

(Aus dem Hygienischen Institut der Friedrich Wilhelms-Universität zu Berlin
[Direktor: Prof. Dr. H. Zeiss].)

Die Einwirkung verschiedener Influenzavirusstämme auf bakterielle Infektionen bei der weißen Maus.

Von
Dr. Kurt Ballowitz,
Marinestabsarzt d. R.

Die hochgradige Variabilität des Krankheitsbildes der Influenza, von *Leichtenstern* als „proteusartig“ bezeichnet, wird besonders auf Grund der Untersuchungen von *Prein*, *Prell*, *Waldmann* auf die Aktivierung latenter bakterieller Infekte durch die Virusinfektion zurückgeführt. Sichere experimentelle Unterlagen fehlten bisher. Auf Grund der infektiomechanischen Untersuchungen von *Ørskov* und seinen Mitarbeitern konnte in voraufgehenden Arbeiten vom Verf. aus klinischen und epidemiologischen Erwägungen heraus der Nachweis erbracht werden, daß bei gekoppelter Infektion von Virus mit Salmonellakeimen und *Bang*-Bakterien wesentliche quantitative und qualitative Abweichungen im Krankheitsverlauf gegenüber der einfachen Infektion auftreten. Diese mehr klinisches Gebiet berührenden Fragen geben aber noch keine Erklärung für die epidemiologischen Besonderheiten der Influenza.

Die Geschichte der zahlreichen, seit dem Mittelalter beobachteten Influenzapandemien, die in den Zusammenstellungen von *D.* und *R. Thomson* und von *Leichtenstern* beschrieben sind, zeigt, daß die Seuchenausbrüche in gewissen Zeitabständen mit besonderer Heftigkeit über die ganze Erde ziehen, wie sie auch nur annähernd nicht mit dem epidemiologischen Geschehen anderer Infektionskrankheiten verglichen werden können. Sowohl die Schwere der Pandemien wie auch die einzelnen Wellen innerhalb der großen Seuchenausbrüche können in ihrer Intensität stark wechseln. Im Winter 1918/19 bot die unter schweren akut-toxischen Symptomen einsetzende Epidemie ein völlig anderes Bild als die im voraufgegangenen Sommer 1918 unter geringfügigen Erscheinungen eines „Dreitagefiebers“ beobachtete erste Welle dieser Pandemie (*Newman*, *Frey*, *Prein*).

Daß für derartige Verschiedenheiten des epidemischen Verlaufs eine latente bakterielle Komponente verantwortlich gemacht werden kann, ist unwahrscheinlich, denn hier zeigt sich die Einwirkung der Bakterien entsprechend ihrer mehr lokal begrenzten Durchseuchung etwa mit pathogenen Darmkeimen (*Fairbrother*) meist nur in einzelnen, hierzu besonders disponierten Stellen in einer Änderung der Empfänglichkeit und Disposition des Organismus gegenüber der Virusinfektion. Ebenso ist

nicht anzunehmen, daß allein Änderungen der Immunitätslage großer Bevölkerungsschichten diese plötzlich hereinbrechenden, unter schwersten klinischen Erscheinungen einhergehenden Epidemien bewirken können. Klimatisch-geologische und meteorologische Faktoren kommen nach den Untersuchungen von *Eckardt*, *Flohn* und *Jusatz* jedenfalls nur als auslösender Faktor in Betracht. Es bleibt daher die Annahme, daß durch bisher noch nicht genügend geklärte Vorgänge eine wesentliche Änderung der Eigenschaften des Influenzavirus vorliegen muß, wie sie z. B. bei der Poliomyelitis neuerdings erwogen wird. Ist doch nach den immunbiologischen Untersuchungen von *Andrewes*, *Laidlaw* und *Smith* und von *Shope* die Pandemie von 1918/19 durch einen (besonders virulenten) Influenzavirusstamm hervorgerufen worden, von dem sich das Swinevirus ableiten läßt.

Durch die Infektion weißer Mäuse mit Influenzavirus ist es jetzt möglich, derartige epidemiologische Vorgänge experimentell zu untersuchen. Bei den früher von mir durchgeführten Versuchen wurde die Einwirkungsweise eines Influenzavirusstammes auf den Verlauf *verschiedener* bakterieller Erkrankungen ermittelt, bei diesen konnte der Nachweis erbracht werden, daß verschiedene Bakteriengruppen im Zusammenwirken mit der Virusinfektion eine spezifische Einwirkung auf den Krankheitsablauf ausüben können. Fast sämtliche derartige Untersuchungen wurden mit dem PR₈-Virus (*Francis*) allein durchgeführt. Bei diesen Versuchen deuteten schon zahlreiche Beobachtungen darauf hin, daß der Krankheitsverlauf bei den Versuchstieren auch durch die Eigenschaften des Virus mitbestimmt wird. Es wurden daher jetzt Versuche ausgeführt, bei denen in der früher angegebenen Weise einzelne Tiergruppen möglichst gleichzeitig bakteriell infiziert wurden, so daß Feststellungen über Änderungen der Viruseigenschaften durch unter Umständen auftretende Unterschiede im Krankheitsverlauf möglich sind. Auf diese Weise können ebenso Untersuchungen über die gleichbleibende oder wechselnde Aktivität eines Virusstammes gemacht wie auch Vergleiche über die Wirkungsweise *verschiedener* Virusstämme angestellt werden. Die Versuchsergebnisse zeigen, daß das Virus durch gewisse zum Teil noch unbekannte Einwirkungen bei der Tierpassage sich in seiner Aktivität ändern kann, und daß die einzelnen Virusstämme sich in ihren nosogenen Eigenschaften unterscheiden.

Folgende 5 Influenzavirusstämme, die im Staatlichen Seruminstitut zu Kopenhagen in dem Laboratorium von Herrn von *Magnus* laufend fortgeimpft werden, wurden für die Versuche verwandt.

I. Swine-Influenzavirus, von *Shope* 1931 auf Frettchen und Mäuse übertragen.

II. PR₈-Virus, von *Francis* 1934 erhalten.

III. Virus C 201 (BP), von *Dreguss* und *Taylor* 1937 in Budapest dargestellt.

IV. W.S.-Virus, von *Andrewes, Laidlaw* und *Smith* 1934 auf weiße Mäuse übertragen.

V. Talmey-Virus, von *W. Smith* in England 1937 isoliert.

Im allgemeinen rufen das Swine- und das PR₈-Virus die stärksten pneumonischen Veränderungen bei den Mäusen in Grenzkonzentrationen hervor, während das W.S.- und das Talmey-Virus schwächer wirken. C 201 nimmt in der Regel eine Mittelstellung ein.

Größere Serien von 30—50 je 14 g schweren weißen Mäusen wurden per os je mit etwa 1000 Mill. Keimen Paratyphus B oder Bang gleichartig bakteriell infiziert. Nach den infektionsmechanischen Untersuchungen von *Ørskov* bleiben die Paratyphus B-Keime gewöhnlich auf den regionären Lymphapparat des Verdauungskanals beschränkt, während die *Bang*-Keime meist durch den Ductus thoracicus oder direkt von den Lymphdrüsen aus in die Blutbahn gelangen, um von den fixen Phagocyten, besonders der Leber und Milz, abgefangen zu werden. In diesen Organen können sie sehr lange — bis zu 56 Tagen — nachweisbar bleiben. Bei den vorliegenden Untersuchungen handelte es sich darum, die Wirkungsweise verschiedener Influenzavirusstämme bei Gruppen von weißen Mäusen, die gleichartig bakteriell entweder mit Paratyphus B oder mit Bang infiziert waren, vergleichend zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die bakteriell infizierten Tiere in 5 Gruppen geteilt, von denen jedes Tier einer Gruppe mit der gleichartig hergestellten und verdünnten Virusaufschwemmung per pulmones infiziert wurde, so daß auf jedes Tier die gleiche Menge derselben Verdünnung des betreffenden Virusstammes entfiel. In einzelnen Versuchen wurden die Vira in 10% iger Lösung in die Bauchhöhle unter den von *Rickard* und *Francis* angegebenen Vorsichtsmaßregeln injiziert. Die steril vorgenommene Sektion, bei der die inneren Organe bakteriologisch untersucht wurden, erfolgte meist 8 bis 10 Tage nach der Virusinfektion, erkrankten die Tiere schwer, so wurden sie eher mit Chloroform getötet und untersucht. Das Ergebnis des makroskopisch feststellbaren Befundes, und, soweit Veränderungen an der Leber vorhanden waren, auch der mikroskopischen Untersuchung wurde zusammen mit dem bakteriologischen Befund an den inneren Organen bewertet.

In der Tabelle ist ein Versuch dargestellt, bei dem die Infektion der 5 Tiergruppen mit Influenzavirus und Paratyphus B gleichzeitig erfolgt ist. Sämtliche Einzelheiten der Versuchsanordnung sind aus der Tabelle ersichtlich. Nach dem Vorgehen von *Ørskov, K. A. Jensen, Moltke* wurde der bakteriologische Befund an den inneren Organen mit Kreuzzeichen je nach der Zahl der auf der Bromthymolblauplatte nachgewiesenen Kolonien bezeichnet, so daß hiermit ein Gradzeichen für die Stärke der bakteriellen Anreicherung in dem untersuchten Organ gegeben ist. Sämtliche Tiere wurden mit Chloroform getötet und sofort danach sezziert, eine Ausnahme bildete das Tier 864 (Gruppe II), das schwer erkrankte und

Einwirkung von 5 verschiedenen Influenzastämmen auf den Verlauf der Paratyphus B-Infektion 14 g schwerer weißer Mäuse. 23 Tiere wurden per os je mit 1000 Mill. Keimen Paratyphus B, Stamm 17671, infiziert. Am gleichen Tage Instillation von 0,05 ccm der 5 Vira 1:500000 verdünnt in die Lungen in Gruppen zu je 4 Tieren (Versuch Nr. 51).

	Kontrollen					Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV		Gruppe V												
	Kein Virus	Kein Virus	Swine-Virus (Shope)	PR ₈ -Virus (Francis)	Virus C 201	Virus W.S.	Talmey-Virus	3 Tiere	88. Passage 4 Tiere	91. Passage 4 Tiere	27. Passage 4 Tiere	89. Passage 4 Tiere	48. Passage 4 Tiere	48. Passage 4 Tiere	48. Passage 4 Tiere											
Tier Nr.	871	872	873	853	854	851	852	863	864	865	866	857	858	855	856	859	862	860	861	867	870	868	869			
Tag der Untersuchung nach Versuchsbeginn	8	9	9	8	8	9	9	8	8	9	9	8	8	9	9	8	8	9	9	8	8	8	9	9		
Sämtlichen Tieren 1 Million Keime Paratyphus B 17671 an demselben Tage verfüttert.																										
Bakteriologischer Befund (Paratyphus B) an den inneren Organen ¹ .																										
Herzblut	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Halsdrüsen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lungen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesenterialdrüsen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leber	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Milz	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pneumonische Lungenveränderungen ²	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Befunde an den inneren Organen.															Äußerlich gesund. Leichte Vergrößerung der Mesenterialdrüsen. Innere Organe sonst o. B.											
Befunde an den inneren Organen.															Tödliche Erkrankung von Nr. 853 und 864. Bei 854, 851, 852 Hepatitis mit z. T. schweren Nekrosen. Darmruhr in allen Fällen.											
Befunde an den inneren Organen.															Nicht sehr schwere Erkrankung. Vergrößerung der Drüsen. 855 Darmruhr.											
Befunde an den inneren Organen.															860 deutlich krank mit leichter Hepatitis. Sonst leichtere Erscheinungen.											
Befunde an den inneren Organen.															867 schwerer erkrankter Darmruhr. Sonst o. B.											

¹ Schema nach Ørskov. ² Makroskopisch sichtbare Lungenveränderungen, Schema wie bei Shope.

einige Stunden vor der Untersuchung spontan eingegangen war. Der relativ geringe bakteriologische Befund ist wohl darauf zurückzuführen, daß der größte Teil der Keime bereits abgestorben war, als die bakteriologische Untersuchung erfolgte.

Während bei den Kontrollen nur eine geringe Ausbreitung der Keime auf die regionären Drüsen und die Milz vorhanden ist, sind die mit Swine- oder mit PR₈-Virus zugleich infizierten Tiere an einem schweren sepsisartigen Zustand erkrankt. Bei diesen Virusstämmen sind Paratyphuskeime im Blut nachweisbar, und entsprechend der intensiven Ausbreitung der Bakterien ist auch der Befund in Leber und Milz reichlich. Die Ausbreitung der Keime wird bei den anderen Virusstämmen kontinuierlich geringer. Die Schwere der makroskopisch feststellbaren Lungenbefunde geht diesen Erscheinungen im allgemeinen parallel.

In der untersten Spalte sind die Befunde an den inneren Organen dargestellt. Die Wirkung des Swine- und des PR₈-Virus ist auch hier am stärksten. Bei drei der mit Swine-Virus infizierten weißen Mäuse sind Leberveränderungen, die in einem Falle zu makroskopisch sichtbaren Nekrosen geführt haben, vorhanden. Bei der Infektion mit PR₈-Virus überwiegen ruhrartige Entzündungserscheinungen der Darmschleimhaut. Dagegen ist die Erkrankung der mit den anderen Vira infizierten Tiere leichter, entzündliche Veränderungen am Darm und an der Leber sind hier seltener und, soweit sie nachweisbar sind, von geringerer Schwere.

Diese Reihenfolge in der Schwere der Infektion, die im allgemeinen den Beobachtungen bei den üblichen Viruspassagen entspricht, ist häufig vorhanden, sie ist jedoch nicht die Regel. Bei Wiederholung dieser Versuchsreihen zeigte es sich, daß die Wirksamkeit der Vira schwanken kann. Völlig unvermittelt wurde plötzlich ein Stamm, etwa Talmey oder C 201, sehr aktiv, und die mit diesem infizierte Tiergruppe erkrankte besonders schwer unter Symptomen, die den oben beim Swine- oder PR₈-Virus beschriebenen entsprechen. Erkrankungen des Darmes und der Leber wurden auch bei den mit diesen Vira infizierten Tieren beobachtet. Diese Verstärkung der Viruswirkung ist unregelmäßig, bei mehreren Versuchsreihen kann plötzlich oft über zahlreiche Passagen eine derartige Änderung der Virulenz eines Virus festgestellt werden. Auf der anderen Seite schwankt auch die Wirkungsstärke der sonst meist sehr aktiven Swine- und PR₈-Vira, so daß sich bei einzelnen Versuchsreihen gelegentlich das Verhältnis umkehren kann und die stark wirkenden Vira nur leichte Krankheitserscheinungen verursachen, während die sonst schwach wirksamen in ihrer Wirkung hervortreten.

Für diese außerordentlich starken Virulenzschwankungen der einzelnen Virusarten kommen verschiedene Möglichkeiten als Ursache in Frage. Da auch dann, wenn die einzelnen mit je einem Virusstamm infizierten Tiergruppen mit verschiedenen Bakterienarten, Paratyphus B und *Bang* je zur Hälfte, gefüttert wurden, sich ein Virusstamm bei allen

verschiedenartig bakteriell injizierten Tieren als besonders wirksam erwies, konnte die Ursache nicht in einer zufälligen starken Empfindlichkeit einzelner Tiergruppen liegen. Die Ursache mußte in einer Änderung der Viruseigenschaften zu suchen sein.

Wurden die Vira hierauf untersucht, so kann nachgewiesen werden, daß die dem Versuch voraufgehende Mäuselungenpassage wesentlich die Aktivität des Virus beeinflußt.

Eine Lungenvirusaufschwemmung, die von Tieren gewonnen wird, die durch eine länger durchgeführte Mangelernährung geschwächt sind, ist wirksamer als eine solche von gesunden und kräftigen Tieren. Bei dem auf der folgenden Tabelle dargestellten Versuch wurden zwei 14 g schwere, durch 8tägige Mangel- und Hungerkost mit wenig Weißbrot und Magermilch (jeden zweiten Tag) gefütterte und zwei gesunde und gut genährte je 15 g schwere Tiere mit dem Virus C 201, 52. Passage, gleichartig injiziert. Die nach 3 Tagen aus den Lungen dieser beiden Passageserien hergestellten Aufschwemmungen haben in der Konzentration 1:100000 eine deutliche unterschiedliche Wirkung. Das aus der ersten Gruppe gewonnene Passagevirus ist wirksamer.

Passage des Influenzavirus C 201 (BP), 52. Passage (0,05 ccm 1:100000 per pulmones) über zwei 14 g schwere, durch über 8 Tage fortgesetzte Hunger- und Mangelkost geschädigte weiße Mäuse (Versuchsreihe A) und über zwei 15 g schwere, gesunde Tiere (Versuchsreihe B). Die zwei aus diesen verschiedenartigen Passagen hergestellten Virusaufschwemmungen wurden in 2 Versuchsreihen je auf 7 gleichartige, 14 g schwere weiße Mäuse, die 6 Tage vorher mit 2000 Mill. Keimen Paratyphus B gefüttert waren, per pulmones übertragen. Jedes Tier erhielt 0,05 ccm der 1:100000 verdünnten Lösung. Sektion 6 Tage danach. (Versuch Nr. 55.)

	Versuchsreihe A							Versuchsreihe B						
Bakteriologischer Befund an den inneren Organen.														
Tier Nr.	10	11	12	14	15	22	23	16	17	19	20	21	24	25
Halsdrüsen		0	0	0	+	—	—	0	0	0	0	0	—	—
Mesenterialdrüsen						—	—						—	—
Makroskopisch sichtbare pneumonische Lungenveränderungen.														
		0		+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0
Allgemeinbefund.														
	4 der 7 Tiere leicht krank. Bei diesen 4 Tieren leichte Darmeruhr. Leber in 2 Fällen wenig entzündlich verändert.							Tiere nicht krank. Darm und Leber ohne krankhafte Veränderungen.						

Man kann daher wohl annehmen, daß das Virus in den Lungen der durch äußere Einwirkung geschädigten Tiere aktiver wird vielleicht durch stärkere Konzentrierung. Nicht immer konnte die Ursache der verstärkten Viruswirkung mit einer Verminderung der Resistenz der Tiere durch äußere Einwirkungen in Zusammenhang gebracht werden.

Aber immer dann, wenn die zur Passage verwandten Tiere besonders schwer erkrankten, war das Virus in dem nachfolgenden Versuch stärker wirksam. Im allgemeinen konnte beobachtet werden, daß die besonders wirksamen Virusaufschwemmungen von etwas schwächlichen Passagetieren stammten.

Diese beschriebene Steigerung der Viruswirkung war auch bei intraperitonealer Applikation des Virus im Versuch vorhanden. Zur Erläuterung sei eine derartige Versuchsreihe mitgeteilt. Im Vorversuch wurden zwei Gruppen zu je 15 gleichartigen, 14 g schweren weißen Mäusen zusammengestellt, deren eine in der üblichen Weise 2mal mit 1000 Mill. *Bang*-Keimen, Stamm IV, gefüttert wurde, während die Tiere der anderen Gruppe die gleiche Menge Paratyphus B per os erhielten. Bei der vorhergehenden Mäuselungenpassage der 5 Virusstämme zeigte das Virus C 201 besonders schwere Erscheinungen bei den zwei zur Passage verwandten, etwas schwächlichen Tieren. Die Wirkung der übrigen 4 Vira war dagegen bei dieser Passage wesentlich geringer. Sämtliche 5 Vira wurden am 3. Tage nach Beginn der Passage zu 10% igen Aufschwemmungen aufgearbeitet und 0,4 ccm hiervon jedem der bakteriell infizierten Tiere nach der oben mitgeteilten Methode intraperitoneal injiziert, so daß auf jedes Virus 3 Tiere der *Bang*- und 3 Tiere der Paratyphus B-Gruppe entfielen. Das Virus C 201 erwies sich sowohl bei den *Bang*-Tieren wie bei den Paratyphus B-Tieren als besonders aktiv. Die mit diesem Virus infizierten 6 Tiere erkrankten wesentlich schwerer als die übrigen. Das C 201-Virus rief bei jeder der drei mit *Bang* und der drei mit Paratyphus B infizierten Mäuse eine schwere Hepatitis hervor, die in einem Falle mit Ascites und erheblicher Milzvergrößerung einherging. Die übrigen 4 Vira verursachten dagegen nur leichtere Krankheitserscheinungen, insgesamt kam es bei den restlichen mit diesen Vira infizierten 24 weißen Mäusen nur in 9 Fällen zu einer Hepatitis.

Unter den Versuchsbedingungen wird die Anreicherung des Virus in den Lungen der Passagetiere oft durch äußere Bedingungen, z. B. die Widerstandsfähigkeit und das Alter der Tiere beeinflusst, und es kann nachgewiesen werden, daß sich bei den Weiterimpfungen hiervon als abhängig die Häufigkeit und Schwere der durch die bakterielle Komponente hervorgerufenen Komplikationen erweist, wenn Vergleichsuntersuchungen mit einer Bakterienart angestellt werden. Vielleicht ist hiermit der Weg gewiesen, die Erscheinungen, die auf eine unvermittelte Virulenzzunahme des Virus bei den Pandemien zurückzuführen sind, zu erklären. Wichtig erscheint, daß die Wirkungsweise sämtlicher Virusstämme auf den bakteriellen Infektionsmechanismus und die Art der durch die einzelnen Stämme hervorgerufenen Komplikationen bei Infektion mit Paratyphus B oder *Bang* dieselbe ist. Ein Unterschied besteht bei den einzelnen Virusstämmen lediglich hinsichtlich der Intensität der Einwirkung. Wie schon früher mitgeteilt wurde, können

die Tiere bei gekoppelter Infektion an einer Encephalitis erkranken. Auch bei diesen Versuchsreihen wurden in einzelnen Fällen leichtere Encephalitiden festgestellt, wobei sich auch hier keine Unterschiede in der Art des Auftretens und im Verlauf bei den einzelnen Virusstämmen ergaben. Bei der nicht sehr großen Zahl der Befunde war eine Bevorzugung durch einen Virusstamm nicht vorhanden. Nur durch die Intensität der Einwirkung auf die bakterielle Infektion können sich die Virusstämme voneinander unterscheiden. Hierbei können wesentliche Unterschiede in der Verbreitung der Keime im Organismus und in der Schwere der durch die gekoppelte Infektion ausgelösten Komplikationen auftreten. Die Wirkung des Swine- und des PR₈-Virus ist im allgemeinen deutlich stärker als diejenige der Stämme, die in Europa isoliert wurden.

Wieweit im übrigen diese Versuche einen Vergleich mit epidemiologischen Vorgängen bei der epidemischen Influenza des Menschen zulassen, ist nicht sicher. Die vorliegenden Beschreibungen der klinischen Erscheinungen bei den großen Pandemien lassen mit Sicherheit darauf schließen, daß hier eine erhebliche Steigerung der Aktivität des Virus vorgelegen hat.

Zusammenfassung.

Ausgehend von epidemiologischen Überlegungen werden vergleichende Untersuchungen über die Einwirkung von 5 Influenzavirusstämmen auf bakterielle Infektionen im Tierversuch angestellt. Es zeigt sich, daß das Swine- und das PR₈-Virus in der Regel die schwersten Komplikationen bei der gekoppelten Infektion herbeiführt. Die Vira C 201, W.S. und Talmey sind in ihrer Wirkung meist schwächer. Eine unvermittelt auftretende Virulenzsteigerung kann auf Eigentümlichkeiten bei der voraufgegangenen Lungenpassage des Virus zurückgeführt werden. Ebenso kann eine Steigerung der nosogenen Eigenschaften durch mehrere schnell hintereinander durchgeführte Passagen erreicht werden. Auf die Rückschlüsse, die sich für die Epidemiologie der Influenza ergeben, wird eingegangen.

Schrifttum.

Andrewes, C. H., P. P. Laidlaw and W. Smith: Lancet 1934 I, 859. — Ballowitz, K.: Z. Hyg. 125 (1943). — Dreguss, M.: Z. Bakter. I Orig. 144, 275 (1939). — Eckardt, E., H. Flohn u. H. J. Jusatz: Z. Hyg. 118, 64 (1936). — Francis, Th.: Science (N. Y.) 80, 457 (1934). — Frey, E.: Wien. klin. Wschr. 1918 II, 1370. — Helms, T., P. Holm u. J. Ørskov: Z. Immun.forsch. 75, 55 (1932). — Jensen, K. A.: Z. Immun.forsch. 63, 298 (1929). — Leichtenstern, C.: Influenza und Dengue. Wien 1896. — Newman, G.: Ministry of Health Report. On the Pandemic of Influenza 1918/19. London 1920. — Ørskov, J., K. A. Jensen u. K. Kobayashi: Z. Immun.forsch. 55, 34 (1928). — Ørskov, J. u. O. Moltke: Z. Immun.forsch. 59, 357 (1928) — Prein, F.: Z. Hyg. 90, 65 (1920). — Prell, H.: Z. Hyg. 90, 127 (1920). — Rickard E. R. and Th. Francis jun.: J. of exper. Med. 67, 953 (1938). — Shope, R. E.: J. of exper. Med. 54, 573 (1931); 60, 49 (1934). — Thomson, D. and R. Thomson: Ann. Pickett-Thomson Res. Labor. Monograph. XVI, I und II. London 1933 u. 1934. — Waldmann, O.: Klin. Wschr. 1936 II, 1705.