



*Előszó a János János
v. Székely és a Debreceni
Közlekedési Műhely
Debrecen, 1932 IX. 14.*

II. CONGRES INTERNATIONAL D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

E 161/26

MADRID, 27—30 SEPTEMBRE 1932.

Professeur TAPIA

Président.

RAPPORTS SUR

LE SCLEROME.

Sous la rédaction du PROFESSEUR BÉLINOFF,
président du Comité International pour l'étude
du Sclérome.

RÉACTIONS SÉROLOGIQUES ET ALLERGIQUES DU SCLÉROME

Prof. NEUBER (Debrecen)



SOFIA
IMPRIMERIE S. M. STAIKOFF
1932.

SEROLOGISCHE UND ALLERGISCHE REAKTIONEN DES SKLEROMS.

Von Prof. EDUARD NEUBER,
Debrecen (Ungarn).

In der Diagnostik des Skleroms kommt heute den serologischen und allergischen Reaktionen schon eine aussergewöhnliche Bedeutung zu, sie haben auch zur Klärung der pathogenetischen Rolle des Sklerombazillus in hohem Masse beigetragen.

Als Frisch 1882 in dem Granulationsgewebe und in dem Sekret von Skleromkranken den nach ihm benannten Kapselbazillus (*Bac. rhinoscleromatis* Frisch) entdeckt hatte, wurde nach kurzfristigem Enthusiasmus seine pathogenetische Rolle bald wieder bezweifelt. Von mancher ernsten und namhaften Seite war seine Pathogenität in Abrede gestellt und er als ein Saprophyt oder höchstens ein facultativ pathogener Erreger dahingestellt worden; ja es wurde sogar behauptet, dass er ein ubiquitär vorkommender Saprophyt wäre, welcher auch unter normalen Verhältnissen in dem Nasenraum an der Schleimhaut des Rachens, oder im katarrhalischen Nasensecret vorzufinden sei; in dem skleromatösen Granulom sollte er nur besonders günstige Lebensbedingungen finden und deshalb möchte er hier in so grossen Mengen schmarotzen. Nach dieser Auffassung müsste sich der Sklerombazillus erst nach Entwicklung des spezifischen Granuloms daselbst vermehren. Gegen die Pathogenität des Frisch'schen Sklerombazillus wurde auch eingewendet, dass er aus Kulturen auf die menschliche Nasenschleimhaut nicht zurückverimpft werden kann. Andere haben seine Sonderstellung — ja auch heute noch — überhaupt nicht anerkannt, sondern ihn mit anderen Kapselbazillen identifiziert, oder für Varianten von solchen (z. B. *Bac. Friedländer*) gehalten (Galli-Valerio). Manche tun das mit der Begründung, dass die bakteriologisch und biochemisch nachweisbaren Differenzierungsmerkmale bei weitem nicht so auffallend, zumal unbeständig sind, dass man auf Grund ihrer innerhalb der Gruppe der Kapselbazillen einzelne Typen zu differenzieren imstande wäre.

In diesem Abschnitt gelangen die bakteriologischen und biochemischen Fragen nur insofern und aus dem Gesichtspunkt zur Besprechung, inwiefern sie mit serologischen Fragen eng verknüpft sind.

Die Ansicht Streits verdient besondere Aufmerksamkeit, nämlich dass das angeblich verschiedene Aussehen und Verhalten der drei Kapselbazillenspezies (*Bac. Friedländer*, *Frisch*, *Abel-Löwenberg*) in den Kulturen keine Art, — sondern Rassenunterschiede sind; er ist der Meinung, dass ein-

zelle derselben nicht einmal für diesen oder jenen Stamm unter allen Umständen charakteristisch sind, denn selbst hierin treten bisweilen bemerkenswerte Schwankungen auf und das wichtigste, dass durch Tierpassage, also durch Veränderung der Wachstumsbedingungen sich ein derartiger Polymorphismus heranzüchten lässt, dass von irgendwelchen Unterschieden gar nicht mehr gesprochen werden kann. Obwohl die Ansichten von Streit stets lebhaften Widerhall fanden, können neuere bakteriologische Untersuchungen nicht ausseracht gelassen werden, vor allem die Beobachtungen von Elbert, dass die *Bac. Frisch-Kulturen* durch sehr charakteristische Eigenschaften sich auszeichnen. Bei Anwendung der directen Agarmikroskopie ist augenfällig, dass die jungen Kolonien von *Bac. Frisch* einen sehr typischen Bau aufweisen und sich von den Kolonien anderer Bakterien der Kapselgruppe recht scharf unterscheiden; die jungen an der Oberfläche von Agar in Petrischalen gewachsenen Kolonien sind *konzentrisch* angeordnet, während die anderen Repräsentanten der Kapselgruppe bogenförmige (*Bac. Friedländer*), palisadenartige (*Bac. lactis aerogenes*) u. s. w. Anordnung zeigen.

Andere wollten die Kapselbazillen auf Grund *fermentativer* Eigentümlichkeiten in Untergruppen, Typen einteilen. Als Differenzierungsmerkmale wurden vor allem ihre Zucker — und Alkoholvergärung, Säure oder Gasproduktion herangezogen, besonders die Arbeiten von Streit, Kabelik, Elbert, Gonsiorowski, Meisel und Mikulaszek sind in dieser Beziehung zu erwähnen. Kabelik hat 1924 sogar ein Schema aufgestellt, mit dessen Hilfe man die Kapselbazillen biochemisch differenzieren können sollte. Nach ihm verflüssigt der *Bac. rhinoscleromatis Frisch* die Gelatine nicht, vergärt Glukose ohne Gasbildung, reduziert den Lakmus nicht. Gonsiorowski, Meisel und Mikulaszek halten das angegebene Schema von Kabelik für ungenügend und ergänzten es mit der Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration der Kulturen und fanden, dass die aus Sklerom gezüchteten Stämme reines Peptonwasser von PH 7, 0 bis 7, 7 alkalisieren, während z. B. der Ozaenastamm von pH 6, 7 bis 6, 15 ansäuert.

Meisel und Mikulaszek verglichen diese Resultate mit den serologischen um einen Parallelismus finden zu können; sie konnten nachweisen, dass jene Bakterienstämme, welche nach Kabelik's Schema dem *Bac. rhinoscleromatis Frisch* entsprachen und reines Peptonwasser alkalisierten, mit Skleromantisera bis zur Titerhöhe positive Seroreaktionen (Komplementfixations- und Agglutinationsversuche) gaben, während diejenige Stämme, welche reines Peptonwasser ansäuerten, wie auch andere der Friedländer-Gruppe angehörende Stämme durchaus negativ reagierten. Sie zogen daraus die Konklusion, dass auf diese Weise in der Kapselbazillengruppe eine jede Untergruppe abgegrenzt werden kann, deren Eigenschaften stabil bleiben.

Die Mehrzahl der Autoren aber (Elbert, Streit, Abel und andere) schätzten die Klassifizierung der Kapselbazillen auf biochemischer Grundlage bei weitem nicht so hoch ein. So sagt Elbert, dass daraus eine ganze Reihe von Irrtümern resultiert; der Grundirrtum liegt aber darin, dass die Differenzierung dieser Bakterien hauptsächlich auf die Ergebnisse der Gärungsreaktion gestützt ist, während andere, zweifellos weit wichtigere Merkmale (Serologie, Morphologie) ausser acht gelassen worden sind. Abel meint auch (Handbuch der path. Mikroorganismen. 1929), dass die Ergebnisse auf diesem Gebiete vollkommen auseinander gingen, auch dann, wenn von den Experimentatoren Kapselbazillenstämme von gleicher Bezeichnung geprüft worden sind; ganz allgemein lässt sich nur sagen, dass die Aerogenstämme das stärkste Gas — und Säurebildungsvermögen zu zeigen pflegen, die Sklerombazillen das geringste, während die anderen Kapselbazillen in der Mitte stehen. Was die Milchgärung angeht, sind auch hierin keine Unterscheidungsmerkmale zu treffen, wenigstens nicht in

dem Ausmasse, dass sie mit den serologischen Reaktionen verglichen werden könnten. Dasselbe bezieht sich auch auf die Indolbildung.

Streit (Ref. im Handbuch der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde) sieht auch nicht bestätigt das Schema von Kabelik: mit der Petruschischer Lakmusmolke konnte er keine sichere Unterscheidungsmerkmale zwischen Sklerom und Friedländer-Bazillen herausdifferenzieren. Nach Streit neigen die meisten Skleromstämme weniger zur Gasbildung, als die Friedländerstämme, was auch den Resultaten Kabeliks entsprechen würde. Elbert und Gerkes konnten noch eine sehr interessante und wertvolle Beobachtung machen, indem sie feststellten, dass der Sklerombazillus sich weniger widerstandsfähig gegenüber der auflösenden Wirkung der Ochsen-galle erweist, als die anderen Kapselbakterien.

Referent glaubt sich ebenfalls so ausdrücken zu dürfen, dass das Differenzieren der Kapselbakterien in Unterarten, bezw. Typen auf biochemischem Wege—die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration mitinbegriffen—mit Sicherheit heute noch nicht möglich sei und *es wird ein sehr grosser Fehler begangen, wenn nur die biochemische Differenzierung angestellt wird, um spezifische Kapselbazillenantigene zu erhalten, welches Unternehmen doch bereits zu grossen Irrtümern und Kontroversien in der Literatur geführt hat. Man soll die biochemischen Versuche parallel mit den serologischen Reaktionen anstellen, wenigstens solange, bis eine völlig einstimmige Beurteilung über den Wert und Verlässlichkeit der verschiedenen Methoden noch nicht vorliegt. Die gleichzeitige, parallele Anwendung der bakteriologischen Methode wäre auch deshalb sehr wünschenswert, weil in den auf breiterer Grundlage, unter grösserer Kritik bearbeiteten Fällen Fehlerquellen eher zu vermeiden sind, wodurch die in der Literatur zu bezeugenden Fehlkonklusionen und Kontroversien einer harmonischeren Gesamt- und Kontrollarbeit den Platz räumen würden.*

Die Unzulänglichkeit der morphologischen, bakteriologischen und biochemischen Methoden drängte nach einer anderen Richtung; man wendete sich den damals noch ganz jungen Reaktionen zu, von denen vorallem die Agglutination, Komplementfixation, Praecipitation, Opsonin- und Aggressinverfahren einen Erfolg verhieszen. *Die aktive und passive Immunisierung, die Immunitätsreaktionen wurden also in allen möglichen Formen herangezogen um diese Frage der Lösung und Entscheidung näher zu bringen.*

Die aktiven Immunisierungsversuche Pfeiffers (1889), Faschings (1891), Löbs (1891), v. Dungen's u. s. w. gaben mehr oder weniger negative Resultate und können nur im negativen Sinne bewertet werden; bessere Immunisierungsergebnisse erhielten später Ballner und Landsteiner, aber auch diese waren noch unsicher, ebenso die Aggressinversuche von Erben (1908). Klemperer und Scheier (1902) hatten diesbezüglich die ersten wertbaren Resultate, indem sie die Frage zu lösen wünschten, ob ein gegen Ozaenabazillen immunisiertes Tier auch gegen Sklerombazillen immun sei und umgekehrt. Sie immunisierten Kaninchen (Versuch I. u. II.) durch steigende Dosen von intraperitoneal einverleibten Sklerom, — bezw. Ozaenabazillen. Sieben Tage nach der letzten Impfung injizierten sie absolut letale Dosen von Sklerombouillonkultur den Ozaenatieren, oder umgekehrt. Die Versuchstiere blieben den Kontrolltieren gegenüber am Leben, damit glaubten Klemperer und Scheier die

Gruppenimmunität bewiesen zu haben. Ganz ähnliche Resultate erhielt Streit (1906), indem er mit schwachvirulenten Friedländer, — bzw. Skleromkulturen Mäuse an der Schwanzwurzel impfte, die später mit virulenten Kulturen infiziert wurden. Diese Versuche ergaben, dass gewöhnlich eine mit Sklerom immunisierte Maus gegen Friedländerinfektion, eine mit Friedländer immunisierte gegen Sklerominfection sich in geringerem Masse widerstandsfähig zeigte, als das betreffende Kontrolltier. Streit will aber von diesen Resultaten keine besondere Schlüsse ziehen, weil die gegenseitige Beeinflussung der beiden Bakterienpezies doch ziemlich gering war. Dem gegenüber gibt Löwenberg an, dass eine gegenseitige Immunisierung zwischen Pneumobazillen und Kapselbazillen nicht entstehe. Toennissen (1915—21) konnte sich davon überzeugen, dass die Kapselbakterien, wenigstens die mit mächtig entwickeltem Ektoplasma Meerschweinchen und Mäuse wirksamer zu immunisieren imstande sind, als die kapsellosen, oder die mit schwächlichem Ektoplasma versehenen.

Die passive Immunisierung geschieht mit Seren von aktiv immunisierten Tieren. Die Resultate sind hier nicht eindeutig, indem die älteren Arbeiten v. Eisler und Porges, Landsteiner u. a. überhaupt keine, oder doch kaum verwertbare Resultate lieferten. In den letzten Jahren soll Julianelle diesbezüglich positive Ergebnisse aufweisen können, welche bisher aber noch nicht bestätigt worden sind, im Gegenteil sie wurden von mehreren Autoren bestritten. Über das Pfeiffersche Phaenomen bei den Kapselbakterien sind die Ansichten ebenfalls geteilt. Clairmont äussert sich sehr skeptisch, da er die sicher letale Dosis eines Friedländerstammes in 1—5 ccm. Friedländerserum aufschwemmte und diese Emulsion Meerschweinchen intraperitoneal injizierte; er bekam niemals Schutzkörper, die Meerschweinchen gingen ein. Wilde hatte mehr Erfolg indem das mit 2 ccm. Skleromkultur infizierte Meerschweinchen, welches gleich darauf 2 ccm. Skleromimmunserum bekam, am Leben blieb, während das Kontrolltier starb. In ähnlichem Sinne ausgeführte Kreuzversuche mit Skleromserum und Friedländerkultur gaben ebenfalls positives Pfeiffersches Phaenomen. Scheier und Klemperec wollten die Frage beantworten ob das Serum eines gegen Ozaenabazille, Rhinosklerombazillen und Friedländerbazillen immunisierten Tieres andere Tiere nur gegen diese Bakterien oder auch gegen die beiden anderen immunisire? Diese Kreuzversuche bewiesen eine Gruppenimmunität, Streit bemängelt zwar mit vollem Recht an diesen Versuchsreihen das Fehlen von notwendigen Kontrollversuchen mit Normal-Kaninchenserum.

Unter den *serologischen Methoden* (Komplementfixation Agglutination, Oponinverfahren, Praezipitation usw.) konnten zuerst mit der Komplementfixation innerhalb der Kapselbakteriengruppe einzelne Unterarten, Typen unterschieden werden, auch heute noch wird sie allgemein für die einfachste und verlässlichste Methode gehalten. Von den ersten einschlägigen Versuchen müssen die von *Ballner* und *Reibmayr* mit von durch *Friedländer-Bazillen* immunisierten Kaninchen gewonnenen Immunseren angestellten Komplementfixationsversuche hervorgehoben werden; sie haben mit Extrakten aus verschiedenen Kapselbakterien in den Immunseren von mit Friedländerbazillen vorbehandelten Kaninchen positive Komplementfixation erhalten, welche jedoch sowohl mit den Friedländerantigenen, als auch mit den Antigenen aus anderen Kapselbakterien zustande kam, in grösseren Immunserenverdünnungen war allerdings die Bindung nur mit dem homologen Antigen eine vollkommene, mit den heterologen aber eine unvollkommene. Die Versuche von *Ballner* und *Reibmayr* waren also bei weitem keine verheissungs-

volle; was die serologische Differenzierung der Kapselbakterien anbelangt, die Aussichten verschlechterten sich noch weiter, als auch mit *heterologen* (Staphylokokken) Antigenen positive Bindungen gewonnen wurden.

Streit betont ausdrücklich, dass die relativ sichersten Resultate im allgemeinen die Methode der Komplementablenkung von *Bordet-Gengou* zu zeitigen scheint, weiterhin sagt er: „*grundlegend hiefür ist die Arbeit von Goldzieher und Neuber*“. Im Serum von Skleromkranken haben *Goldzieher* und *Neuber* (1909) zum ersten Male spezifische Antikörper in Form von Komplementfixationsstoffe nachgewiesen, damit gleichzeitig jene althergebrachte Ansicht, dass das Sklerom eine Lokalerkrankung wäre, endgültig widerlegt. *Goldzieher* und *Neuber* (1909) hatten nicht nur in den Seren von immunisierten Tieren, sondern zuerst auch im Menschenserum eingehendst die Anwesenheit von spezifischen Reaginen, bzw. Komplementfixationsstoffe studiert, vorallem aus dem Gesichtspunkt, ob Skleromkranke solche Schutzstoffe in, zu Zwecken der Komplementfixation ausreichender Menge produzieren, d. h. ob sie zur Skleromdiagnose praktisch verwendet werden können. Diese Untersuchungen trachteten schon damals die aetiologische Rolle des Skleromba, zillus zu erweisen, da Skleromserum nicht nur mit Skleromantigenen, sondern auch mit den Antigenen aus Friedländerbazillen und auch anderweitigen Bakterien zusammengebracht wurde aus dem Grunde, dass die Frage der serologischen Differenzierbarkeit erforscht werden könne. Später hat *Neuber* (1917) allein die Differenzierungsversuche mit dem Antigen aus *Bac. Ozaenae* (*Abel-Löwenberg*) fortgesetzt, indem er das Immuneserum von Skleromkranken ausser dem *Friedländer-Antigen* auch mit dem *Antigen* des *Ozaena-Bacillus* zusammenbrachte, wobei er sich darüber überzeugen konnte, dass das Skleromimmuneserum mit dem Ozaenaantigen keine Bindung gab, nur in den kleinsten Verdünnungen zeigte sich eine gewisse Gruppenreaktion, die aber praktisch belanglos war. Diese grundlegenden Versuche wurden nach der gleichen Technik, wie die damals noch ganz neue, auf dem Phaenomen von *Bordet-Gengou* beruhende Komplementfixationsmethode vorgenommen.

Heute ist dieses Gebiet schon viel bearbeitet worden, es wurden bereits mit den Seren von immunisierten Tieren und von Skleromkranken Komplementfixationsversuche angestellt. Nicht nur die Zahl der Arbeiten ist eine grosse, sondern ihre Einstellung und ihre gesetzten Ziele sind sehr verschieden. Es scheint angebracht zu sein diese Arbeiten aus gewissen Gesichtspunkten um einige wichtigere Fragen zu ordnen. Bei der Beurteilung der, mit dem aus *Frisch'schen* Bazillen hergestellten Antigen ausgeführten Komplementfixation müssen folgende Gesichtspunkte beachtet werden: 1) Werden in Seren von Skleromkranken, oder immunisierten Tieren Komplementfixationsstoffe (Schutzstoffe) gebildet, und wenn ja, zu welcher Zeit, bzw. zu welcher Zeit

sind sie in solcher Menge vorhanden, dass sie als solche nachgewiesen werden können? 2. Lassen sich mit Hilfe des Komplementfixationsverfahrens innerhalb der Kapselbakteriengruppe (*Bac. Friedländer*, *Bac. Frisch*, *Bac. Abel-Löwenberg*, *Bac. aerogenes lactis* usw.) Unterarten, bzw. Typen differenzieren? 3. Endlich tauchen technische Fragen auf, insbesondere in Bezug auf die Herstellung des Antigens und Behandlung des Immuserums. Diese Gesichtspunkte umfassen und erschöpfen fast alle Fragen, die die Serologie des Skleroms betreffen. Die erste Frage kann heute bereits eindeutig beantwortet werden.

Die beiden ersten Punkte gehören so innig zusammen, dass sie auf einmal besprochen werden müssen, obwohl die Frage der Spezifität immer streng im Vordergrund steht. Die Forschungsergebnisse der letzten 15—20 Jahre können nicht ganz für eindeutig angesprochen werden: *Area-Leao*, *Abramowitz* und *Bierratzki*, *Babes*, *Barraud*, *Bürger*, *Elbert*, *Feldmann* und *Gerkes*, *Feldmann*, *Galli-Valerio*, *Gonsiorowski*, *Goldzieher* und *Neuber*, *Gragerowa*, *Jaroslavski*, *Irsai*, *Kalina*, *Karyševa*, *Kordatova*, *Kabelik*, *Laskievicz*, *Mazzanti*, *Mestscherski*, und *Hrintschar*, *Meisel* und *Mikulaszek*, *Mrongovius*, *Nagy*, *Ninger*, *Prášek* und *Prica*, *Pick*, *Quast*, *Sercer*, *Segre*, *Snijders*, *Suess*, *Togunova*, *Tomášek*, *Tchernogubow* und andere konnten zwar mit Skleromantigen im Serum von mit Skleromantigen immunisierten Tieren und Skleromkranken eine Komplementfixation erreichen, doch sind ihre Meinungen in den folgenden Fragen schon geteilt: vor allem was die Spezifität der Reaktion anbelangt, indem einige die Reaktion für vollkommen spezifisch erklären, mit deren Hilfe man die Kapselbazillen von einander zu differenzieren imstande ist, andere konzedieren das nur zu einem gewissen Grade, weil mit verwandten Kapselbakterien, wenigstens mit einem Teil von ihnen Gruppenreaktionen zustandekommen, oder zustandekommen können; mit einem Wort glauben sie die Bakterien dieser Gruppe mit Hilfe der Analyse des Rezeptorenapparates nicht ganz streng von einander differenzieren zu können. Ein dritter Teil der Autoren erkennt die Spezifität überhaupt nicht an, nach ihnen wären die Kapselbakterien mit Hilfe der Komplementfixation überhaupt nicht differenzierbar. Die einzelnen Arten der Kapselbakterien halten sie für nicht selbständige Erreger, sondern nur für Varianten derselben Art, welche unter verschiedenen Einflüssen eine Umwandlung erfahren können.

Wie bereits erwähnt, hatten sich *Goldzieher* und *Neuber* (1909) im Laufe ihrer Komplementfixationsversuche über die Spezifität des serologischen Verfahrens überzeugt; ihre Versuche haben sie damals in folgenden Punkten zusammengefasst: „1. Zur Differenzierung des *Bacterium Friedländer* und des *Bacterium scleromatis Frisch* d. i. zur Differenzierung der Kapselbakteriengruppe ist die Komplementfixationsreaktion ein sehr geeignetes und leicht durchführbares Verfahren. 2. Wir können auf Grund unserer eigenen bisherigen Versuchen bereits fest-

stellen, dass der *Bac. rhinoscleromatis Frisch* biologisch vom *Bac. pneumoniae Friedländer* abweicht. 3. Im Blutserum von Rhinoskleromkranken sind Antikörper gegenüber dem Sklerombacillus in nachweisbarer Menge vorhanden, so dass durch sie die Komplementfixation erzielbar ist, als spezifische Reaktion des Sklerombacillus. 4. Diese Antikörper geben mit dem *Friedländer-Bacillus* keine Komplementfixation. 5. Im Sinne der letzten zwei Punkte erscheint die aetiologische Rolle des Sklerombacillus beim Entstehen des Rhinoskleroms als bewiesen und es entfällt die Hypothese, dass der Sklerombacillus nur als unschuldiger Saprophyt auf der Nasenschleimhaut vorkomme“. Ihre Ergebnisse (*Goldzieher* und *Neuber*) übereinstimmen fast vollkommen mit denen von *Elbert*, der in den letzten Jahren (1923—1932) überaus wertvolle Arbeiten um die Forschung der Sklerompathogenese entwickelt hat. *Elbert* hält die Komplementbindungsreaktion für vollkommen spezifisch, und geeignet zur Unterscheidung von Untergruppen, d. h. Typen innerhalb der Kapselbakteriengruppe. Aus seinen mit Komplementbindungsreaktion sich befassenden Arbeiten zieht er folgende Schlüsse: „in unseren Arbeiten über die Komplementbindungsreaktion beim Rhinosklerom und über ihre epidemiologische und klinische Bedeutung haben wir auf Grund eines grossen klinischen Materials die Möglichkeit gehabt, darauf hinzuweisen, dass im Serum von Rhinoskleromkranken als Regel sich spezifischer Ambozeptor ausschliesslich in Beziehung zum *Frisch-Bazillen* findet. Auf solche Weise kann mit Sicherheit behauptet werden, dass man dem Rhinoskleromstäbchen, dem s. g. *Frisch-Bazillus* eine vollkommen selbstständige biologische Rolle zuschreiben kann, die entgegengesetzten Ansichten einer ganzen Reihe von Autoren müssen als irtümlich angesehen werden.“

In diesen Arbeiten (*Goldzieher* und *Neuber* 1909, *Neuber* 1930, *Elbert* 1923—1931) herrscht also völlige Einstimmigkeit darüber, dass im Serum von Skleromkranken mit der Komplementbindung nachweisbare Reagine zirkulieren, welches Phänomen als ein ausgezeichnetes Hilfsmittel zur Stellung der klinischen Diagnose verwertet werden kann; ferner über die wichtige Rolle des Sklerombacillus in der Pathogenese des Skleroms. Allerdings gibt *Quast* seinem Zweifel Ausdruck, ob dem Sklerombacillus in der Pathogenese tatsächlich eine primäre Rolle zukäme, oder ob er nur ständiger Begleiter von anderen Mikroorganismen sei; es fehlen noch manche der Beweise, mit deren Hilfe man die Pathogenität des Sklerombacillus den Skeptikern gegenüber mit 100% Sicherheit nachweisen könnte, obwohl die serologischen Reaktionen — bei den Agglutinations- und allergischen Versuchen wird das noch eingehender besprochen — dazu zweifellos berechtigen würden. Doch kann nicht geleugnet werden, dass ein wichtiger Beweis noch aussteht, die positive *Inokulation* auf Menschen aus reiner Kultur.

Es ist wunderbar, dass ein ansehnlicher Teil der Verfasser sehr grosses Gewicht auf die Tierimpfungen legt. Zahlreichen Infektionskrankheiten gegenüber verhalten sich die Tiere, wie bekannt, refraktär und auch umgekehrt. Man könnte nach dieser Überlegung die Infektiosität mancher Pilzkrankungen der Haut (z. B. das Epidermophyton, das Mikrosporon Audouini) bezweifeln, weil sie auf Tiere unüberimpfbar sind. Nur Menschenversuche gewähren tieferen Einblick in diese Frage, auch hier wird man aber gelegentlich einer individuellen Immunität begegnen können, welche der Ansiedlung Fortpflanzung der Sklerombazillen den Boden entzieht. Die Tierversuche von *Frisch*, *Vymola*, *Stepanov Streit*, *Kraus*, *Pavlovsky* u. m. a. haben grösseres Interesse gefunden. Unter den Versuchstieren hat sich die Maus am empfindlichsten gegen eine Sklerominfektion erwiesen, auch bei ihr wird das typische Granulationsgewebe und Bazillenbefund durch die bald eintretende Resorption behoben, die beim Menschen üblichen typischen und beständigen Skleromerscheinungen kommen nicht zustande. Es ist wohl möglich, dass man noch nicht über die nötige Fertigkeit zur Überimpfung auf Tier verfügt. Überimpfungen auf die menschliche Nasenschleimhaut sind wohl nicht zeitgemäss, weil die noch bei weitem nicht ausgestaltete Therapie ein solches Vorgehen streng verbietet. Allerdings sind in der Literatur auch solche Versuche bekannt, bisher von negativem Resultat. Eine endgültige Entscheidung für Skeptiker kann zweifellos in dieser Richtung erwartet werden.

An der Ausgestaltung der Komplementsbindungsmethode haben neudings noch *Tomašek*, *Prašek* und *Prica*, *Meisel* und *Mikulaszek*, *Virabov* u. a. mitgearbeitet. Nicht nur mit neuen Gedanken, sondern auch durch die Ausnützung der feineren, modernen Versuchstechnik haben sie die Forschungen befruchtet; an endemischen Gebieten wohnend, hatten sie ihre Versuche an einem viel grösseren Material breit angelegter durchführen können; sie verfügten stets über frisches Kulturmateriel, was bei der Anstellung der serologischen, besonders der allergischen Reaktionen nicht gleichgültig ist. *Prašek* und *Prica* haben ebenfalls 21 Skleromkranken, also ein reiches Material untersuchen können, auch sie stellten eine vollkommene Spezifität der Komplementsbindungsmethode fest. Den 21 sicher für Sklerom diagnostizierten Fällen gegenüber standen die Sera von 32 an chronischen Nasen und Pharynxkatarrh leidenden Kranken, ferner noch 114 Wassermannpositive und 80 negative Sera. Die Sera von Skleromkranken ergaben durchwegs positive Resultate, die an Nasen- und Pharynxkatarrh Leidenden reagierten negativ, 2 Sera ausgenommen — in der Familie dieser zwei Serenspender kamen aber 3 Skleromerkrankungen vor —, die Wassermann positiven und — negativen Sera gaben ausnahmslos Haemolyse.

Tomašek (Brno) hat in den Jahren 1929—1930 39 Skleromseren untersucht, 28 gaben mit der Komplementsbindung stark, 8 schwach positive 3 vollkommen negative Resultate. Von 16 skleromverdächtigen Fällen reagierten 14 negativ, 1 positiv und 1 gab zweifelhaftes Resultat; bei dem positiv reagierenden Fall bestand ausser einem Rachenkrebs auch klinisch starker Verdacht auf Sklerom. Bei an verschiedenen Nasen-Kehlkopf- und Rachenkatarrh oder Tumoren leidenden Patienten (11 Tuberkulösen, 6 Syphilis, 5 Karzinome und 16 andere Erkrankungen) erhielt er nur in einem Fall positive Reaktion (banaler Rachenkatarrh). Die mit Skleromantigen positiv reagierenden Fälle gaben

also mit den Antigenen anderer Kapselbakterien, d. h. heterologen Antigenen durchwegs negative Resultate. Die Komplementbindungsreaktion erklärt auch *Tomasek* für die wertvollste, unter den serologischen Methoden, besonders mit den inaktiven Verfahren. *Virabov* (Charkov) berichtet über 19 Skleromkranken, die mit Skleromantigen ausnahmslos positiv reagierten, 51 Ozaenakranken reagierten zu 14% positiv; er erblickt in diesem positiv reagierendem Stadium, der an Rhinitis atrophicans leidenden Ozaenakranken überhaupt das Frühstadium des Skleroms und aus diesem Grunde verlangt er den weiteren Ausbau der serologischen Differentialdiagnose zwischen Sklerom und Ozaena hauptsächlich in Bezug auf die K. R. Nach *Gonsiorowski* und *Meisel* wäre — obwohl sie die K. R. für vollkommen spezifisch halten, der Ansicht von *Quast* ähnlich, — eine offene Frage ob die Sklerombazillen tatsächlich die Erreger dieser Krankheit wären, oder ob sie nur gemeinsam mit einem unbekanntem Virus vorkämen, es nur begleiten würden? *Neuber* (Budapest und Debrecen) erhielt bei sicher für Sklerom diagnostizierten 27 Fällen (1909—1932) — zwei Fälle gemeinsam mit *Goldzieher* beobachtet — ausnahmslos positive Bindungen, ferner aus 3 verdächtigen Fällen bei zweien ebenfalls; der eine von den beiden letzteren zeigte anlässlich der Obduktion (Todesursache Dysenterie) an der Bronchialschleimhaut stecknadelkopfgrosse, typische auch histologisch bewiesene Skleromherde; Kontrollsera (Skleromverdacht ausgeschlossen) reagierten ausnahmslos negativ, demnach hält er seine 1909 geäußerte Meinung über die Spezifität der Reaktion auch heute ungeschmälert aufrecht.

Die Mehrzahl der vorher erwähnten Verfasser hält die K. R. nicht nur für eine zur Differenzierung innerhalb der Kapselbakteriengruppe geeignete Methode vom theoretischen Wert, sondern direkt für eine ausgezeichnete klinische Hilfsmethode, besonders vom Gesichtspunkte des praktischen Arztes; man begegnet aber auch einer Opposition, die die Spezifität des Rezeptorapparates des Sklerombazillus, mithin die praktische Bedeutung der K. R. anzuerkennen sich weigert. Vorallem schreibt ihr *Pasini* (1911) keine Bedeutung zu, leugnet besonders ihre Spezifität. Zwar hat auch *Pasini* mit der Komplementbindung im Krankenserum Antikörper gegen den Frisch-Bazillus gefunden, allerdings mit der Einschränkung, dass das unter 5 Kranken nur bei 4 gelungen ist; in dem fünften Fall hat er aber mit dem alkoholischen Extrakte aus Skleromknoten ebenfalls positive Reaktion erhalten Entgegen den Versuchen von *Goldzieher* und *Neuber* sagt er für unwahrscheinlich, dass der Skleromkranke nur Antisklerom-Ambozeptoren produzieren würde, welche sich dem *Friedländer*-Antigen gegenüber vollkommen neutral verhalten möchten. Von seinen 5 Fällen gab einmal das Serum von Skleromkranken vollkommene Bindung mit dem *Fiedländer*-Antigen und eine unvollkommene mit dem *Abel-Löwenbergschen* Ozaena-Antigen. *Pasini* ist also nicht davon überzeugt, dass das

Skleromserum spezifische Antikörper gegen die *Frisch*-Bazillen führen würde, mag auch die Ansicht nicht teilen, dass dem *Frisch*-Bacillus in der Pathogenese des Skleroms eine entscheidende Rolle zukäme, erblickt auch das nicht für erwiesen, dass der *Frisch*-Bacillus mit Hilfe der K. R. sicher von den *Friedländer*-schen und *Abel-Löwenberg*-schen Bazillen unterschieden werden könnte. *Stanziale* konnte im Serum von, mit steigenden Dosen von Skleromkultur immunisierten Kaninchen überhaupt keine Reagine finden, mit welchem Befund er heute zweifellos allein da steht. *Laskiewicz* hat unter 10 Skleromkranken nur bei 3 positive K. R. gefunden, die 7 anderen gaben auch mit *Ozaena*- und *Friedländer*-Antigenen positive Bindungen, ja ein Skleromserum gab sie nur mit dem *Friedländer*-Antigen.

Die Seroreaktionen vermögen ausserdem noch dann von grossem Nutzen zu sein — wie das *Neuber* auf dem internationalen dermatologischen Kongress in Kopenhagen, 1930 auseinandersetzte, — wenn die klinischen Erscheinungen an, für die histologische Diagnose unzugänglichen Stellen, in der Tiefe des Atmungsapparates sitzen, zumal auch hier in Form von atrophischen, narbigen höchstens diffusen Granulationen; während des Krieges hat er die K. R. aus dieser Hinsicht besonders gut verwertet, als er skleromverdächtige Pharynx- und Larynxfälle mit der K. R. als solche identifizieren konnte. Hauptsächlich in Ländern mit zahlreichen Skleromfällen (Russland, Ukraine, Polen, Tschechoslovakei, in letzter Zeit auch Jugoslawien) und endemischen Herden besitzen die serologischen Methoden, vorallem die K. R. einen Wert, weil mit und auch ohne klinische Untersuchungen Massenreaktionen angestellt werden können (Einsendung des suspekten Blutes in serologische Laboratorien) wenigstens die Angehörigen, die nähere Umgebung der Skleromkranken können serologisch geprüft werden. Ausserordentlich wertvoll sind auf diesem Gebiete die Arbeiten von *Elbert*, *Feldmann*, *Gerkess* die mit Hilfe von klinischen, bakteriologischen, histologischen vorallem aber serologischen Untersuchungen zahlreiche verborgene, oder latente Skleromfälle, ja endemische Herde in Weissrussland aufzudecken vermochten. Die zukünftige Rolle der serologischen Reaktionen (K. R.) bei Massenuntersuchungen erhellt aus den Angaben von *Feldmann*, der in 10 Bezirken von Weissrussland in den Jahren 1924—1926 rund 130 Skleromfälle aufgedeckt hat; in einem einzigen Bezirk, dem am schwersten durchseuchten Minsker fand er in 41 Gemeinden 59 Kranken. Ausser der klinischen wurden in diesen Fällen bakteriologische (Abimpfung des Nasensekretes auf Neutralagar), besonders aber serologische Untersuchungen (K. R.) vorgenommen an Individuen, welche mit Skleromkranken in irgendwelcher Verbindung (Verwandschaft, Beruf) standen. *Feldmann* sagt selber: „Für die Aufdeckung endemischer Skleromherde bei Massenuntersuchungen hat die Komplementbindungsreaktion augenfällige Bedeutung.“

Diese Reaktion gibt die Möglichkeit der Diagnose verborgener Formen der Erkrankung“.

Elbert und *Gerkess* schätzen die Zahl der Skleromkranken in Weissrussland in den letzten 4—5 Jahren auf 400, wahrscheinlich ist sie aber mit den latenten und verborgenen Fällen noch höher. In endemischen Gebieten erhielten sie unter 679 Seren 250—mal stark und 10—mal schwach positive Bindungen. 99 klinisch sicher positive Fälle gaben durchwegs positive Reaktionen (Kontrollseren negativ), von 15 klinisch verdächtigen Fällen zeigten 5 positive Reaktionen, unter ihnen befanden sich 4 Familienangehörige von Skleromkranken.

Diese statistischen Angaben beweisen mit absoluter Klarheit die Bedeutung von Massenuntersuchungen; in der neuesten Skleromliteratur findet man das bereits öfters festgestellt, — weil mit Hilfe der serologischen Untersuchungen auch dann viele Skleromfälle aufgedeckt werden können, wenn die Amtsärzte die tiefer und verborgen gelegenen Erscheinungen, infolge Mangel an Instrumenten (Laryngoskopie, Bronchoskopie), oder an spezieller Ausbildung zu erkennen nicht imstande wären.

Es besteht nach *Prašek* und *Prica* die Möglichkeit, dass die serologische Diagnose der klinischen vorausgehen kann und, dass mit ihrer Hilfe nicht bloss verborgene Infektionen, sondern auch Paziententräger sich erfassen lassen. Auf Grund epidemiologischer Untersuchungen rückt in der neuesten Literatur die Rolle solcher *Bazillenträger* immer mehr in den Vordergrund. Wahrscheinlich gibt es solche in hoher Zahl, *Erbrich* konnte an Kindern, die aus endemischen Gebieten auf skleromfreie Gegenden übersiedelten, nach jahrelanger Symptommfreiheit Skleromerscheinungen nur im späteren Alter konstatieren. Übersiedelungen sollte man aus Skleromgebieten nur nach negativ ausgefallenen Seroreaktionen gestatten, denn negativer klinischer Befund allein bietet kein sicheres Gewähr.

Die klinische, bakteriologische und auch serologische Aufdeckung von Skleromfällen wird zweifellos durch den Umstand erschwert, dass der Infektionsmechanismus heute noch unbekannt ist und man mehr oder weniger — was die Fundorte der Skleromkranken anbelangt — nur auf Statistiken angewiesen ist. Die allgemeine Beobachtung zeigt, dass diese Krankheit vor allem die arme landwirtschaftliche Bevölkerung heimsucht, woraus manche Verfasser auf eine animalische Infektion schliessen zu dürfen dachten, in Verbindung mit Unterernährung und desolaten hygienischen Verhältnissen, wie *Frankenberger* schon 1907 darauf aufmerksam machte. *Neuber* verwies in einem Vortrag 1917 darauf, dass an endemischen Gebieten der Viehstand serologisch auf Sklerom untersucht werden müsste; solche Untersuchungen, könnten an endemischen Gebieten möglicherweise Überraschungen zeitigen.

Manche Autoren (*Elbert*, *Tomašek*, *Prašek* und *Prica*) weisen auf die Häufigkeit der familiären Infektion hin. Die Angaben von

Feldmann sind in dieser Beziehung besonders interessant, da er 84 Angehörige von 24 aus 12 Familien entstammenden Skleromkranken hauptsächlich auf Grund serologischer Untersuchungsmethoden (K. R.) für krank gefunden hat, weil ja die Mehrzahl der Fälle sich noch in dem frühen – oder latenten Stadium, oder in Form von verborgenen Herden befand. Vom Gesichtspunkte des Durchbruches der serologischen Reaktionen (K. R.) sind die Bestrebungen von *Schröter* sehr beachtenswert, der zur Eindämmung des Skleroms schon vor dem Kriege eine internationale Aktion vorschlug. An dem internationalen oto-laryngologischen Kongress in Kopenhagen, 1928 haben *Belinoff* und *Hajek* zu demselben Zweck die Schaffung eines internationalen Komitees proponiert, das unter dem Vorsitze von *Belinoff* tatsächlich gebildet wurde. Diese internationale Organisation wird unter den verschiedenen Untersuchungsmethoden der Serologie sicherlich ihren gebührenden Platz einräumen.

Über die Verwertbarkeit der Seroreaktionen im *Frühstadium des Skleroms* gehen die Ansichten auseinander. Nach *Elbert* und *Gerkess* kann die K. R. gleichfalls positiv ausfallen im Früh — (3–6 Monate) und in Spätstadium (10 Jahre). *Prášek* und *Prica* äussern sich zurückhaltender, indem sie *positive Reaktionen* gewöhnlich nur in den chronischeren Stadien erhielten, im Frühstadium dagegen wäre die K. R. nicht ganz verlässlich infolge der mangelhaften Bildung der Schutzstoffe; sie haben deshalb die K. R. mit einem später zu erörternden Quantitativverfahren ergänzt, welches nach ihnen auch in den Frühstadien Bindungen zu geben pflegt, ohne zu Ungunsten der Spezifität.

Gegenstand des dritten Punktes sind technische Fragen unter besonderer Berücksichtigung der Antigenherstellung und Behandlung des Immunserums. Der serologischen Technik kommt in dieser Beziehung eine ausserordentlich wichtige Rolle zu. *Goldzieher* und *Neuber* gaben schon in ihrer ersten Mitteilung (1909) ihrer Auffassung Ausdruck, das es eigentlich auf die Herstellung des entsprechenden Antigens ankommt, weil im Anfang eben aus der Verwendung unzweckmässig hergestellter Antigene Missverständnisse entstanden; widersprechende Resultate der Skleromforscher in der serologischen Diagnostik (K. R. Agglutination, Praecipitation usw.) gehen eben aus dem bedauerlichen Umstande hervor, dass sie nicht entsprechende und einheitliche Antigene verwenden; zweifellos wäre die Anwendung von *genau vorgeschriebenen, fabrikmässig hergestellten Standard-Antigenen* am empfehlenswertesten, der bei dem heutigen regen internationalen wissenschaftlichen Kontakt sicher nicht im Wege stände. Man möchte als einen grossen Vorteil empfinden, wenn ein internationales, z. B. das gegenwärtig in Madrid anwesende Komitè einen, hinsichtlich der Vergleichung sich für gut erwiesenen Antigentyp als obligat erklären würde.

Goldzieher und *Neuber* haben in ihren ersten Versuchen (1909) aus einem jeden zu untersuchenden Bakterienstamm je zwei verschie-

dene Antigene verwendet. Teils wurden mit physiologischer Kochsalzlösung bereitete, eine Stunde lang auf 80° sterilisierte Bakterienemulsionen verwendet, teils stellten sie Bakterienextrakte her, indem sie die obige Bakterienemulsion bei Zimmertemperatur 48 Stunden lang in einem Schüttelapparat geschüttelt haben. Nach Zentrifugieren erhielten sie eine etwas matt-opaleszierende Lösung, welche den Bakterienemulsionen ähnlich titriert wurde.

Nach ihnen wurden diese beiden Wege der Antigenherstellung von den meisten Verfassern unverändert übernommen, nur später nach Verfeinerung der serologischen Technik waren Neuerungen, Modifikationen vorgenommen.

Aktive Immunisierungsversuche mit Kapselbakterien ergaben anfangs (Dungern, Fasching, Löb und andere) deshalb negative, oder doch unzulängliche Resultate, weil aller Wahrscheinlichkeit nach, technische Fehler unterliefen. Die Versuche von Ballner und Reibmayr können ähnlich beurteilt werden, indem nebst richtiger Aufstellung der Versuchsreihen die Differenzierungsversuche innerhalb der Gruppe der Kapselbakterien nicht, oder kaum gelungen sind.

Spätere Verfasser arbeiteten grösstenteils gleichfalls mit lebenden, oder getöteten Bakterienemulsionen, oder wässrigen Bakterienextrakten. Alkoholische Bakterienextrakte hatten sich laut einstimmiger Ansicht nicht bewährt.

Die überwiegende Mehrzahl der Verfasser empfiehlt zur Antigenbereitung die Verwendung von jungen (18—24—48 stündigen) Kulturen; Extrakte und Emulsionen aus jungen Kulturen sind aktiver und verlässlicher, weil die älteren antikomplementär wirken.

Eigene Wege schlagen *Prasek* und *Prica* ein, indem sie die Bakterien und ihre Kapseln durch Lösung in Urea zum Verschwinden brachten, ohne dadurch den Wert und die Spezifität des Antigens beeinträchtigt zu haben. Mit einem solchen Antigen haben sie in allen geprüften Fällen von skleromatischen Erkrankungen zweifelloste und eindeutige Resultate bekommen. *Prasek* und *Prica* meinen, dass diese sicherere und präzisere wären, als jene, die sie bei gleichzeitiger Verwendung von wässrigen Extrakten oder von bazillären Emulsion in denselben Seren bekamen. Die Technik soll ganz einfach sein, nur benötigt sie etwas mehr Zeit, indem man die Urea nach eingetretener Lösung (48 Stunden), durch ein Dialysierverfahren entfernen muss (6 Tage). Durch Phenolzusatz (0.5%) kann man die Lösung unbeschränkt lang aufbewahren. Zur Kontrolle benützen sie einen bazillären wässrigen Extrakt, ein Filtrat aus Bouillonkultur und einen wässrigen Extrakt aus dem skleromatischen Gewebe. Das Filtrat von Bouillonkulturen erwies sich als unbrauchbar, hingegen bewährt sich der wässrige Extrakt aus skleromatischen Gewebe und noch brauchbarer war der wässrige bazilläre Extrakt, aber keiner reichte an das durch Urea gewonnene Antigen. Mit diesem Antigen glauben *Prasek* und *Prica* eine feinere Einstellung der Reaktion erreicht zu haben, welche hauptsächlich für kleinere Mengen von Reaginen (frische, latente Fälle)

wertvolle Dienste leisten möge, mit der Betonung, dass die bisher verwendeten Antigene (*Goldzieher-Neuber*) unzweifelhaft gut sind, und dass man in einer grossen Zahl der Fälle mit ihnen gute Resultate erzielen kann.

Die Resultate von *Prášek* und *Prica* wurden bisher noch nicht nachgeprüft, sollten sie sich in dieser Einstellung für richtig erweisen, dann würde dieses Verfahren einen grossen Fortschritt bedeuten.

Tomašek hat die K. R. qualitativ ausgeführt, u. zw. die letztere mit Hilfe des *Calmette-Masol-schen* Methode. Nach *Tomašek* ist die quantitative Methode weit empfindlicher, mithin verlässlicher, doch ebenso spezifisch, als die qualitative. Bei der ausserordentlichen Empfindlichkeit der quantitativen Methode kommen die manchmal eintretenden Gruppenreaktionen nicht in Betracht. *Tomašek* empfiehlt diese Methode vorallem in verdächtigen (frühen und latenten) Fällen, wo das Krankenserum nur durch quantitative Titrierung bestimmbare kleine Mengen von Reaginen enthält. Obwohl auch dieses Verfahren als eine wertvolle Anreicherung der K. R. erscheint, muss erst ebenfalls noch bestätigt werden und kann meiner Meinung nach nur nebst entsprechenden qualitativen Kontrollen ausgeführt werden.

Toennissen gelang es zuerst nachzuweisen, dass die Kapselsubstanz ein *Polysaccharid der Galaktose (Galaktan)* sei und entkräftigte damit die alte Ansicht, dass sie aus Mucin, oder Nukleoprotein bestehe. Die Kapselsubstanz löst sich durch Einwirkung verdünnter Salzsäure unter Erwärmen, während Trypsin sie nicht anzugreifen imstande ist.

Diese Versuche wurden von amerikanischen Forschern *Avery, Heidelberger* und *Goebel, Müller*, aber hauptsächlich von *Julianelle* fortgesetzt, deren Ergebnisse folgende sind: aus den Kapselbazillen kann man zwei verschiedene Stoffe gewinnen u. zw.: 1. ein *Kohlehydrat*, 2. ein *Nukleoprotein*. Die oben genannten Autoren behaupten noch, dass das Kohlehydrat der eigentliche Träger typenspezifischer Reaktionen in der Kapselbazillengruppe ist, während das Nukleoprotein nur artspezifisch wirken möge. Zu diesem Behufe haben Verfasser Tiere mit Kapselbakterien „C“ (*Bac. capsulatus*) immunisiert. Sie arbeiteten hauptsächlich mit jungen Kulturen und trachteten nicht höhere Titer zu erreichen, weil alte Kulturen gewöhnlich grössere Mengen von artspezifischen Substanzen enthalten und bei mässigeren Titern die Typenspezifität besonders zur Geltung kommt. *Julianelle* hat 30 verschiedene Stämme in diesem Sinne untersucht und fand, dass sie serologisch (Agglutination) sich in drei verschiedene Gruppen (A, B, C), aufteilen lassen; die Untersuchungen hat er mit der Thread-Reaktion, mit den Pfeifferschen und Castellanischen Versuchen bekräftigt. Die Gruppen A, B und C haben vollkommene Typenspezifität gezeigt, indem z. B. das Antigen aus der A Gruppe nur mit den durch die Kapselbakterien der A Gruppe immunisierten Tierseren Praecipitationen ergaben. Allerdings hebt *Julia-*

nelle hervor, dass das Kohlehydrat selbst als Antigen zu aktiven Immunisierung nicht ausreicht, die Bildung von spezifischen Ambozeptoren kann mit ihm nicht erreicht werden, dazu ist auch das in den Bazillenleibern enthaltene Nukleoprotein nötig. Die Seren von mit kapsellosen Bakterien „N“ (*Bac. nudus*) immunisierten Tieren haben „C“ — Stämme (*Bac. capsulatus*) sogar auch Mutterstämme nicht agglutiniert. Die aus den verschiedenen Typen hergestellten Kohlenhydrate wurden ebenfalls nicht präzipitiert, auch der Pfeiffersche Versuch ist negativ verlaufen. Hingegen wurden sowohl die homologen, wie auch die heterologen, zu dem „N“ — Typ gehörenden Stämme agglutiniert, sie bewiesen sich also nur artspezifisch. Nach *Small* und *Julianelle* führen nur vollkommen dekapsulierte „N“ — Stämme zur Gruppenagglutination, partielle Kapselstämme wurden dagegen von Eigenantiserum weniger agglutiniert, als andere Kapsellosen. Auch der *Castellani*-sche Versuch verlief positiv. Diesen letzteren Versuchen gegenüber kann man allerdings den Einwand erheben dass die Dekapsulation durch Zusatz von 10% Homologserum erfolgte, was auf den Verlauf der Reaktion nicht gleichgültig sein konnte, da die Virulenz der dekapsulierten Bakterien stark herabgesetzt wurde, was bei anderen Dekapsulationen nicht der Fall zu sein pflegt

Diese Untersuchungen wären berufen bei der Differenzierung und Klassifizierung der Kapselbakterien eine entscheidende Rolle zu spielen, wenn sie auch von anderer Seite bestätigt würden. *Elbert* und *Grkess* haben in Tierversuchen, *Neuber* in Versuchen an Menschen, — noch nicht veröffentlicht — durch aktive Immunisierung mit kapsellosen „N“ - Bakterien festgestellt, dass zur Erhaltung von *typenspezifischen Ambozeptoren* völlig gleichgültig ist, ob die Immunisierung mit Kapsel — oder kapsellosen Bakterien vorgenommen wurde. *Nicht in der Kapsel, sondern im Bazillenleib selbst ist der zur Auslösung des typenspezifischen Ambozeptors dienende Stoff zu suchen*, *Meisel* und *Mikulaszek* haben in Gegensatz zu *Small* und *Julianelle* mit den Stämmen von „N“ - Typ ebenfalls *typenspezifische Seroreaktionen* erzielen können. Die Ergebnisse von *Julianelle* geraten auch mit älteren Verfassern, vorallem mit *Toennissen* in Gegensatz, der es bereits nachgewiesen hat, dass die bei der aktiven Immunisierung wichtigen Stoffe nicht in der Kapsel, sondern im Ektoplasma sitzen. Bei seinen Präzipitationsversuchen hat er übrigens mit einem Titer 1:59 gearbeitet, was in der Frage der Spezifität bei weitem nicht entscheidend sein kann. *Mikulaszek* verwendete als Antigen ebenfalls *Polysaccharide*.

Aus biochemisch mit Sicherheit identifizierten Skleromstämmen (welche das Lakmuspapier unverändert liessen, Glukose nicht drehten, Laktose nicht angriffen und das wässrige Pepton auf PH 7,7 alkalisierten) hat er das Antigen auf folgender Weise hergestellt: die im Autoklav (114°, 1/2 Stunde) abgetötete Bakteriensuspension setzte er bei 37° C 24 St. lang einer Trypsin-Verdauung aus, nach Ansäuerung mit Essigsäure wurde auf 100° 15 Min. lang gekocht dann filtriert, dem Filtrat setzte er im Verhältniss 1:2

96% Äthylalkohol zu, worauf ein flockiger Niederschlag entstand, welcher die lösliche spezifische Substanz enthielt (substance soluble spécifique). Nach Zentrifugieren wurde das Sediment in dest. Wasser gelöst und nachher in Säuren und alkalischen Medien abwechselnd purifiziert; die letzte Sedimentation war in einem neutralen Medium vorgenommen worden. Zwecks Vervollkommnung der Austrocknung und Reinigung wurde durch tierische Membran dialysiert. Die wässrige Lösung dieser Substanz ist keine durchscheinende, vielmehr eine kolloidale, welche nur nach längerem Kochen unter Bildung eines Sedimentes klar wird; sie ist hinsichtlich der Komplementfixation vollkommen inaktiv und enthält nach Mikulaszek wahrscheinlich Lipoidstoffe, dem gegenüber ist das Filtrat eine durchscheinende gelbliche Flüssigkeit, welche in Alkohol nochmals präzipitiert und sich nach Mikulaszek für ein brauchbares Antigen erwies. Chemisch besteht diese, aus Skleromstämmen nach obiger Methode hergestellte *lösliche spezifische Substanz*, (substance soluble spécifique) aus Polysacchariden.

Mikulaszek verwendete dieses Antigen vorerst zur Komplementfixation, später auch zur Praecipitation. In seiner ersten Veröffentlichung (1928) erklärt er es für gleichwertig mit den Antigenen aus Sklerombazillen-Suspensionen, sogar in hohen Verdünnungen, empfiehlt es daher zu kurrenten Untersuchungen, seine ausgezeichnete Konservierbarkeit hervorhebend, kraft welcher es seinen Titer nicht ändert. Später, nach Versuchen an grösserem Material, äusserte er sich viel reservierter, indem er mit seinem „*löslichen spezifischen Antigen*“ bei sicheren Skleromfällen in 18,5% negative Resultate erhielt, hält infolge dessen sein Antigen für weniger verlässlich und empfindlich, als die Antigene aus Bazillenemulsion; die Inaktivierung des Serums soll die Empfindlichkeit der Reaktion seinem Antigen gegenüber stark beeinträchtigen, eventuell beheben, was der allgemeinen Auffassung zweifellos zuwiderläuft, weil das Skleromserum den Ambozeptoren der Immunsereen von anderen Kapselbakterien gegenüber eben durch seine *Thermostabilität* sich auszeichnet. Positive Reaktionen können nicht nur mit menschlichen Krankensereen, sondern auch mit künstlich hergestellten Kaninchen-Immunsereen gewonnen werden; zur Immunisierung von Tieren eignet sich aber dieses Antigen nicht (*Mikulaszek*), weil spezifische Reagine nicht gebildet werden. Zwar ist dieses Antigen weniger empfindlich (*Mikulaszek*), zur Massenuntersuchungen empfiehlt er es doch, weil es leichter transportabel und infolge der Konservierbarkeit keinen Titterschwankungen ausgesetzt ist.

Meisel und *Mikulaszek* haben weiter festgestellt, dass der „C“-Typ (*Bac. capsulatus*) viel mehr reduzierende Substanzen enthält, als der „N“-Typ (*Bac. nudus*), ferner dass in dem „N“-Typ nach wiederholter Überimpfung der Kulturen die Polysaccharide allmählich abnehmen; nach ihnen wären diese Feststellungen in Bezug auf die Antigenherstellung von grosser Bedeutung. *Busson* konnte zum Zwecke des Studiums der verwandtschaftlichen Beziehungen der in der Nase vorkommenden Kapselbazillen (*Bac. Frisch, Friedländer, Abel-Löwenberg*) agglutinierende Sera nur auf solche Weise herstellen, dass die verschiedenen Kapselbazillen ihrer Schutzhülle beraubt wurden. Auf diese Weise konnten sie Kaninchen immunisieren und durch Praecipita-

tion feststellen, dass zwischen den kapseltragenden Bazillen immunbiologische Beziehungen, also verwandschaftliche Verhältnisse bestehen.

Endlich möchte ich aus meiner (*Neuber*) Klinik die Antigenherstellungsmethode meines Assistenten Herrn Dr. *Adam* erwähnen, dessen Antigen ausserordentlich empfindlich reagierte und besonders durch verlässliche Differenzierungseigenschaften anderen Antigenen gegenüber sich auszeichnet.

Die Herstellung der Antigene war die folgende: aus einer 24—48 Stunden alten Glycerin-Agarkultur wurde je eine Oese in 1 ccm. dest. Wasser suspendiert, in diesem Mengenverhältnis stellten wir das nötige Quantum her. Die Suspension kam nun in einer Reibschale auf 48 Stunden in den Thermostat, war alle 6 Stunden mit einem Porzellanstäbchen gerieben worden dann in ein Wasserbad von 100° C gesetzt und unter öfters wiederholtem Verreiben allmählich eingetrocknet. Nun wurden die zerstörten und eingetrockneten Bazillenleiber cca. eine halbe Stunde lang von neuem zerrieben. Zu diesem feinem Pulver setzten wir soviel Aether sulfuricus zu, dass auf jede Oese Material 0,5 ccm. Aether entfiel. Unter beständigem Umrühren wurde es auf dem Wasserbade von 60° C verdunstet (Aetherexplosion!) der Rückstand in einer mit 0,5% Karbolsäure versetzten physiologischen Kochsalzlösung im Verhältnis von 1:20 gelöst.

Infolge der quellenden und zerstörenden Wirkung dieses Vorgehens auf die Kapsel erhielten wir ein besonders empfindliches Antigen, weil die Extraktion der spezifischen Stoffe, der älteren Methode gegenüber viel vollkommener vor sich ging. Auch die Lipoidstoffe gingen infolge der Aetherbehandlung viel leichter in den Extrakt über; natürlich ist es heute noch eine offene Frage, welche Rolle die Lipoidstoffe bei der Komplementbindungsreaktion in der Serodiagnostik spielen, da noch die meisten Autoren den Lipoidstoffen eine wichtige, bzw. entscheidende Rolle in dem Ausfall der Skleromkomplementbindungsreaktion anzuerkennen nicht bereit sind. Auf ganz ähnliche Weise wurden auch die Extrakte aus *Bac. Friedländer* und *Bac. Ozaenae* gewonnen.

Die Titrierung der Immunsereen geht nach den bekannten Regeln vor sich; eine wichtige Eigenschaft des Skleromserums verdient aber noch besonders erwähnt zu werden. Allgemein hat sich die Meinung durchgesetzt, dass der *Skleromambozeptor* viel resistenter ist als die Ambozeptoren anderer Kapselbakterien (*Bac. Friedländer*, *Bac. Ozaenae* usw.). *Tomášek* fand, dass die Sera von mit Sklerom immunisierten Tieren auch noch nach mehrstündigem Erwärmen im Wasserbade auf 58° C. mit Skleromantigen vollkommene Bindung gaben, hingegen büssen diese Eigenschaft die Ambozeptoren anderer Kapselbakterien bereits nach 5—15 minutigem Erwärmen ein und geben vollkommene Haemolyse.

Zusammenfassend: lässt sich also feststellen, dass die Verfasser fast ausnamslos darin einig sind, dass im Blute von mit Skleromantigen immunisierten Tieren und skleromkranken Menschen Reagine, in Form von komplementfixierenden Stoffen kreisen; die Spezizität betreffend, gehen die Ansichten bereits

auseinander; doch neigen sie auf Grund der neuesten Untersuchungen und der verfeinerten Laboratoriumstechnik der Spezifität zu, welche durch die erfolgreiche Ausarbeitung der weiter zu behandelnden Agglutinations- und allergischen Reaktionen noch mehr unterstützt wurde. Die Seroreaktionen kommen den bakteriologischen, besonders den klinischen und histologischen Untersuchungsmethoden gegenüber dann zur Geltung, wenn es sich um Massenuntersuchungen, um verborgene Herde, um das Frühstadium der Erkrankung, oder aber um Atrophien und Narben, als Zeichen von früher abgeklungenen Prozessen handelt (Neuber). Das Sclerom kann auch andere Krankheitsbilder (z. B. Rhinitis atrophicans) vortäuschen alsdann kommt der Komplexbindung eine entscheidende Bedeutung zu.

Agglutination. Die von Grüber und Durham im Jahre 1896 entdeckte Agglutinationsmethode wurde zur Differenzierung der Kapselbakterien ebenfalls recht bald herangezogen (Kraus, 1897). Ihre Verbreitung in der Diagnostik der Kapselbakterien ist ausserordentlich interessant. Eigentlich kann man zwei Perioden unterscheiden: in der ersten ist Erfolglosigkeit, hauptsächlich infolge technischer Hindernisse, in der zweiten, d. h. in den letzten Jahren die Überwindung dieser dank den technischen Verfeinerungen auf dem Gebiete der Serologie zu verzeichnen. Lange Zeit hindurch blieb die Agglutination der Kapselbakterien erfolglos, wofür schon Paltauf die Schleimkapsel anschuldete. Im Nächsten möchte ich diese sozusagen historischen Arbeiten nur ganz kurz anführen.

Schon Kraus und Donath hatten die agglutinierende Wirkung der Sklerom- und Friedländer-immunseren auf den Sklerombazillen beobachtet; das Anti-Friedländerserum hat nach ihnen die Friedländerbazillen nur mässig agglutiniert und verhielt sich den Frisch-Bazillen gegenüber ganz refraktaer. Leider entbehren diese Befunde jeglicher Beweiskraft, weil die Wiedergabe der Technik, vor allem der Titerwerte sehr mangelhaft ist. In 2—3 Fällen hat Kraus nach Zusammenbringung von mit Sklerombazillen immunisierten Tierseren mit Sklerombazillen eine „Fadenreaktion“ beobachtet, das Skleromimmunserum blieb aber auf die Friedländerbazillen ganz wirkungslos. Das Anti-Friedländerserum hat dagegen Sklerombazillen besser agglutiniert, als homologe Stämme Klemperer und Scheier, Anhänger der Identität, haben mit Immunseren von mit Sklerom, Friedländer- und Ozaena-Bazillen immunisierten Tieren sowohl in homologen, wie auch heterologen Bouillonkulturen gleichfalls Agglutination erhalten, der Titer ging jedoch nicht über 1 : 50. Als Kontrolle dienten die Bouillonkulturen von Staphylokokken, Coli und Typhus-Bazillen; die Untersuchungen wurden mit denselben Immunseren vorgenommen und endeten durchwegs negativ. Diese Versuche besitzen ebenfalls keine Beweiskraft, weil ihr Titer zu niedrig war Kontrollversuche wurden nur am nächsten Tag, mit einer anderen Kultur des betreffenden Stammes ausgeführt, was Streit seiner Zeit mit Recht bemängelte. Gleich zu bewerten sind die Versuche von Schmidt, der mit dem unverdünnten Serum eines an Friedländer-Pneumonie Erkrankten, Friedländerbazillen agglutiniert hat und auch s. g. amorphe Reaktionen erhielt, bestehend aus Klumpen von leuchtenden Substanzen ohne Bazillenleiber. Unter 16, mit verschiedenen Kapselbazillen immunisierten Tieren fand Clairmont nur bei 4 eine mässige Agglutination; im allgemeinen zeigte sich auch in Bezug auf die homologen Stämme eine schwache agglutinierende Wirkung. Nur mit 3 Skleromstämmen konnte er in homologen unverdünnten Seren eine Fadenreaktion erzielen, ferner in 4 Fällen mit Friedländer-, in 2

mit Ozaena-Emulsion ebenfalls in homologen Seren. Die erhaltenen Ergebnisse bezeichnete Clairmont selbst als vollkommen negative. Mit Aero- genes-Stämmen aus dem Darmtrakt von Neugeborenen erzeugte Clairmont (1902) ein agglutinierendes Immuneserum, welches nicht nur den zur Immunisierung verwandten Aero- genes-Stamm, sondern auch die übrigen Aero- genes-Stämme des Darmtraktes von Neugeborenen agglutiniert hat, nicht aber die Aero- genes-Stämme anderer Provenienz. Gleichartige Untersuchungen hat übrigens bereits Scheffer anlässlich von Colibazillen an- gestellt. Auch Sicard hat nur in einem Falle mit homologen Immuneserum eine Agglutination von Friedländerbazillen erhalten, obwohl er seine Tiere mit grossen Bakterienmengen (3 Kulturen) verimpfte. Wilde, De- falle, Galli-Valerio konnten ungefähr dieselben Ergebnisse aufweisen indem Defalle mit 22 Friedländer-Kulturen Hunde immunisierte und auch mit homologen Seren keine Agglutination erhielt und Galli-Valerio bei Rhinosklerom sogar im Titer 1 : 25 ebenfalls keine bekam. Erben, Sdra- wosmysloff haben sogar mit homologen Seren über den Titer 1 : 10 keine Agglutination erzielen können. Aufsehererregend waren zu dieser Zeit (1906) die positiven Agglutinationsversuche von Bertarelli, der nach Immunisierung von Ziegen mit Kapselbazillen 5—6 Monate hindurch sogar Agglutinationstiter über 1 : 1000 mit homologen Bakterienemulsionen erreicht hat. Mit Recht hat dagegen Elbert eingewendet, dass diesen Re- sultaten gegenüber eine Reservation am Platze sei, weil Bertarelli da- mals die kapsellosen Mutanten noch nicht kennen konnte. Die Kritik El- bert's war umso mehr berechtigt, da Bertarelli selbst trotz der vor- züglich gelungenen Agglutinationsversuche (1 : 1000) in erster Reihe doch die biochemischen (fermentativen) Methoden zur Differenzierung der Kap- selbazillen empfohlen hat und sich dahin äusserte, dass in den Frühstadien der Erkrankung die Bildung von spezifischen Reaginen in genügender Menge garnicht vorzustellen wäre, hielt daher die serologischen Methoden in der Skleromdiagnostik — wie gesagt, trotz seiner ausgezeichneten Agglutina- tionsversuche — für aussichtslos. Auf Grund seiner serologischen Versuche hat er innerhalb der Kapselbakteriengruppe doch 2 Untergruppen un- terschieden, der ersten reihete er die *Bac. Friedländer* und *Bac. aereogenes*, der zweiten die *Bac. capsalatus muc.* und *Bac. scleromatis* zu. Streit (1906) konnte durch an Kaninchen und Hühnern vorgenommenen Immunisierungen feststellen, dass die Kapselbazillen im Tierkörper wohl Agglutinine zu er- zeugen vermögen, dass die bisher von einander abweichenden Resultate zum grossen Teil in der je nach der Beschaffenheit der Kapseln differieren- den und mit einer Änderung der Kapseln wechselnden Agglutinabilität der Stämme liege. Streit war der Überzeugung, dass eine grosse Anzahl von Stämmen durch die Ausbildung der Kapseln unter gewöhnlichen Umständen selbst einem relativ wirksamen Serum gegenüber als inagglutinabl zu be- zeichnen ist. Er hat also schon damals die Ursache des Fehlens, bzw. der Mangelhaftigkeit der Agglutinabilität der Kapselbakterien erkannt und hielt überhaupt für zweifelhaft, dass diese Methode in solcher Einstellung jemals: zur Klärung dieses umstrittenen Punktes beitragen wird.

Damit schloss die erste Periode der Agglutinationsversuche. Die zweite eröffnete *Paltauf* mit der Behauptung, dass die *Ag- glutination durch die Kapsel der Kapselbakterien verhindert, durch die Dekapsulation aber gefördert wird.* Bald fand er bei den Skleromforschern einen Widerhall.

Porges und *Eisler* haben im Sinne *Paltaufs* auf dem Gebiete: der Agglutnierbarkeit der Kapselbakterien hervorragendes geleistet, schufen Möglichkeit dafür, dass die Agglutination mit hohem Titer vor sich gehen könne, mithin die serologische Differenzierung sich nicht nur ausserhalb der Art, sondern auch innerhalb ihrer hinsichtlich der einzelnen Typen geltend mache. *Porges* (1905), später *Porges* und *Eisler* versuchten die Schleim- kapsel der Bakterien auf chemischem Wege aufzulösen und zu entfer- nen, was ihnen mit der folgenden Methode auch tatsächlich gelungen ist

zu 10 ccm. Emulsion von Kapselbakterien in physiologischer Kochsalzlösung fügten sie $\frac{1}{4}$ Volumen $n/_{10}$ Salzsäure hinzu. Nach Erwärmung dieser Emulsion im Wasserbade bei 80° C eine Stunde lang, und nach schneller Abkühlung wurde diese Lösung durch $\frac{1}{4}$ Volumen $n/_{10}$ N:OH reduziert. Obwohl die auf diese Art vorbehandelten Bakterien meistens einen empfindlichen agglutinogenen Stoff repräsentierten, wurden die, durch Chemikalien dekapulierten Bazillenstäbchen doch angegriffen und bis zu einem gewissen Grade auch geändert, so dass sie nun eine Neigung zur *Spontanagglutination* zeigten (*Streit, Beham*) und nicht selten sogar von der physiologischen Kochsalzlösung agglutiniert wurden. *Fürst* gelang es mit Hilfe der Technik von *Porges-Eisler* die von der Rachenschleimhaut gezüchteten Kapselbakterien mit homologen menschlichen Immunsereen in 1 : 300 Titer zu agglutinieren. *Streit* betont aber, dass eine sichere Differenzierung der einzelnen Kapselbazillentypen mit der *Porges-Eislerschen* Methode doch nicht erzielt werden kann, weil nährlich die Intensität und die Dauer der zur Entkapselung nötigen chemischen Einwirkung auf die einzelnen Bakterienstämme, bezw. Kulturen ausserordentlich verschiedene und von einander abweichend sein kann. Die Arbeiten späterer Autoren gaben *Streit* vollkommen recht.

Einen Fortschritt bedeuteten die auf niedriger Temperatur (11° C), oder auf Kartoffel gezüchteten kapsellosen Mutanten von *Streit*, doch er selbst hielt sein Verfahren für unverlässlich, weil er an seinen kapsellosen Mutanten auch in physiologischer Kochsalzlösung Agglutination auftreten sah. *Beham* (1912) konnte auch kapsellose Mutanten erhalten, indem er die Kapselbakterien durch längere Zeit einer natürlichen Evolution überliess, wodurch sich im oberen Teil der Glasröhrchen auf Schrägagar trockenere Kolonien züchten liessen, welche bakterioskopisch sich als schleimlose Mutanten erwiesen, aber auch makroskopisch im Aussehen und Wachstum sich verändert verhielten. Auf entsprechenden Nährböden konnte er diese schleimlosen Mutanten wieder in die Originalform zurückführen. *Elbert's* Einwendungen scheinen berechtigt zu sein, wenn er meint, dass es vom Zufalle abhängt, ob man mit dieser Methode Reinkulturen von kapsellosen Mutanten erhält, natürlich waren die Resultate in diesem Sinne auch nicht einwandfrei.

Zwecks Erlangung von kapsellosen Mutanten haben *Meisel* und *Mikulaszek* die Kulturen zweiwöchentlich auf Schrägagar übergeimpft, nachher auf 24 Stunden in Brutschrank von 37° C und danach in Eisschrank gestellt. Im Laufe eines Jahres haben unter 34 Kulturen 11 ihren schleimigen Charakter makro- und mikroskopisch nachweisbar verloren. Auf diese Weise erhielten sie kapsellose Bakterienleiber, welche mit homologen Immunsereen (von immunisierten Tieren) auch noch in 1 : 2000 Titer ausgesprochene Bindung gaben. Mit Hilfe der Agglutination konnten sie unabhängig von den biochemischen Eigenschaften der Bazillen verschiedene Stämme feststellen, welche spezifische Komplementbindung gaben. *Elbert* hat gegen die Gewinnung von kapsellosen Mutanten auf diese Art nicht nur hinsichtlich der Kulturreinheit, sondern auch wegen der baldigen Rezidiven (gewöhnlich gehen die Bakterien nach der 2-3 Überimpfung wieder in die Originalform über) Einwand erhoben. *Small* und *Julianelle* haben zu demselben Behufe nur selten übergeimpft, die Kul-

turen nach kurzem Thermostataufenthalt beständig im Eisschrank gehalten, dann in Bouillon mit 10% *homologen Serum* behandelt, wonach die Bakterien bei der Überimpfung auf Agar nicht nur ihre Kapsel verloren, sondern auch in ihrer Virulenz geschädigt wurden. *Avery* hat die Bakterien ebenfalls durch Behandlung mit Homologserum zur Entkapselung gebracht. Zweifellos ist die Behandlung der Bakterien, d. h. des *Antigenstoffes* in den letzten Versuchen mit Serum zu beanstanden, da sie bezüglich des Reaktionsverlaufs und der Ergebnisse nicht gleichgültig sein kann. *Kalina* gibt an, dass der *Bac. Frisch* seine Schleimkapsel verliert, wenn man ihn in einer 1/10—1/100 Lösung normalen menschlichen Serums aussät; bei der Überimpfung auf Agar entwickeln sich rhombische schleimlose Kolonien; bei weiterer Übertragung begann aber das Stäbchen von neuem seine Schleimproduktion. Sie verloren ihre Kapsel nur auf kurze Zeit, waren dazu noch mit Normalserum behandelt (*Antigen I*), eignen sich somit zur Agglutinationsmethode ganz und garnicht.

In Kulturen auf Ochsen-galle sah *Elbert* kapsellose Mutanten sich zu entwickeln, auch dieser Befund aber war unsicher und unbeständig. Die Ochsen-galle eignet sich eher zur Differenzierung zwischen Sclerombazillen und anderen Kapselbakterien, wober später noch gesprochen wird.

Die Agglutinationsversuche von *Toennissen* (1915—1921) verdienen deshalb grössere Beachtung, weil er schon vor *Small* und *Julianelle* die Kapselbakterien hinsichtlich des Antigenstoffes in 3 Gruppen teilte: nämlich auf Stoffe die aus 1. dem Endoplasma, 2. dem Ektoplasma, 3. der Schleimkapsel entstehen. Durch Züchtung auf künstlichen Nährböden konnte er ebenfalls Mutanten hervorrufen.

Ausgebaut wurden die Agglutinationsmethoden der Kapselbakterien vorallem des Sklerombacillus von *Elbert* und Mitarbeitern: *Gerkes* und *Feldmann*, ferner von *Prasek* und *Prica*, in der letzten Zeit machten sich *Gonsiorowski* und seine Schüler: *Meisel* und *Mikulaszek* durch ihre Arbeiten auf diesem Gebiet verdienstlich. *Elbert* sah bei seinen bakterioskopischen Studien die Entstehung von kapsellosen Mutanten in kleineren-grösseren Gruppen ohne jede Vorbehandlung und Züchtungsmodifikation, die er mit der Methode von *Oerskov* isolieren konnte. Besonders auf Fleischpeptonagar sind solche entstanden aus der Gruppe des *Bac. skleromatis* und *Bac. aerogenes*, seltener aus anderen Kapselbakterien.

Sein Verfahren ist das folgende: Züchtung im Bouillon, nach Aussaat auf Fleischpeptonagar in Petrischalen, Brutschranktemperatur auf 2—3 Stunden, danach Zimmertemperatur bis zur nächsten Früh. An, unter aseptischen Kautelen ausgeschnittenen Agarwürfeln wurde die Untersuchung der Kolonien und der Mikroben bei ungefähr 50—100 kerzenlichtstarkem elektrischen Licht vorgenommen, nebst Abblendung. Ausser den typischen Kolonien der Kapselmikroben des Skleroms — nach *Elbert* lagern sich die normalen Sklerombazillen, hauptsächlich in den jungen Kolonien, in regelmässig konzentrischen Reihen — finden sich hier und dort Häufchen ohne Schleimkapsel, welche nahe aneinander liegen, kleiner sind und das

Licht schwächer brechen. Nach Elbert umgeben diese kapsellosen Formen besonders häufig die Kapselkolonien in Form eines grauen Gürtels oder aber liegen sie ihnen wie eine Mütze an. Elbert konnte bakterioskopisch die Entwicklung der Kolonien aus Einzelkulturen beobachten und fand, dass in einigen Kolonien die Schichtung der schleimigen Form aufhörte und statt dessen die kapsellosen Mikroben zu wachsen begannen, welche nach Elbert zweifellos als konstante Mutanten des Skleromstäbchens aufzufassen sind.

Zur Gewinnung von Kulturen aus einem einzelnen Mikrobe ist am geeignetsten die von Oerskov (1922) ausgearbeitete individuelle Methode: das „Harpunieren“ der gewünschten Bakterien.

Dieses Verfahren ist natürlich allen anderen weit überlegen, weil der Bazillencharakter weder durch chemische Stoffe (*Porges* und *Eisler*), noch durch ungewöhnte, meistens garnicht zusagende Züchtungsweise (niedrige Temperatur, Einwirkung von homologen, oder Normalserum usw.) geändert, sondern ein beliebiges kapselloes Exemplar aus einer ganz gesunden Umgebung ohne künstliche Eingriffe für die Agglutinationsmethode herausgeholt werden kann.

Elbert wies noch darauf hin, dass agar-mikroskopisch einheitliche Schleimkulturen ihrem Bau nach, nicht immer einheitliche Kolonien darstellen, sind öfters gemischt, aus zwei, manchmal aus drei verschiedenen Bazillen der Kapselgruppe bestehend. Nach ihm sind ja die Kolonien der Sklerombazillen, hauptsächlich der jungen Kulturen leicht zu differenzieren — konzentrische Anordnung der Bazillen — man kann also mit Hilfe der „Harpunierung“ das Gewünschte herausholen. Durch regelmässige Überimpfungen konnte *Elbert* diese kapsellosen Mutanten bis ein Jahr erhalten. *Der Kürze halber möchte ich im Folgenden die Kapselstämme mit „C“ (Bacillus capsulatus), die Kapsellosen mit „N“ (Bacillus nudus) bezeichnen. Arkwright hat die früheren wegen ihrer schleimigen Oberfläche mit „S“ (smooth surface) die letzteren mit „R“ (rough surfaces colonies) bezeichnet, mit Rücksicht auf den internationalen Verkehr halte ich den Gebrauch der Anfangsbuchstaben der lateinischen Bezeichnungen doch angebrachter.*

Die mit der geistreichen Methode von Oerskov gewonnenen Kulturen, Type „N“, wachsen auf Fleischpeptonagar als langsam sich entwickelnde, glanzlose, jeden schleimigen Charakter entbehrende Kolonien.

Als Antiserum verwendete Elbert, wie seine Vorgänger, das Krankenserum, oder das Immunserum von hohem Titer der mit Typ „C“, oder Typ „N“, immunisierten Tiere.

Schon an dieser Stelle möchte ich hervorheben, dass die Resultate von *Julianelle* und Mitarbeitern keine Bestätigung fanden; nach ihnen wäre die Differenzierung der einzelnen Unterarten innerhalb der Kapselgruppe nur mit Seren von mit Typ „C“ immunisierten Tieren möglich, in Seren von mit Typ „N“ immunisierten Tieren dagegen würde man nur artspezifische Agglutinine finden können. Diesbezügliche Untersuchungen haben

Elbert an Tieren, *Neuber* an Menschen vorgenommen, indem sie die Agglutininbildung nach Vakzinationen mit Typ „C“ und Typ „N“ verfolgt haben; *Neuber* hat die Menschenimmunisierungen mit der Überlegung ausgeführt, dass in dem menschlichen Organismus die biologischen Prozesse doch anders verlaufen, besonders bei einer typisch menschlichen Infektion, wie eine solche das Sklerom darstellt, welche wenigstens nach den bisherigen Versuchen auf Tiere nicht überimpfbar ist. *Neuber* impfte Menschen mit Vakzinen aus verschiedentlich entkapselten (auf niedriger Temperatur gezüchteten, aus dem oberen Teil von Schrägagarkulturen harpunierten) und abgetöteten Bakterien und fand, dass die Antigene der ursprünglich kapsel führenden und der entkapselten Skleromstämme qualitativ (art- und typenspezifisch) und quantitativ sich gleich verhalten.

Meisel und *Mikulaszek* (1927) haben mit Skleromserum von hohem Titer sehr starke Agglutination der Sklerombazillen von Typ „N“ erhalten, welche zweifellos typenspezifisch war, da andere Kapselbakterien nicht agglutiniert wurden.

Die Auffassung *Elbert's*, dass das Immunserum in einem Titer 1:200 agglutiniert hat sich heute schon allgemein durchgesetzt, da dekapsulierte Bazillen in den Titern 1:50—1:100 oft spontan agglutinieren. Die Agglutinationsresultate stimmen mit der Komplementfixation meist überein, was zweifellos für die Spezifität beider Methoden spricht.

Innerhalb der Kapselgruppe hat *Elbert* mit Agglutination grössere Versuchsreihen angestellt und fand, dass serologisch der *Bac. Frisch* (Art I), *Bac. lactis aerogenes* (Art II) ganz selbstständig waren, während der *Bac. Friedländer* und *Bac. Ozaenae* serologisch zu einer gemeinsamen (III) Art gehören. Auf Grund dessen hält *Elbert* den Rezeptorapparat der Kapselbakterien in Bezug auf die Agglutinationsmethode für ganz spezifisch, es kommen zwar innerhalb der Kapselbakterien s. g. Gruppenagglutinationen vor, welche bei präziser Technik aber so geringe sind, dass sie nicht auf Kosten der Spezifität gehen.

Mit der Methode der Agglutination wäre also nach Elbert die Identifikation eines Bakterientyps nicht nur möglich, sondern sicher ausführbar und zwar durch die direkte Methode: durch die Agglutination der schleimlosen Mutanten des suspekten Schleimbacillus mit Standardseren, oder durch die indirekte Methode: durch die Agglutination von Standardkulturen der schleimlosen Mutanten (N) mit den Seren der, durch den suspekten Kapselbacillus immunisierten Tieren.

Anschliessend sind noch *Elbert's* und *Gerkes's* Adsorptionsversuche (Castellanischer Versuch) zu erwähnen, welche sie unternahmen, um die Existenz von, mit der Komplementfixation und Agglutination bereits differenzierten serologischen Arten noch mehr zu bekräftigen und auch zwecks Aufklärung der Frage, ob innerhalb einer jeden der drei Arten Unterarten, oder Typen vorhanden seien? Sie kamen zu folgen-

den Konklusionen: innerhalb der Kapselgruppe, welche nach ihren biochemischen Merkmalen verschiedene Bakterien umfasst, könne man vier serologisch selbstständige Arten feststellen, von denen Art I hauptsächlich dem *Bac. Frisch*, Art II dem *Bac. lactis aerogenes* und Art III dem *Diplobac. Friedländer* und *Bac. ozaenae Abel* entsprechen. Sie konnten weiter feststellen, dass durch Immunisierung von Kaninchen mit Stämmen aus der serologischen Art I (*Bac. Frisch*) sich im Serum Agglutinine bilden, welche ohne Ausnahme auf alle Kulturen dieser Art bis zum Grenztiter wirksam sind; auch bilden sie in geringem Grade Agglutinine für Art II und III. Die Versuche zeigen, dass die mit jedem der Stämme I abgesättigten Anti-I-Sera alle homologe Agglutinine vollständig absorbieren. Innerhalb der Grenzen der serologischen Art I konnten sie ein Vorkommen verschiedener serologischer Unterarten nicht nachweisen. Durch Sättigung der Anti-Sera mit Stämmen anderer serologischer Art (II und III) bleiben die homologen Agglutinine vollständig erhalten und die entsprechenden heterologen Antikörper werden absorbiert.

Die agglutinierenden Sera mit sehr hohem Titer (3200 und darüber) erhielt *Elbert* und *Gerkes* durch Immunisierung von Kaninchen mit schleimfreien, vorher bis auf 70° C erhitzten Kulturen (Widerspruch gegen die Auffassung von *Julianelle* und Mitarbeitern, die Frage wird an einer anderen Stelle — Antigenherstellung — besprochen).

Prasek und *Prica* trachteten die Dekapsulation auf eine ganz andere Weise zu lösen. Sie konnten aus einer Skleromkultur Bakteriophage gegen schleimbildende, kapseltragende Skleromstämme isolieren. Nach Abschwemmen der alten Kultur und Filtrieren durch *Berkefeld N. Filter* erhielten sie ein nach jeder Passage sich im lytischen Vermögen steigendes Filtrat, das endlich in Bouillon bei Verdünnung auf 10:7 noch ganz lytisch wirkte. Bei Einwirkung von 80° C während einer Stunde ging die Wirkung des Filtrats zugrunde. *Prasek* und *Prica* prüften dann die Spezifität des Filtrats auf die *Kapselbakterienstämme* und andere Mikroben (*B. coli*, *B. dysenteriae*, *B. ty.*, *B. Gärtner*, *Staphylokokken* und *Streptokokken*) und fanden, dass ausser einer ausgesprochenen Wirkung auf *Bac. rhinoscleromatis*, auf alle anderen Bakterien garkein Einfluss vorhanden war. Wenn man einen Tropfen von dem Filtrat und eine Oese frischer Kultur des *Bac. rhinoscleromatis* auf eine Agarplatte bei 37° C zusammenbringt, so bemerkten die Autoren, dass eine sehr starke Verminderung der Kolonien gegenüber den Kontrollplatten zu beobachten waren und ausserdem war eine ganz neue Art von Kolonien zu konstatieren. In Bouillonzüchtung trat gewöhnlich nach 72 Stunden (12 Stunden bei 37° C., dann Zimmertemperatur von 18—22° C) ein sekundäres Wachstum auf; diese Kolonien haben sich bei der auf der Agarplatte vorgenommenen Prüfung viel kleiner (nur $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{8}$ Durchmesser des Typischen) erwiesen; keine Spur von glasiger, schleim-

miger Beschaffenheit und diese Kulturen änderten sich während 4 Monaten auch bei täglicher Überimpfung auf Bouillon und Agar nicht. Mikroskopisch offenbaren sie sich als glatte, von der Schleimkapsel ganz entblösste Stäbchen. Färberisch und biochemisch weichen sie aber von dem Mutterstamm nicht ab.

Auch im Tierversuch fanden *Prasek* und *Prica* keine Veränderung gegen die Ausgangsstämme; durch Tierpassagen erhalten sie die ursprüngliche normale Form und auf Grund dieser Beobachtung halten sie die, durch die Einwirkung des Bakteriophagen entstandene Form nur für eine *Modifikation* des *Bacillus rhinoskleromatis*. Ihre Versuche beweisen es, dass der Bakteriophag in kürzester Zeit aus einem beliebigen Skleromstamm diese Modifikation entstehen lässt, aber nur von Skleromstämmen — wenigstens dieser Bakteriophag — was schon selbst zur Art-bezw. Typendifferenzierung beitragen kann. Die Komplementfixation lieferte — auch mit den durch den Bakteriophagen dekapsulierten Skleromantigenen ganz identische Resultate, mit einer Aufschwemmung der, durch die Bakteriophagen bewirkten Modifikation gelingt es dagegen leicht auch im Serum vom Rhinoskleromkranken Agglutinine in grösserer Stärke (bis 1:6400) vom streng spezifischen Charakter nachzuweisen.

Agglutinationsversuche haben noch *Barraud*, *Togunowa*, *Small* und andere angestellt, erhielten jedoch zum Teil unsichere Resultate, zum Teil arbeiteten sie nach der älteren Technik, brachten somit bezüglich der Agglutination der Kapselbakterien nichts, oder kaum Neues.

Die von *Michaelis-Beniasch* stammende Säureagglutination fand keine Bestätigung. *Fitzgerald* fand sie zu Agglutinationsversuchen für unbrauchbar, *Meisel* (1929) konnte überhaupt nur mit „N“ - Bazillen die Säureagglutination ausführen und auch diese hatten wenig Wert in differentialdiagnostischer Hinsicht, bewiesen im Weiteren die Auffassung *Michaelis*, dass die Säureagglutination in enger Beziehung zu dem Verlust der Mikrobenvitalität steht.

Präzipitationsversuche wurden zur Differenzierung der Kapselbakterien bisher nur spärlich, nicht so breit angelegt und mit den entsprechenden Kontrollen ausgeführt, wie die K. R. und die Agglutinationsversuche. Die Ergebnisse der verschiedenen Autoren sind übrigens nicht übereinstimmend, beweiskräftigere Untersuchungen sind in dieser Beziehung noch nötig.

Eisler und *Porges* verwendeten (1906) das Filtrat von Bouillonkulturen als Präzipitationsstoff. Mit Hilfe der Präzipitationsreaktionen hat man innerhalb der Gruppe der Kapselbakterien einzelne Typen (*Bac. Friedländer*, *Abel-Löwenberg*, *Frisch*) unterscheiden können, mithin werden sie für typenspezifisch und die einzelnen Repräsentanten der Kapselgruppe für selbständige Krankheitserreger gehalten. In niedrigeren Titern des Immuneserums erhielten sie auch Gruppenagglutination, dieses Phänomen

wirkte jedoch nicht störend, weil in den höheren Titern nur die homologen Sera Präzipitationen ergaben.

Die Präzipitationsversuche von *Fürst* endeten dagegen vollkommen negativ.

Auch diejenigen von *Small* und *Julianelle* weisen widersprechende Ergebnisse auf, indem sie bei einem Teil der Kapselbakterien keine, bei dem anderen Teil spezifische Reaktionen erhielten, diese letzteren waren jedoch keinesfalls überzeugend, wenigstens nicht in dem Masse, dass man daraus auf die Verlässlichkeit der Präzipitationsreaktion hätte schliessen können.

Busson konnte mit der Präzipitationsreaktion nur feststellen, dass zwischen den kapseltragenden Bazillen immunbiologische Beziehungen, also verwandtschaftliche Verhältnisse bestehen. Die Präzipitationsversuche von *Mikulaszek* wurden schon im Antigenteil erwähnt; es gelang ihm mit seinen aus Polysacchariden bestehenden Antigen (*substance soluble spécifique*) auch spezifische Reaktionen zu erzielen. *Gärtner* erhielt einen höheren spezifischen Opsoninindex durch Skleromvakzinebehandlung.

Allergische Reaktionen. Eine ganz neue, zur Differenzierung geeignete Methode stellen in der Skleromdiagnostik die *allergischen Reaktionen* dar. Erstaunlich ist es nur, dass die allergischen Reaktionen neben der Komplementbindung, Agglutinationsverfahren u. s. w. solange in den Hintergrund traten, obwohl neuere Untersuchungen ihre Spezifität und ihren differentialdiagnostischen Wert vollauf anerkennen. Kann *Kabelik* nicht rechgeben wenn er meint: „Zur Bestätigung der klinischen Diagnose genügen die früher angeführten Reaktionen und zwar in der Reihe entsprechend ihrer Bedeutung: die bakteriologische Kultur, die Komplementbindung, das histologische und histobakteriologische Bild“. Demgemäss hält *Kabelik* die allergischen Reaktionen hinsichtlich ihrer Spezifität den Laboratoriumsverfahren (Komplementbindung, Agglutination) nicht gleichwertig — bezüglich der *Empfindlichkeit* mag er vielleicht recht haben — lässt jedoch den ausserordentlich schwerwiegenden Umstand ausseracht, dass mit entsprechend eingestellten Standardantigenen der praktische Arzt auch auf dem Land die kutane und intrakutane Impfung vornehmen kann, sonst ist er gezwungen das Serum an die nächste serologische Station zu senden, was Zeit- und Geldverlust bedeutet. Welch grosser Gewinn ist heute die Pirquet-Reaktion in der Tuberkulosediagnostik!

Zuerst hat *Friedel Pick* allergische Erscheinungen an der Haut untersucht (1911) u. zw. mit *negativem* Erfolg, was sich aller Wahrscheinlichkeit nach auf ungeeignetes Antigen und technische Fehler zurückführen lässt. *Soukoup* berichtet (1925) schon über günstigere Ergebnisse; als Antigen verwendete er 3–14 tägige, mit 5% Antiformin und 2½% Natrium sulf. homogenisierte und neutralisierte Skleromkulturen, ferner 4 tägige, in physiologischer Kochsalzlösung suspendierte, nach 24 Stunden filtrierte und auf 45° C bis auf 1/5 eingedickte Agarkulturen, endlich mit

1^o/₁₀₀ Sodalösung extrahierte Agarkulturen. Untersuchungsergebnisse: bei positiver Kutanreaktion wurde die Impfstelle nach 24 Stunden geschwollen und hyperaemisch; im Falle negativer Reaktion blieb die scarifizierte Hautstelle unverändert. Die Unterschiede waren noch schärfer bei intrakutaner Verimpfung des Antigens, besonders nach Zusatz von $\frac{1}{2}$ ^o/₁₀₀ Morphinum muraticum. Mit Kutanimpfungen von Filtraten und Extrakten aus Bac. *Friedländer*-Kulturen konnte er an Skleromkranken niemals allergische Reaktionen erzielen und umgekehrt gab das Rhinoskleromantigen bei Erkrankungen der oberen Luftwege anderer Aetiologie niemals solche. *Abramowitz* und *Biernatzki* hatten ebenfalls allergische Reaktionen an Skleromkranken angestellt. In ihren Vorversuchen haben sie die Sklerombazillenemulsion mit 0.5^o/₁₀₀ karbolisierter physiologischer Kochsalzlösung und dest. Wasser (autolysierte Mikroben) hergestellt, jedoch erhielten sie mit diesen Antigenen keine spezifischen allergischen Reaktionen. Später arbeiteten sie mit den Toxinen des Bac. rhinoskleromatis Frisch: die Skleromkulturen wurden durch Chamberland L³ Kerzen filtriert, nach Phenolzusatz (0,5^o/₁₀₀) kamen sie auf 6 Tage in Thermostat, auf 2 Wochen in Eisschrank (3—5° C). Mit verschiedenen Verdünnungen aus diesem *Skleromtoxin* verimpften sie ihre Kranken. Als Kontrolle verwendeten sie das auf 100° C erhitzte Toxin einerseits, nicht Skleromkranke (Laryngitis, Tracheitis, Tuberkulose, Syphilis, Amygdalitis usw.) andererseits. Nach ihnen ist die intrakutane Reaktion spezifisch, zudem bei Skleromkranken meistens positiv. Sie betonen, dass die allergisch positiv reagierenden Fälle meistens auch serologisch (Komplementfixation) und bakteriologisch sich für positiv erwiesen, zwischen diesen Reaktionen also zweifellos ein Parallelismus besteht. Bedauerlicherweise hatten sie heterologe Antigene (andere Kapselbakterien und fremde Mikroben) nicht geprüft, was zur Differenzierung unumgänglich notwendig gewesen wäre.

Noch im Jahre 1930 demonstrierte *Neuber* an dem VIII. internationalen Dermatologenkongress zu Kopenhagen seine allergischen Versuchsserien an Skleromkranken. Zur Kontrolle verwendete er die Antigene von heterologen, besonders aber von den verwandten Kapselbakterien (Bac. *Friedländer* und Bac. *ozae-nae*). Zwecks Beurteilung der *Spezifität* impfte er in grosser Zahl auch gesunde, ferner an lokaler, nicht infektiöser Hautkrankheit erkrankte Personen. Auf die grösste Schwierigkeit stiess die Herstellung des entsprechenden Antigens, dessen Wert und Brauchbarkeit hauptsächlich an 2 Bedingungen gebunden ist: 1. Spezifität, 2. indifferentes Verhalten normalem Hautgewebe gegenüber. *Neuber* bekam auch mit dem ursprünglich (1909) zur Komplementfixation benützten Antigenen (bazillärer Extrakt und Emulsion) positive allergische Reaktionen, es waren aber ausgeprägter und vielleicht spezifischer diejenigen Antigene, welche von *Adám* an Neubers Klinik hergestellt wurden, deren Beschreibung bereits im *Antigen-Teil* stattgefunden hat.

Bei Kranken und Gesunden wurde geimpft: 1. perkutan (*Moro*), 2. kutan (*Pirquet*) und 4. intrakutan (*Mantoux-Roux*). Die Skleromkranken erhielten ausserhalb des Skleromantigens noch solches von *Bac. Friedländer*, *Bac. Ozaenae* und anderen Bakterien. Kontrollversuche geschahen auch noch mit physiologischer Kochsalzlösung, Die Versuche mit den verschiedenen Antigenen (Sklerom, Friedländer, Ozaena und andere Mikroben) wurden gleichzeitig ausgeführt, damit die vorher verabreichten Antigene den allergischen Apparat des Organismus eventuell nicht beeinflussen.

Die *perkutane* Methode (*Moro*) erwies sich als allergische Reaktion differentialdiagnostisch für ganz und gar unbrauchbar.

Verwertbarere Ergebnisse lieferten schon die Kutanreaktionen (*Pirquet*). An der Stelle der Kutanreaktionen mittels spezifischen Antigens war bereits nach 24—48 Stunden eine Hyperaemie von 1—3 cm. Durchmesser und mässiges Oedem zu sehen, welche binnen 2—3 Tagen gewöhnlich wieder ganz verschwanden. Heterologe Vakzinen ergaben allerdings bei den kutanen Reaktionen bedeutend schwächere allergische Reaktionen; der Unterschied war aber nicht genügend beweisend, um eine sichere Differenzierung zu ermöglichen. Weder die perkutane, noch die kutane Methode zogen allgemeine, oder Herdreaktionen mit sich.

Die *Intrakutanproben* (nach der Methodik *Mantoux-Roux*) gaben vom Gesichtspunkte der Differenzierung, bezw. Spezifität praktisch ausgezeichnet verwertbare Resultate. Die Kontrollen wurden in der oben angeführten Weise angewendet.

Der besseren Übersichtlichkeit halber soll eine Tabelle den Reaktionsverlauf der intrakutanen Impfungen an einer Skleromkranken (mit ausgesprochenen produktiven Erscheinungen auf der Nasenschleimhaut und an der Oberlippe) mit heterologen Antigenkontrollen zeigen. Die Versuche an gesunden Personen wurden nicht angeführt, da sie alle ganz negativ ausgefallen sind.

TABELLE

	physiol. Kochsalzlö- sung	Skleromantigen	Ozaenaantigen	Friedländer- antigen
12 St.	Kaum sicht- bare Röte	Hellergrosser hy- peraemischer Hof um die Impfstelle.	Kaum hellergros- ser hyperaeml- scher Hof um die Impfstelle.	Kaum hellergros- ser hyperaeml- scher Hof um die Impfstelle.
1 Tag	0	Hyperaemie nahm zu. Oedem.	Hyperaemie nahm zu.	Hyperaemie nahm zu.
2 Tag	0	Noch intensivere entzündliche Er- scheinungen. Zent- rale Infiltration.	Entzündliche Er- scheinungen er- heblich zurückge- gangen.	Der hyperaemi- sche Hof kleiner.
5 Tag	0	Entzündliche Er- scheinungen in Rückbildung. Zent- rale Infiltration bohngengross, derb.	Entzündliche Er- scheinungen ganz verschwunden.	Entzündliche Er- scheinungen ver- schwunden.
1 Woche	0	Entzündung kaum sichtbar. Zentrale Infiltration nimmt an Derbheit zu.	0	0
2 Woche	0	Entzündung ganz verschwunden. Bohngengrosse scharf umschrie- bene Zentrale In- filtration.	0	0
3 Woche	0	Zentrale Infiltra- tion linsen- gross, Konsistenz unverändert.	0	0
6 Woche	0	Zentrale Infiltra- tion gut tastbar, jedoch kleiner, weniger scharf umschrieben.	0	0

Bei der *intrakutanen* (Mantoux-Roux) Impfung konstatierte *Neuber* meistens schon nach den ersten 24 Stunden an der Stelle der Impfung mit 0,1 ccm. Skleromantigen einen oedematischen, hyperaemischen Hof von mehreren cm Durchmesser, welcher meistens erst nach 6—8 Tagen verschwand und auch dann eine anfangs bohngengrosse, scharf umschriebene, derbe, nicht nur sicht- und tastbare, sondern auf 1—2 mm. hervorragende Infiltration hinter sich liess; diese allergische, wochenlang sich haltende Infiltrationsreaktion wurde hauptsächlich bei einer Frau mit ganz ungewöhnlichen Granulationserscheinungen beobach-

tet, bei dem anderem Kranken war die spätere Infiltrationsreaktion viel weniger ausgesprochen. Um die Impfstellen von heterologen Antigenen (Bac. ozaenae, Bac. Friedländer und andere Mikroben) entstanden zwar an den beiden ersten Tagen ebenfalls hyperaemische Höfe von 1—2 cm Durchmesser, jedoch ohne Oedem und Infiltration. Nach 3—4 Tagen war aber auch diese Hyperaemie wieder ganz abgeklungen, also bereits zu einer Zeit, als die spezifischen Erscheinungen nicht bloss vorhanden waren, sondern an Intensität (Hyperaemie, Oedem, besonders Infiltration) noch mehr zunahmen. An Kontroll (nicht Sklerom)—Kranken erhielt Neuber mit den Intrakutaninjektionen von heterologen Antigenen gar keine, oder höchstens eine ganz kurz andauernde, minimale irritative Entzündung, welche spätestens in 12—24 Stunden abklang.

Neuber konnte also feststellen, dass die Spezifität des intrakutanen allergischen Reaktionskomplexes mit aus Sklerombazillen gewonnenen Antigen diagnostisch wohl zu verwerten ist und sie besonders in jenen Fällen volle Bedeutung erlangt, in denen die Krankheit an verborgenen der klinischen und mikroskopischen Untersuchung schwer zugänglichen Stellen sitzt, oder wo serologische Reaktionen wegen Mangel an einem entsprechenden Laboratorium und Fachärzten nicht ausführbar sind.

Noch eine ausserordentlich interessante Beobachtung erwähnt Neuber, nämlich in einem Skleromfall beobachtete er, dass nach den intrakutanen Injektionen jedesmal eine Herdreaktion auftrat in Form von Hyperaemie, Oedem und Nässen des Granulationsgewebes, worüber eigentlich nach der ersten Intrakutanimpfung die Patientin selbst klagte mit der Bemerkung, dass sie an den kranken Stellen eine stärkere „Spannung“, ein deutliches „Pulsieren“ fühle.

Mit Vakzinen aus anderen Kapselbakterien (Bac. Friedländer, Bac. ozaenae) liessen sich durch Intrakutanimpfungen keine Lokal- und Herdreaktionen erzielen, auch gingen die Skleromsymptome nach heterologen Vakzinen keiner Heilung, bzw. Besserung entgegen, was ebenfalls die Spezifität der homologen Vakzine bestätigt.

