

(Aus dem Institute of Pathology, Western Pennsylvania Hospital,  
Pittsburgh, Pa. U.S.A. [Direktor: *R. R. Mellon*.])

## Akute diffuse Glomerulonephritis beim Kaninchen. Beitrag zur Pathogenese.

Von

**K. Semsroth und K. R. Koch.**

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. April 1933.)

Man hat versucht, der Pathogenese der akuten Glomerulonephritis näherzukommen durch das histologische Studium der Nieren solcher Fälle, die nach ungewöhnlich kurzem klinischen Verlauf tödlich endeten. Wenn eine Reihe von Forschern glaubt, die akute Glomerulonephritis beginne immer mit einer tonischen Kontraktion — „Abdrosselung“ — der Vasa afferentia und einer sich daraus ergebenden Ischämie aller Glomerulusschlingen (*Volhard*<sup>1</sup>, *Kuczynski*<sup>2</sup>, *Fr. Koch*<sup>3</sup>), und wenn andere die Ischämie im Anfangsstadium als obligatorisch ablehnen (*Fahr*<sup>4</sup>, *Herxheimer*<sup>5</sup>), so wird die histologische Untersuchung tödlicher Fälle diese Frage schwerlich entscheiden können. Denn bei den Nieren solcher „Frühfälle“ handelt es sich um das Ergebnis einer schnell tödlichen Erkrankung, nicht aber notwendigerweise um das Bild der frühesten Vorgänge in den Nieren. Gelänge es dagegen aber im Tierexperiment die menschliche akute Glomerulonephritis zu reproduzieren, dann könnten früheste Stadien des Nierenvorganges beobachtet und Schlüsse auf die Pathogenese gezogen werden.

Die menschliche akute Glomerulonephritis ist gekennzeichnet (*Fahr*<sup>4</sup>) durch ihre Tendenz zu diffuser Ausbreitung. Zellschädigung wird nicht oder kaum beobachtet. Gleichzeitig mit der Anhäufung von Leukozyten in und um den Glomerulus setzt eine frühzeitige Proliferation der Glomerulusendothelien ein. Die von zahlreichen Untersuchern (*Bailey*<sup>2</sup>, *Duval*<sup>7</sup>, *Helmholz*<sup>8</sup>, *Blackman*<sup>9</sup>, *Lukens*<sup>10</sup>, *Lukens* und *Longcope*<sup>11</sup> u. a.) experimentell erzeugten Nephritiden zeigen eine Reihe gemeinsamer Züge: sie sind meist herdförmig, nicht diffus. Sie sind charakterisiert durch Schädigung der Glomerulusschlingen und deren unmittelbare Folgen Blutungen, Thrombosen, Nekrosen; d. h. es handelt sich um eine vorwiegend alterative Entzündung. Exsudative Veränderungen treten zurück und proliferative Erscheinungen werden erst

in späteren Stadien beobachtet. Ein Vergleich dieser experimentellen Nephritiden mit der menschlichen akuten Glomerulonephritis ergibt demnach das Fehlen der Übereinstimmung in allen wesentlichen Teilen. Dagegen ist eine diffuse Glomerulonephritis von vorwiegend nicht-alterativem Charakter experimentell erzeugt worden von *Domagk* und *Neuhaus*<sup>12</sup>, von *Hückel*<sup>13</sup>, sowie von *Bell* und *Clawson*<sup>14</sup>. Die letztgenannten erzeugten durch über  $4\frac{1}{2}$  Jahre ausgedehnte häufige intravenöse Injektionen einer *Streptococcus viridans*-Kultur bei einem Affen eine Hypertrophie und Hyperplasie der Capillarendothelien in allen Glomeruli mit partieller Obliteration der Glomeruluscapillaren, mäßiger diffuser Atrophie der Tubularepithelien und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Beziehungen zur Frage der Pathogenese der akuten Glomerulonephritis haben die Arbeiten der drei erstgenannten Autoren. Durch Anwendung von Dicktoxin (Höchst) gelangte *Hückel* regelmäßig zu einer Läsion aller Glomeruli mit Leukocytenvermehrung in und um die Glomeruli, Schwellung und Proliferation der Glomerulusendothelien. *Domagk* und *Neuhaus* erzielten in 7 von 9 Hunden ebenfalls eine Läsion aller Glomeruli, gekennzeichnet durch Endothelschwellung und vielfache Capillarobliteration. Sie verwandten lebende oder auch abgetötete Staphylokokken. Gemeinsam ist beiden Arbeiten, daß die Bakterien bzw. Bakteriengifte unter Umgehung des allgemeinen Kreislaufs direkt in die Nierengefäße injiziert wurden — bei *Domagk* in die Arterie, bei *Hückel* in die Vena renalis. Gemeinsam ist auch ein sehr kurzer zeitlicher Abstand zwischen letzter Injektion und Tötung des Tieres: nie über 48 Stunden. In beiden Arbeiten wird darauf hingewiesen, daß eine allgemeine Ischämie der Glomeruluscapillaren nie beobachtet wurde.

Nun ist die Injektion in die Nierengefäße von den denkbaren Möglichkeiten spontanen Krankheitsgeschehens so weit entfernt, daß sich unmittelbar die Frage aufdrängt, ob bei intravenöser oder anderer parenteraler Einverleibung sich ähnliche Ergebnisse erzielen lassen. Dieser Frage wurde nachgegangen, als wir bei der Untersuchung von mit Pneumokokken infizierten Kaninchen Nierenläsionen beobachteten. 46 Kaninchen wurden Bouillonkulturen eines hochvirulenten *Pneumococcus* Typ I (Stamm Neufeld) eingespritzt, die in 1 ccm ungefähr 1000 bis 2000 Millionen Pneumokokken enthielten. Ein Tier wurde intravenös, alle anderen intracutan in die Bauchhaut behandelt. Die Dosis betrug bei 14 Tieren etwa 100 000—200 000 Organismen, bei den übrigen 32 Tieren 300 000—600 000. 23 Kaninchen wurden 4, 6 oder 8 Stunden nach der Infektion getötet, 23 weitere 24 oder 48 Stunden nach der Infektion. In 9 von den 46 Tieren, d. h. in 20,5%, fand sich eine diffuse Veränderung aller Glomeruli, die wegen ihrer nahen Beziehungen zur menschlichen akuten Glomerulonephritis im folgenden geschildert werden soll. Die Veränderung, die in allen 9 Fällen hinsichtlich Ausmaß und

Art der Veränderungen annähernd gleich ist, fand sich 2mal in der Gruppe von Tieren, die innerhalb von 8 Stunden nach der Infektion getötet worden waren und 7mal in der anderen Gruppe.

Die Glomeruli sind mäßig vergrößert. Der Blutgehalt der Glomeruluscapillaren schwankt wie bei normalen Kontrollen, soweit nicht Endothelschwellung zur Obliteration der Capillaren und damit zur Anämie geführt hat. Glomeruli, in denen alle oder fast alle Capillaren offen und trotzdem blutleer sind, finden sich nicht. Wohl wird häufig eine Blutleere einer Reihe von geblähten peripheren Schlingen eines Glomerulus beobachtet (Abb. 1), wobei aber derselbe Glomerulus stets auch gut mit Blut versorgte Schlingen zeigt. Gelegentlich finden sich einige rote Blutkörperchen im Kapselraum und nicht selten sieht man nahe einem Glomerulus das Lumen eines Tubulus contortus mit roten Blutkörperchen angefüllt. Der Leukozytengehalt des Glomerulusknäuels geht in den meisten Fällen nicht deutlich über die Norm hinaus; ist aber bei einigen Tieren in allen Glomeruli deutlich erhöht (Abb. 2). Außerhalb des Glomerulusknäuels werden Leukozyten nur selten gesehen.

Fast alle Schlingen aller Glomeruli zeigen deutliche Veränderungen des Capillarendothels — kennlich an seiner Lage innerhalb der Basalmembran des Glomerulusknäuels. Die Kerne der Endothelzellen sind nicht wie in der Norm flach, sondern sind deutlich vergrößert, rund oder oval und häufig mit Einbuchtungen versehen. Das Protoplasma der Endothelien ragt deutlich in das Lumen der Capillaren hinein — es mehr oder weniger verengend. Gelegentlich enthält der Plasmaleib dieser Zellen tief mit Hämatoxylin gefärbte Granula. Pneumokokken sind in gramgefärbten Schnitten nicht nachzuweisen. In vielen Fällen zeigt das Protoplasma der Endothelien eine eigenartige aufgelockerte, schaumige Beschaffenheit. Manche zeigen einzelne klar umgrenzte Vakuolen (Abb. 3), während in anderen fast der ganze Zelleib von unscharf umgrenzten ungefärbten Bläschen eingenommen ist (Abb. 4). Bisweilen finden sich Schlingen, in denen offenbar der Kern durch große bläschenförmige Flüssigkeitsansammlungen von der Capillarwand abgehoben (Abb. 5) und nur durch schmale Plasmastränge mit ihr verbunden ist. Ähnliche schmale Stränge erstrecken sich in vielen Schlingen von der unscharfen inneren Oberfläche in das Capillarlumen hinein (Abb. 4). Auch in diesem Falle deutet das Bild auf eine

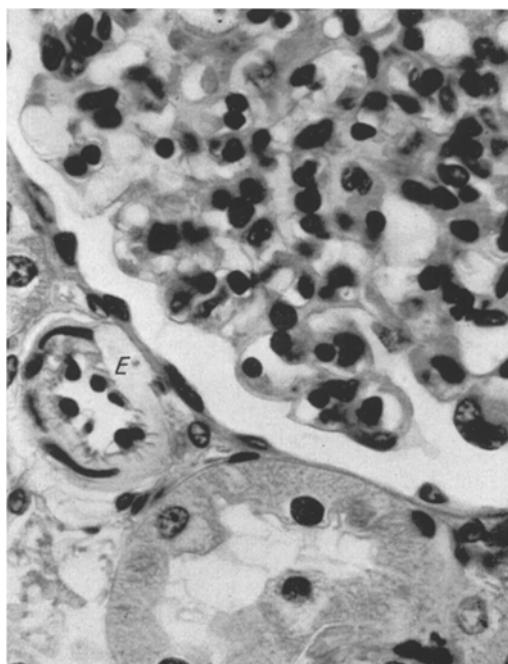


Abb. 1. Akute Glomerulitis, 6 Stunden nach intracutaner Infektion. Peripherie Schlingenblähung. Bei E Flüssigkeitsansammlung in der Wand des Vas afferens. Vergr. 760.

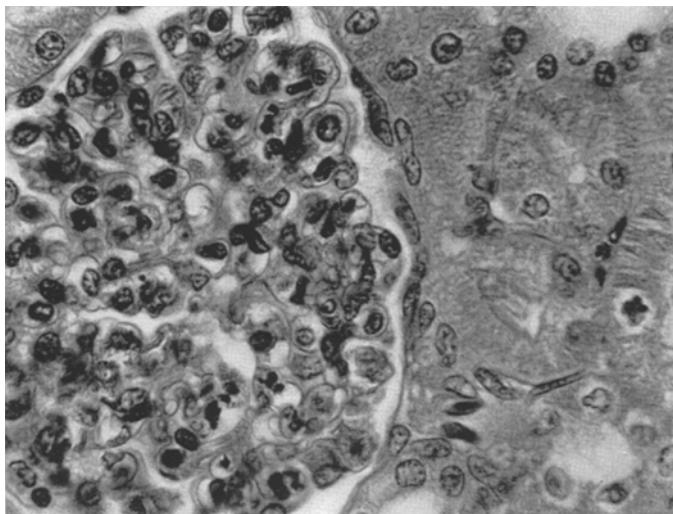


Abb. 2. Akute Glomerulitis, 4 Stunden nach intracutaner Infektion. Endothelschwellung. Leukozytenanhäufung im Glomerulus. Vergr. 760.

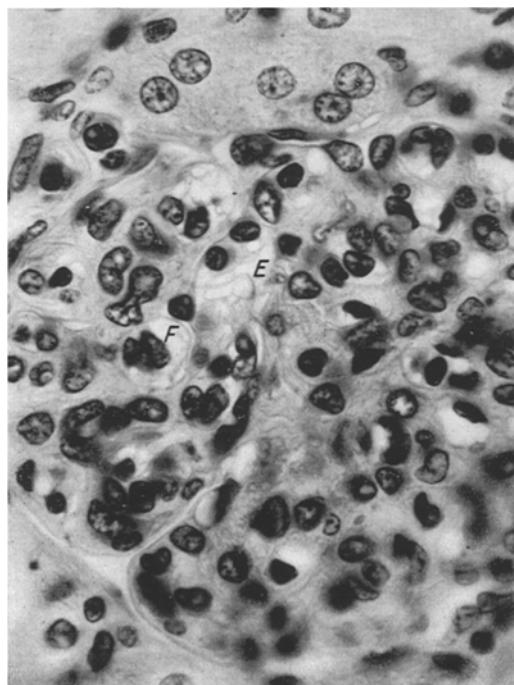


Abb. 3. Akute Glomerulitis, 24 Stunden nach intravenöser Pneumokokkeninjektion. Bei F und F Vakuolisierung des geschwollenen Capillarendothels. Bei E intracapilläre „Fasern“. Vergr. 760.

Flüssigkeitsansammlung in der oberflächlichen Schicht der Endothelzellen hin mit darauffolgender Zerfaserung der Zelloberfläche. Das so entstandene intracapilläre fädige Netzwerk entspricht den intracapillären Fasern, die *McGregor*<sup>15</sup> in allen Fällen menschlicher akuter Glomerulonephritis fand. In einigen — fast immer peripheren — Glomerulusschlingen hat die Vergrößerung und Vermehrung der Endothelzellen zu völliger Verödung der Capillarlumina geführt (Abb. 6). Solche Schlingen erscheinen als syncytiale Zellknötchen, in deren Plasma sich zuweilen mit Hämatoxylin dunkel gefärbte Granula finden. Gelegentlich wird in diesem Zellknötchen ein polymorphonuklearer Leukocyt beobachtet, der im Begriffe steht, in den Kapselraum überzutreten. Werden solche Glomeruli mit Azan-Carmin nach *Mallory-Heidenhain* gefärbt, so findet man die Zellknötchen von blauen Bändern durchzogen, deren färberisches Verhalten identisch ist mit dem der capillären Basalmembran.

Veränderungen des Glomerulusepithels treten an Stärke und Ausdehnung hinter denen des Endothels zurück. Hier und da zeigen die Zellen des visceralen Epithelblattes eine deutliche Hypertrophie. Der Kapselraum ist fast immer frei — nur in vereinzelten Fällen enthält er feinkörniges schwach acidophiles Material. Manche Glomerulusschlingen liegen der Innenfläche des parietalen Kapselblattes dicht an (Abb. 4). Das parietale Kapselepithel selber zeigt an wenigen Stellen plateauartige Proliferation mit Vakuolen und Granula im Protoplasma. Solche hyperplastischen Kapselfveränderungen sind besonders ausgeprägt gegenüber den obliterierten Glomerulusschlingen (Abb. 6). Die letzteren liegen entweder dem Kapselepithel an oder sind mit ihm durch ein — scheinbar protoplasmatisches — Netzwerk verbunden. In ihm findet man nicht selten mit Hämatoxylin dunkel gefärbte Granula von unregelmäßiger Gestalt und Größe. Die Vasa afferentia nehmen vielfach an der proliferativen Reaktion der Glomeruli teil (Abb. 7). Durch den Kern dicht angelagerte Bläschen ist das Endothel solcher Glomerulusgefäße gegen das Lumen zu vorgetrieben, wodurch bisweilen eine erhebliche Verengerung der Lichtung zustande kommt. Ähnliche scharf umschriebene Bläschen finden sich auch außerhalb des Endothels in der Wand dieser Arteriolen (Abb. 1). Der Blutgehalt und die Lichtungsweite der Glomerulusgefäß — zuführende wie abführende — wechseln in ähnlicher Weise wie in der normalen Niere, soweit nicht die Endothelreaktion zur Verengerung des Lumens geführt hat. In keinem Falle — von 4 bis

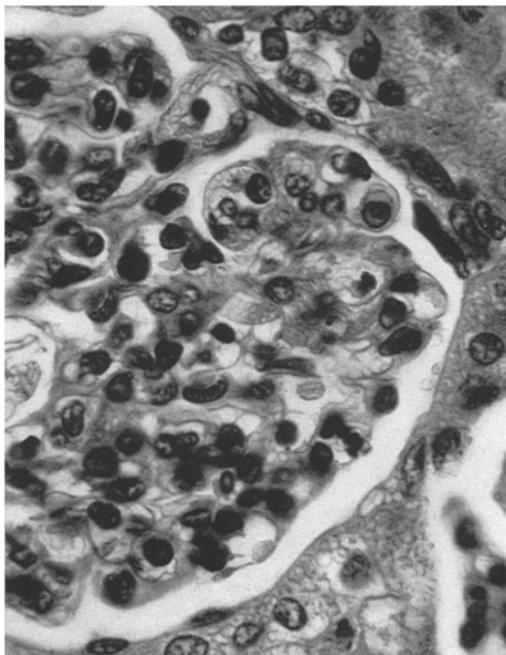


Abb. 4. Akute Glomerulitis, 24 Stunden nach intracutaner Infektion. Endothelschwellung, Vakuolisierung, eine Glomerulusschlinge adhäsent am parietalen Kapselepithel. Vergr. 760.

48 Stunden nach der Infektion — findet sich eine allgemeine Engerstellung und Ischämie der Vasa afferentia. Wohl aber sieht man — wie in den Glomeruluscapillaren — im Lumen des Vas afferens am Eintritt in den Glomerulus nicht selten ein feinsädiges Netzwerk, das aus Plasmafasern zu bestehen scheint, die sich vom Endothel in die Lichtung hinein erstrecken (Abb. 7). Zeichen eines „Verschlußmechanismus“ am Gefäßpol der Glomeruli, wie ihn *Kuczynski*<sup>2</sup> als wesentlich für das Frühstadium der akuten Glomerulonephritis beschreibt, finden sich bei keinem der untersuchten Tiere.



Abb. 5. Akute Glomerulitis, 24 Stunden nach intracutaner Infektion. Bei D geblähte Schlinge mit hochgradig vakuolierter Endothelzelle, Abhebung des Kernes von der Capillarwand. Vergr. 760.

mit teilweiser Obliteration der Capillarlichtungen.

Akute Veränderungen des Interstitiums finden sich bei keinem Tiere der ganzen Versuchsreihe. Gelegentlich wird eine geringe herdförmige Infiltration mit Lymphocyten und Plasmazellen und mit Tubulusatrophie gefunden, Veränderungen, die nach *Bell*<sup>16</sup> die spontane Nephritis des Kaninchens charakterisieren.

Die Untersuchung von 10 „normalen“ nichtinfizierten Kontrolltieren ergab solche spontane interstitielle Veränderungen in 5 Fällen. Außerdem zeigen diese 5 Tiere in ganz wenigen Glomerulis eine proliferative Reaktion des Epithels. Proliferative Endothelläsionen dagegen wurden bei den Kontrollen nicht gefunden.

Wie schon hervorgehoben wurde, ist bei allen 9 Tieren die Glomeruluserkrankung eine streng diffuse; sie betrifft fast alle Schlingen aller Glomeruli. Nun zeigen weitere 6 der untersuchten 46 Tiere eine fokale Glomerulusläsion. Bei diesen 6 Kaninchen — alle bis zu 8 Stunden nach der Infektion getötet — betrifft die Erkrankung nur eine geringe Zahl von Glomeruli. Das Bild der morphologischen Veränderungen in den befallenen Schlingen ist jedoch identisch mit dem der beschriebenen diffusen Glomerulusläsion; auch hier eine ganz überwiegende proliferative Endothelreaktion

Zusammenfassend sollen die erhobenen Befunde mit denen der typischen akuten Glomerulonephritis des Menschen verglichen werden. Bei 9 von 46 intracutan mit virulenten Pneumokokken infizierten Tieren findet sich 4—48 Stunden nach der Infektion eine Glomerulussschädigung, die in folgenden Punkten mit der menschlichen Glomerulonephritis übereinstimmt: die Veränderung betrifft alle oder fast alle Glomeruli. Abgesehen von Blutaustritt in den Kapselraum werden Zeichen einer Zellschädigung vermißt. Die Glomerulusschlingen sind mehr oder weniger obliteriert durch Schwellung und Proliferation der Capillarendothelien. Periphere Glomerulussschlingen sind häufig gebläht und leer. Offene Glomerulusschlingen zeigen in vielen Fällen ein intracapillares fädiges Netzwerk. Proliferative Epithelveränderungen treten hinter denen des Endothels zurück.

Ein Unterschied gegenüber der menschlichen akuten Glomerulonephritis liegt lediglich in dem geringen Grade der Leukocytenanhäufung in den Glomeruli und in der Abwesenheit einer periglomerulären Leukocyteninfiltration.

Das Problem der Pathogenese der akuten Glomerulonephritis läuft auf die Frage hinaus: Wie kommt es in kurzer Zeit zu einer proliferativen Reaktion der Capillarendothelien der Schlingen aller Glomeruli beider Nieren, ohne daß sichtliche Zellschädigung oder Zellexsudation voraufgehen? Da eben dieselben Züge die beobachtete experimentelle Glomerulitis kennzeichnen, wird die Pathogenese dieser experimentellen Veränderung zu der der menschlichen Glomerulitis in naher Beziehung stehen, wenn sie nicht ihr wesensgleich ist.

Schwellung und Proliferation der Capillarendothelien des Glomerulus

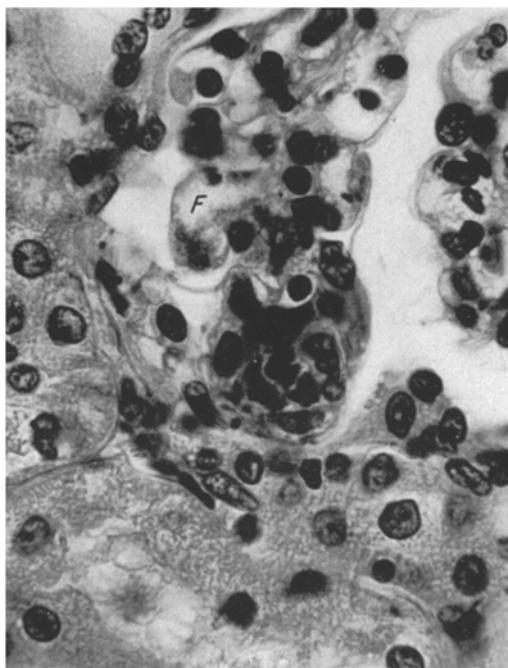


Abb. 6. Akute Glomerulitis, 6 Stunden nach intracutaner Infektion. Gruppe peripherer Schlingen in ein syncytiales Zellknöpfchen verwandelt, das am parietalen Kapselblatt adhären ist. Schwellung und Proliferation des parietalen Kapselepithels mit Vakuolen und Granulas. Bei F Schlingenblähung mit „Auffaserung“ des Endothelplasmas. Vergr. 760.

werden von *Fahr*<sup>4</sup> als defensive Reaktion bezeichnet. *Kuczynski*<sup>2</sup> dagegen schließt aus der Untersuchung seiner „Frühfälle“, daß es sich um die Folge des Freiwerdens proteolytischer Fermente aus Plättchenthromben der Capillaren handelt. Die Plättchenthromben seien Folge einer primären Durchblutungsstörung, einer Engerstellung der Arteriolen im Sinne *Volhards*. *Volhard*<sup>1</sup> selber wiederum läßt die Möglichkeit offen, daß nicht indirekt die „Stagnation körpereigenen Materials“, sondern

direkt die Reizung durch Abbauprodukte körperfremden oder körpereigenen Materials die produktiven Glomerulusveränderungen auslöst. In den Glomeruli unserer eigenen Versuchsreihe ist an zahlreichen Stellen deutlich die Endothelschwallung mit einer Vakuolisierung des Protoplasmas verknüpft (Abb. 4). Ein intracapilläres Netzwerk erscheint als unmittelbare Fortsetzung des vakuolisierten Endothelplasmas (Abb. 3 u. 5). Diese Befunde deuten darauf hin, daß die Vakuolisierung zum Auftreten des intracapillären Netzwerkes geführt hat, welches *McGregor*<sup>15</sup> in allen Fällen menschlicher akuter Glomerulonephritis fand. Die morpholo-

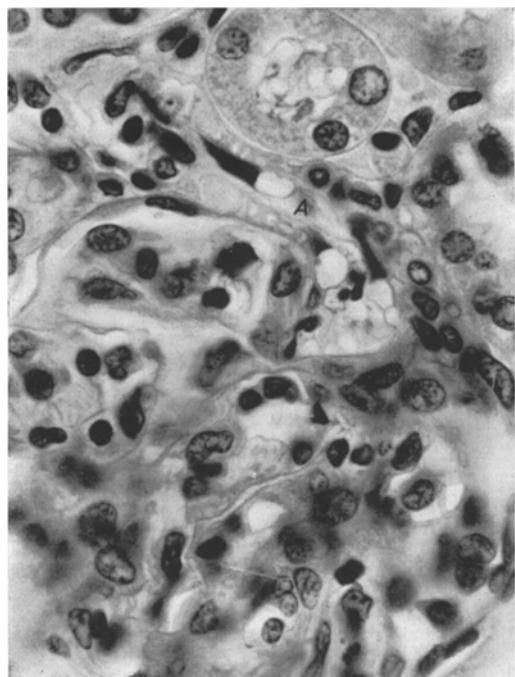


Abb. 7. Akute Glomerulitis, 4 Stunden nach intravenöser Infektion. Bei A das Vas afferens mit großen Vakuolen im Endothelplasma. Vergr. 760.

gisch faßbare Zustandsänderung des Capillarinhaltes der Glomeruli ist somit bei diesen Tieren offenbar nicht Ursache, sondern Folge der Endothelreaktion. Dilatation von Glomerulusschlingen ist von *Volhard* als eine Art „Sprengwirkung“ durch das hereinströmende Plasma aufgefaßt worden. Wäre eine solche Sprengwirkung Ursache der Dilatation, so müßte man in den geblähten Schlingen eine Abplattung des Endothels erwarten. Eine solche Abplattung findet sich bei den Versuchstieren nicht. Dagegen sieht man bisweilen (Abb. 5) eine stark geblähte Schlinge durchzogen von dem zu einem feinen Netzwerk umgewandelten Protoplasma einer extrem vakuolisierten mononukleären Zelle. Da in noch

deutlich der Wand angelagerten Endothelien viel Stadien der Vakuolisierung beobachtet werden, erscheint es wahrscheinlich, daß auch die aufs äußerste vakuolisierte Zelle in der Abb. 5 eine Endothelzelle ist, deren Kern durch die Flüssigkeitsansammlung im Protoplasma von der Wand abgehoben ist. Ein solches Bild erweckt den Eindruck, daß die Schlingenblähung Folge der Flüssigkeitsansammlung im Capillarendothel ist. Allgemeine Ischämie offener Glomerulusschlingen, Engerstellung der Vasa afferentia oder Zeichen eines Verschlußmechanismus am Gefäßpol der Glomeruli sind bei keinem der Versuchstiere gefunden worden. Die Zeichen einer Durchblutungsstörung, die nach *Volhard* das primäre Phänomen der akuten Glomerulonephritis ist, fehlen. Es bietet demnach das Ergebnis unserer Versuche in Übereinstimmung mit den Arbeiten von *Domagk* und *Neuhaus*<sup>12</sup> und *Hückel*<sup>13</sup> keine Handhabe die akuten produktiven Glomerulusveränderungen als Folge einer Durchblutungsstörung aufzufassen.

Bei 8 von den 23 in den ersten 8 Stunden nach der Infektion getöteten Tieren zeigen einige Schlingen weniger Glomeruli Veränderungen, die mit denen der diffusen Glomerulitis identisch sind. Dieser Befund macht es wahrscheinlich, daß bei unseren Versuchstieren die proliferative Endothelreaktion, an wenigen Glomeruli ansetzend, sich in 9 Tieren der Serie mit großer Schnelligkeit — weniger als 48 Stunden — auf alle übrigen Glomeruli ausbreitet und auf diese Weise das Bild der diffusen Glomerulonephritis erzeugt hat.

Irgendwelche Folgerungen, warum die angewandte Versuchstechnik nur in 20 % der Tiere zu einer Nephritis führte, lassen sich aus dem Experiment nicht ziehen.

### Zusammenfassung.

In 15 von 46 mit virulenten Pneumokokken infizierten Tieren wird 4—48 Stunden nach der Infektion eine Glomerulitis beobachtet. Diese Glomerulitis entspricht in den wesentlichen Kennzeichen der akuten Glomerulonephritis des Menschen bei 9 Kaninchen: sie ist streng diffus, besteht vorwiegend aus einer proliferativen Endothelreaktion, die Zeichen von Zellschädigung fehlen. Anzeichen einer der produktiven Glomerulusveränderung voraufgehenden Durchblutungsstörung der Glomeruli fehlen. Bei 6 Kaninchen findet sich dieselbe Veränderung beschränkt auf wenige Schlingen weniger Glomeruli. Die erhobenen Befunde deuten darauf hin, daß die akute diffuse Glomerulonephritis des Kaninchens aufzufassen ist als eine primäre Endothelreaktion, die, ausgelöst durch direkte Einwirkung auf die Capillarendothelien, sich in kurzer Zeit über die Capillaren aller Glomeruli ausbreitet und ihrerseits zu Zustandsänderungen im und später zu Obliteration des Capillarraumes führt.

## Schrifttum.

- <sup>1</sup> Volhard, F.: Krkh.forsch. **1**, 343 (1925). — <sup>2</sup> Kuczynski, M. H.: Krkh.forsch. **1**, 287 (1925); **3**, 201 (1926). — <sup>3</sup> Koch, Fr.: Krkh.forsch. **5**, 167, 426 (1927). — <sup>4</sup> Fahr, Th.: Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, B. **6**, S. 284. 1925. — <sup>5</sup> Herxheimer: Beitr. path. Anat. **64** (1918). — <sup>6</sup> Bailey, C. H.: J. of exper. Med. **25**, 109 (1917). — <sup>7</sup> Duval, C. H. u. R. J. Hibbard: J. of exper. Med. **44**, 567 (1926). — <sup>8</sup> Helmholz, H. F.: Arch. of Path. **13**, 592 (1932). — <sup>9</sup> Blackman, S. S., J. H. Brown, G. Rake: Bull. Johns Hopkins Hosp. **48**, 74 (1931). — <sup>10</sup> Lukens, Fr. D. W.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **49**, 312 (1931). — <sup>11</sup> Lukens, Fr. W. D. and W. J. Longcope: J. of exper. Med. **53**, 511 (1931). — <sup>12</sup> Domagk, G. H. u. K. Neuhaus: Virchows Arch. **264**, 522 (1927). — <sup>13</sup> Hückel, R.: Beitr. path. Anat. **84**, 571 (1930). — <sup>14</sup> Bell, E. T. and B. J. Clawson: Amer. J. Path. **7**, 57 (1931). — <sup>15</sup> McGregor, L.: Amer. J. Path. **5**, 559 (1929). — <sup>16</sup> Bell, E. T. and T. B. Hartzell: J. inf. Dis. **24**, 628 (1919).
-