gebracht und in diese eine ganz kleine Quantität, 2–3 mg des betreffenden Eiweißkörpers mit einem Tropfen von n/10 NaOH leicht eingerieben, in zwanzig Minuten erscheint in Fällen, die gegen das betreffende Protein empfindlich sind, eine typische Urticariaquaddel, deren Größe den Grad der Empfindlichkeit angibt. Natürlich wird wie bei der PRUETschen Tuberkulose-Hautreaktion eine Kontrolle mit n/10 NaOH allein gemacht.

Da diese Proteine, wenigstens für mitteleuropäische Verhältnisse, sehr teuer sind — eine Ampulle für 10–20 Untersuchungen kostet einen halben bis einen ganzen Dollar — so ist es wohl geraten, die Herstellung derselben nach der von WODEHOUSE und OLMSTED ausgearbeiteten Methode kurz anzugeben.

Pflanzliche Proteine: Nahrungsmittel, die gekocht genossen werden, sollen gekocht werden, dann wird das Kochwasser abgehebert, der Rückstand ausgedrückt und dann die ganze Flüssigkeit durch ein Tuch filtriert; roh genossene Nahrungsmittel werden fein gehackt und 24–48 Stunden lang mit drei- bis vierfachem Volumen von Wasser unter Zusatz von Toluol stehengelassen und dann filtriert. Nun wird die nach beiden Methoden gewonnene Flüssigkeit auf dem Wasserbade bei 50° C und mit Hilfe des elektrischen Fächers getrocknet, in möglichst wenig Wasser mit drei Volumen 95proz. Alkohols wieder gelöst, zentrifugiert, in Acetonäther (4:1) und reinem Äther gewaschen, in dem Trockenapparate getrocknet und dann pulverisiert. Manche Früchte müssen in heißem absoluten Alkohol maceriert werden.

Tierische Proteine: Auch diese werden meist gekocht, fein gehackt, mit zwei Volumen Wasser bei 90° C eine halbe Stunde erhitzt, die Flüssigkeit abfiltriert und einige Tage unter Toluolzusatz stehengelassen, dann wird das obenauf schwimmende Fett abgeschöpft, die Flüssigkeit abgehebert und filtriert; nun wird die Flüssigkeit auf dem Wasserbade vor dem elektrischen Fächer getrocknet unter Zusatz von Chloroform. Der Rückstand wird nunmehr in möglichst wenig Wasser gelöst und zu dem drei- bis vierfachen Volumen 95proz. Alkohol

zugemischt, das sehr klebrige Präcipitat wird, da es sehr hygroskopisch ist, in absolutem Alkohol gekocht und zerrieben, in Aceton und Äther gewaschen und zentrifugiert und im Trockenapparate getrocknet.

Fälle:

C. R., 3 Monate alt, Brustkind, war mit 4 Wochen auf einmalige Fütterung mit Kuhmilchmischung erkrankt, wie die Mutter später berichtete, bekam nun einmalig als Beinahrung Kuhmilch mit Gerstenschleim und Zucker; in der Nacht heftiges Erbrechen und Diarrhöe mit Fieber; reagiert auf Kuhmilchprotein, besonders Laktalbumin; gedeiht seither vorzüglich bei Ziegenmilchmischung mit Gerstenschleim und Zucker.

K. L. Y., 18½ Monate alt, 12 Monate an der Brust, seit dem 15. Monat Ekzema frontale, sehr empfindlich gegen Kuhmilchprotein, weniger gegen Hühnerei; rasche Heilung bei geeigneter Diät, jedoch vorübergehendes Auftreten des Ekzems nach Diätfehlern.

D. Y., 3½ Jahre alt, 5–6 Monate an der Brust, hatte damals Ekzem und Urticaria, die nach der Entwöhnung verschwanden, reagiert auf Kuhmilch, Hühnerei, Tomaten, Erdbeeren; leidet jetzt an Asthma und vergrößerten Bronchialdrüsen; nach Festlegung der Diät kein Asthma mehr.

A. L. O., 10 Monate alt, Flaschenkind, Ekzem mit ca. 4 Monaten, die letzten Wochen wieder gelegentlich Ekzem; bei Kuhmilchmischung mit Gerstenschleim und Zucker in 24 Stunden Ekzem auf der linken Wange, reagiert auf Gerstenprotein; Ekzem verschwindet prompt bei Haferschleim, tritt aber wieder später bei Fütterung mit Zwieback auf, der aus stark gerstenhaltigem „Kriegsmehl“ bereitet war.

R. W. O., 2½ Jahre alt, Ekzem seit dem 4. Monate, als das Kind entwöhnt wurde, gelegentlich auch Urticaria; sehr empfindlich gegen Hühnerei und Kuhmilch, auch gegen Pfirsich und Süßmandelöl, unter Diät bedeutende Besserung; nachdem er in der Küche ein wenig Eiweißschnee genascht hatte, bekam er binnen 20 Minuten eine Urticaria über den ganzen Körper.

J. V. S., 3¾ Jahre alt, seit Ende des ersten Monats Anfälle von heftigem Erbrechen, die 24–48 Stunden dauern, den letzten vor 2 Tagen, cyclisches Erbrechen, bei streng vegetarischer Diät in den nächsten 11 Monaten nur 2 leichte Anfälle nach Diätfehlern.

H. W., 7½ Jahre alt, seit 3 Jahren Asthma. Bei streng vegetarischer Kost ohne Milch Heilung.

KURZE WISSENSCHAFTLICHE MITTEILUNGEN.

BEOBACHTUNGEN UND VERSUCHE ÜBER DERMOGRAPHISMUS.

Von

MARTIN GILDEMEISTER und MARIA SCHEFFLER.

Die durch verschiedenartige (mechanische, thermische, chemische, elektrische) Reizung der menschlichen Haut herbeigeführten Veränderungen der Gefäßfüllung, die den Klinikern unter dem Namen „Dermographismus“ bekannt sind, hat kürzlich EBBECKE¹⁾ von physiologischen Gesichtspunkten aus untersucht. EBBECKE hat dafür die Bezeichnung lokale vasomotorische Reaktion (LVR) eingeführt; er hat gezeigt, daß das Phänomen nicht nur bei besonders dazu disponierten Personen, sondern unter günstigen Umständen in allen seinen Stadien auch bei Normalen vorhanden ist. Auch der stärkste Grad, die Quaddelbildung, ist bei jeder Versuchsperson hervorgerufen, wenn genügende Reizstärke, hohe Hauttemperatur und gute Blutversorgung zusammentreffen.

In der LVR sind nach EBBECKE drei Faktoren wirksam, ein nervöser, ein muskulärer und ein cellulärer Faktor; der „rote Hof“ um die gereizte Stelle ist reflektorisch bedingt, ihre blasse oder rote Farbe durch unmittelbare Reizung der Capillaren, die nach längerer Latenzzeit zu beobachtende Quaddelbildung schließlich durch eine auf die Capillaren übertragene Reaktion des Gewebes und der Hautzellen selber, insofern, als die letzteren in Erregung geraten und abnorme Stoffwechselprodukte bilden und ausscheiden, welche langsam zu den Capillaren diffundieren und sie für die Blutflüssigkeit abnorm durchlässig machen.

Diese Auffassung ist der experimentellen Prüfung zu-

gänglich. Die Mitverfasserin dieser Mitteilung hat starke LVR mit Quaddelbildung; an ihr haben wir zahlreiche Versuche angestellt, die hier kurz zusammengefaßt werden sollen.

Wie bedienten uns des mechanischen Reizes, indem wir teils mit stumpfen Instrumenten über die Haut strichen, teils, um den Reiz dosierbar zu machen, nach dem Vorgang von EBBECKE einen Druckapparat verwendeten. Eine Pravazspritze von 10 ccm bekam an Stelle der Nadel eine luftdicht schließende, etwas abgerundete Metallkappe von 8 mm Durchmesser. Mit dieser wurde sie senkrecht auf die Haut gesetzt, nachdem der Kolben ganz herausgezogen war; drückten wir dann immer mit derselben Geschwindigkeit auf den Stempel, bis der Kolben einen gewissen Skalenteil erreichte, so waren wir sicher, daß derselbe (durch Eichung leicht feststellbare) Druck in derselben Zeit ausgeübt wurde. Gewöhnlich kam ein Druck von 2500 g zur Verwendung, der in 2 Sekunden erreicht und dann sofort wieder aufgehoben wurde.

Von der eben erwähnten Reiztheorie ausgehend, warfen wir die Frage auf, ob man nicht die Haut so *vorbehandeln* könne, daß ein *nachfolgender* Reiz eine größere oder geringere Wirkung habe. Daß verschiedene Temperierung in diesem Sinne wirkt, konnten wir in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur bestätigen. In einer weiteren Versuchsreihe brachten wir an verschiedenen Körperteilen ½ Stunde lang Kompressen mit 10% Kochsalzlösung, 5% Essigsäure oder 5% Ammoniak an. Es ist bekannt, daß derartige Einwirkungen den elektrischen Gleichstromwiderstand herabsetzen; EBBECKE¹⁾ hält das für ein Zeichen von Zellerregung. Man hätte deshalb glauben sollen, daß die schon leicht erregten Zellen durch einen zweiten Reiz, nämlich den Druck, in stärkere Erregung geraten sollten (Summation), oder vielleicht auch, daß sie wegen Ermüdung weniger zur Quaddelbildung

¹⁾ U. EBBECKE, Die lokale vasomotorische Reaktion (L. V. R.) der Haut und der inneren Organe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 169. 1. 1917.

¹⁾ U. EBBECKE, Die lokale galvanische Reaktion der Haut. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 190. 230. 1921.

neigten als vorher. Jedenfalls ist es nach der Theorie, daß auf die Haut gebrachte Elektrolyte die Hautzellen in Erregung versetzen, nicht wahrscheinlich, daß die LVR durch die Umschläge unbeeinflusst bleibt. Wir konnten aber keine Einwirkungen erkennen.

In weiteren Versuchsreihen versuchten wir die Hautzellen durch Umschläge mit narkotischen Stoffen (Anästhesinsalbe, Aceton, Methylalkohol, Äthylalkohol, Äther [je $\frac{1}{2}$ Stunde lang]; Chloroform [5 Minuten]) zu betäuben und dadurch reaktionsunfähig zu machen. Anästhesin und Aceton ergaben keine Wirkung; nach Methylalkohol trat die Quaddel verzögert auf und erreichte nicht die gewöhnliche Stärke; nach Äthylalkohol Verzögerung, aber gewöhnliche Stärke; nach Äther kam es nur zur Schwellung einzelner Haarfollikel; nach Chloroform teils wie zuletzt, teils blieb die Quaddelbildung ganz aus. Jedoch ist gegen die positiven Ergebnisse der Einwand zu machen, daß die leichtflüchtigen Stoffe durch Verdunstung die Haut abkühlen und so vielleicht indirekt die Reaktion stören. Tatsächlich erwies sich die vorbehandelte Haut bei Messung mit einem elektrischen Thermometer als um mehrere Grade kühler als die Umgebung; die Differenz war am kleinsten bei Chloroform und schlug hier in kurzer Zeit ins Gegenteil um. Deshalb wurde nun die mit Narkoticum behandelte Stelle rasch gereizt und durch warme Tücher auf und über die Normaltemperatur gebracht; jetzt wurde die Quaddelbildung nur durch Chloroform gestört oder meistens ganz verhindert.

Man kann also nur von dem letzteren Stoff behaupten, daß er die Gefäßreaktion bei äußerlicher Anwendung vermindert. Was den Mechanismus dieses Vorgangs anbetrifft, so könnte man im Sinne von EBBECKE daran denken, daß Chloroform die Hautzellen narkotisiert und so unerregbar macht. Es ist aber noch eine andere Auffassung möglich, die zugleich zu einer neuen Theorie des Dermographismus führt: Bekanntlich häufen sich neuerdings die Beweise für die schon früher geäußerte Hypothese, daß die Narkotica die Durchlässigkeit der Grenzflächen von Zellen vermindern. Drückt man auf eine normale Zelle, so wird man einen Teil ihres Inhalts in die Umgebung auspressen, selbst wenn die Grenzflächen mechanisch unversehrt bleiben. Ist die Fläche aber dichter geworden, so wird wenig oder nichts herausgepreßt werden. Das würde in unserem Falle heißen: die Quaddel wird bei der LVR nicht durch *abnorme* Stoffe verursacht, die von der *gereizten* Zelle gebildet und abgegeben werden, sondern durch solche, die sich schon normaliter in der Zelle befinden, aber erst durch den Druck herausgepreßt werden und dann zu den Capillaren diffundieren. Damit stimmt die (noch nicht veröffentlichte) Beobachtung überein, daß eine gedrückte Hautstelle sehr schnell eine elektrische Potentialdifferenz gegen ihre Umgebung annimmt, ohne daß eine Latenzzeit von der Größe zu beobachten wäre, wie man sie bei *Reizung* eines trägen Organs erwarten müßte.

Kurz zusammengefaßt möchten wir sagen, daß wir mit EBBECKE die dermatographische Quaddel auffassen als hervorgebracht durch Stoffe, die aus den gedrückten Hautzellen stammen; daß aber diese Stoffe nicht auf den Reiz hin gebildet werden, sondern schon vorher in den Zellen vorhanden sind und erst durch den Druck aus den Zellen herausgepreßt werden. Durch Chloroformumschläge kann man die Durchlässigkeit der Zelloberflächen vermindern. Ungeklärt ist die Frage, ob bei den Menschen mit verstärkter Reaktion die Grenzflächen besonders durchlässig, die Stoffe besonders wirksam, oder die Capillaren abnorm reizbar durch sie sind. (Aus der physikalischen und sinnesphysiologischen Abteilung des Physiologischen Instituts der Universität Berlin.)

DIE KULTUR DER RICKETTSIA PROWAZEKI, DES ERREGERS DES FLECKFIEBERS, AUF FESTEN NÄHRBÖDEN.

Von

MAX H. KUCZYNSKI.

Nachdem es früher gelungen war, ein Überleben und zumindest eine beträchtliche Anreicherung des Fleckfieber-

virus, in unserer Meinung eine echte Kultur, sowie seine mikroskopisch deutliche Vermehrung in Rickettsienform innerhalb eines in Plasmakultur bebrüteten infizierten Gewebstückes zu erzielen, galt meine Bestrebung dem Ziele, eine Kultur unabhängig von diesem Gewebstück zu erzwingen. Dabei leitete mich die Beobachtung, daß sich auch in der Gewebeskultur das Wachstum von den Zellen unabhängig macht.

Ursprünglich wurden diese Versuche unter strenger Innehaltung anaerober Bedingungen auf festen Nährböden ausgeführt. Diese setzen sich aus 1—2 Teilen Meerschweinchenserum und 2 Teilen eines sehr stark abgebauten Nährgemisches (aus Blut gewonnen), in Agar angequollen, zusammen. Obwohl diese Versuche anfänglich zweifellos einen positiven Erfolg hatten, waren sie im Ergebnis so unzuverlässig, daß ich sehr bald zu aeroben Verfahren überging. Zunächst nämlich zeigte sich, in Übereinstimmung mit inzwischen veröffentlichten Versuchen von OLITZKY, daß sich in den gewählten Versuchsanordnungen das Virus sehr lange am Leben erhielt. Über jene Beobachtungen hinaus gelangten wir zu einem Maximum von 14 Tagen. Damit erschien es uns gesichert, daß hier mehr erreicht war als ein indifferentes Medium. Wir wandten Schrägagarkulturen folgender Zusammensetzung an: 1 Teil Serum wurde zu 2 Teilen Nährbasis hinzugefügt und nach 1stündigem Aufenthalt im Wasserbad bei 56° zu Schrägagar verarbeitet. Als Serum kann Meerschweinchen-, Kaninchen-, Hammel-, Pferdeserum, auch Schweineserum dienen. Die Nährbasis bestand aus einem 3proz. Nähragar folgender Konstitution: 5,99⁰/₁₀₀ Pepton-, 11,73⁰/₁₀₀ Aminosäuren, 8,42⁰/₁₀₀ anorganische Substanz, 1⁰/₁₀₀ Traubenzucker. pH = 7,3.

Der Erfolg der Kultivierung hängt an der Innehaltung bestimmter Faktoren. Das eingesäte Material muß reich an Virus sein. Man beimpft, indem man vorsichtig gemörsertes Hirn oder Milz des fleckfieberinfizierten Meerschweinchens in Ringer-, Normosal- oder Nährbasis aufschwemmt und auf eine Anzahl Röhrchen je einen knappen Kubikzentimeter verteilt und sofort die Röhrchen schräg legt, um das Material mit der ganzen Oberfläche in innige Berührung zu bringen. Später wird das Reagierglas paraffiniert; denn das Kulturröhrchen muß in einer möglichst feuchten Atmosphäre gehalten werden. Es gelingt fast nie, in diesen ersten Röhrchen Wachstum zu entdecken, obwohl sich ein Teil als virulent erweist. Jetzt gilt es, diese Röhrchen mit der in sie eingesäten Flüssigkeit gut abzuschwemmen und den ganzen Inhalt dergestalt auf ein zweites zu übertragen. Dies Verfahren muß zuweilen noch wiederholt werden. Schließlich sieht man auf der Oberfläche ganz zarte, taupfenartige Kolonien, oft nur ganz wenige, als ob der Agar — der ja aber gar nicht mit einer Platinöse in Berührung gekommen ist — etwas aufgeraut wäre. Bei Weiterführung kann man mit einem Schläge bereits schleierartig überziehendes Wachstum erhalten, welches sich randwärts in die genannten feinen Einzelkolonien auflöst. Wartet man nun, so wird das Wachstum üppiger, die Kulturen gewinnen ein schleimiges Aussehen und werden gelb. Ältere Erstlingskulturen zeigen zuweilen auch einzelne dergestalt gelbe schleimige Kulturen, die, wenn man sie kennt, die Arbeit sehr erleichtern können. Diese Farbe teilt sich dann auch dem Nährboden mit. Bei kräftig wachsenden Stämmen wird es auch noch in dem Sinne verändert, daß die durch die von uns gewählte Verarbeitung des Serums eintretende leichte Globulinflockung, welche den Agar mäßig trübt, aufgelöst wird. Dem gleichen Verhalten begegnet man z. B. bei Proteusstämmen auf unseren Nährböden. Die Viruskulturen wachsen zuweilen nicht gelb, sondern leicht grau getrübt. Sie müssen, wenigstens bei Aufenthalt im Brutschrank von 37°, mindestens alle 48 Stunden übergeimpft werden, weil sie sonst degenerieren, worauf die Gelbfärbung hinweist, und dann ebenso unsicher bzgl. ihrer Wachstumsfähigkeit auf neuen Nährböden, wie hinsichtlich ihrer Tierpathogenität sind. Die Kulturen wachsen auch anaerob, wenn auch wesentlich kümmerlicher, so daß auch Versager beobachtet werden. Mikroskopisch ähneln die erhaltenen Bilder ganz außerordentlich den bekannten aus der Laus, wie sie neuerdings besonders durch die schöne Monographie von WOLBACH, TOOD und PALFREY wiedergegeben sind. Auch die dort ausführlich beschriebenen Bildungen „pyriformer“, stäbchenförmiger, faden- und schlauchartiger Formen treten, oft von Kultur zu Kultur wechselnd, auf. Die Form im Giemsaabild zart blau gefärbter, schlanker, endwärts zugespitzter Hüllen bzw. Stäbchen, in die 1—2 azurrot gefärbte Granula eingelagert sind, herrscht vor. Die Gramfärbung ist negativ, die mit Anilinfarben meist äußerst schwach. Nur die grotesken Degenerationsformen älterer Kulturen, die wiederum im Giemsapräparat schlecht und sehr verschiedenlich färbbar sind, nehmen, wohl auf Grund ihres verschleimten Zustandes, z. B. das Fuchsin etwas besser an. Hier finden sich neben immer etwas unscharf gefärbten Pseudostäbchen