ARBEITEN AUS DEM STAATSINSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE UND DEM GEORG SPEYER-HAUSE ZU FRANKFURT A. M.

BEGRÜNDET VON **PAUL EHRLICH**,
FORTGEFÜHRT VON **WILHELM KOLLE**

HERAUSGEGEBEN VON

DR. **R. OTTO**
DIREKTOR DES STAATSINST. FÜR EXP. THERAPIE UND DES GEORG SPEYER-HAUSES
HONORARPROFESSOR AN DER JOHANN WOLFGANG GOETHE-UNIVERSITÄT
ZU FRANKFURT A. M.

Heft 35

1. Otto, R., Dittmar, C., und Vollmar, H., Ueber den Einfluß von Kornkeimlingen und Keimlingspräparaten auf die Entwicklung und das Wachstum von Mäusetumoren und auf Zellkulturen. (S. 1—37.)
2. Küster, Emil, und Kröning, Friedr., Der Einfluß des Genotyps und der Einfluß äußerer Faktoren auf die Tuberkuloseresistenz beim Meerschweinchen. Mit 8 Abbild. im Text. (S. 38—68.)
3. Schelling, Hermann von, Die mathematisch-statistische Bewertung von Stichproben und deren Bedeutung für die Beurteilung von Tierversuchen. (S. 69—112.)

Mit 8 Abbildungen im Text

JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1938

Alle Rechte vorbehalten
Printed in Germany

Aus dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie und dem Chemotherapeutischen Forschungsinstitut „Georg-Speyer-Haus“ in Frankfurt a. M.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Otto.)

I.

Ueber den Einfluß von Kornkeimlingen und Keimlingspräparaten auf die Entwicklung und das Wachstum von Mäusetumoren und auf Zellkulturen.

Von

R. Otto, C. Dittmar und **H. Vollmar.**

Vorbemerkungen.

Von R. Otto.

Die nachfolgenden Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Einfluß von Extrakten und von Präparaten aus Kornkeimlingen und aus keimlinghaltigem Brot einerseits auf das Angehen und das Wachstum von Impf- sowie auf das Entstehen von Spontantumoren bei Mäusen, und andererseits auf das Wachstum von Tumorzellen in Gewebekulturen. Die Ausführung der Versuche wurde durch Prof. Lampert-Homburg v. d. H. veranlaßt, um für gewisse Rückschlüsse des Mühlenfachmanns H. Laubenheimer (Nieder-Wöllstadt) wissenschaftliche Grundlagen zu suchen. Letzterer hatte aus der Abnahme der Krebssterblichkeit in den Kriegsjahren geschlossen, daß sie deshalb zurückgegangen sei, weil die Bevölkerung sich damals mit Brot ernährte, das die Getreidekeimlinge reichlich enthielte.

Da die von dem damaligen Direktor der Institute (Geheimrat Kolle) eingeleiteten Versuche mit den Keimlingspräparaten und dem keimlinghaltigen Brot anfangs einen günstigen Verlauf genommen hatten, so wurden sie in den Instituten trotz mancher unliebsamer Vorkommnisse längere Zeit hindurch fortgeführt. Sie wurden teils auf der Krebsabteilung des Staatlichen Instituts für experimentelle Therapie, teils auf der Abteilung für Zellforschung des Georg-Speyer-Hauses angestellt. Die benutzten Brote und Präparate wurden anfangs von Laubenheimer geliefert; weiterhin wurden Präparate in der Hirsch-Apotheke in Frankfurt a. M.

und in dem Chemischen Laboratorium des Georg-Speyer-Hauses in Frankfurt a. M. hergestellt (s. unten).

Was zunächst den Keimlingsgehalt des Brotes anbetrifft, so besaß das Brotmehl im Anfang des Weltkrieges einen gewissen Gehalt an Keimlingsanteilen; er dürfte sich aber später nach Erfassung der Keime zur Oelgewinnung verringert haben. Der Keimling als solcher bedeutet — wobei von der Schale abgesehen sei — neben der Aleuronschicht und dem Mehlkörper des Korns einen wichtigen Bestandteil der Kleie, die dem Weißbrot im Gegensatz zum Vollkornbrot mehr oder weniger fehlt. Das Verfahren der Keimlingsentziehung bietet zwar den Vorteil, daß das Mehl nach Entzug der Fettstoffe nicht mehr ranzig wird, was bei längerer Lagerzeit einen wirtschaftlichen Faktor darstellt. Andererseits enthalten die Keimlinge aber neben Fettsubstanzen hochwertiges Eiweiß, Nährsalze und Vitamine, z. B. die Vitamine A und E; auch ist der Keimling unter den Nahrungsmitteln mit die beste Quelle für die Vitamine der Gruppe B. Diese Vitamine, denen man ja heute besondere Aufmerksamkeit schenkt, werden allerdings zum Teil durch die Backhitze zerstört und es könnte auch nicht unbedingt erforderlich erscheinen, als Vitaminquelle für die menschliche Nahrung die gemahlenen Keimlinge dem Brot wieder zuzusetzen. Die Vitamine ließen sich eventuell zum großen Teil auch auf andere Weise dem Körper zur Verfügung stellen. Wenn auch die bessere Ausnutzung niedriger ausgemahlenen Getreides zuzugeben ist, so dürfte doch die Ueberlegenheit des Vollkornbrotes gegenüber dem Weißbrot als Nahrungsmittel feststehen (vgl. u. a. Kraft, Dtsch. med. Wschr. 1937; Heupke, „Forschungsdienst", Sonderheft 4, Dtsch. landw. Rundschau, Hoske, Dtsch. med. Wschr. 1938, S. 154). Diese Tatsache konnte auch bei der Tierfütterung von Ratten und Mäusen experimentell bewiesen werden (vgl. Heupke, Umschau 1937, Heft 33). Aus dem Grunde, daß im Getreidekeimling Stoffe vorkommen, die wichtige Aufbaustoffe für die Ernährung bedeuten, die aber bei der üblichen Verarbeitung des Getreides zu Brot fast restlos ausgeschaltet werden z. B. beim Weißbrot, ist mehrfach gefordert worden, daß außer dem Mehlkörper des Kornes auch ein nicht zu hoher Anteil an Kleie im Mehl enthalten sein soll (vgl. Stiner, Schweiz. med. Wschr. 1937, Nr 32). Kürzlich hat auch F. Wirz (Dtsch. Aerztebl. 1937, Nr. 39) auf die schweren Folgen der neuzeitlichen Ernährungsänderung bei den Kornprodukten hingewiesen. Früher sei das Korn zu neun Zehntel als Vollmehl für die Ernährung nutzbar gemacht, heute werde die viel geringere Kornmenge umgekehrt zu neun Zehntel Feinmehl vermahlen und nur ein Zehntel bleibe als Vollmehl. Wirz weist zugleich auf die Haltlosigkeit der Gründe hin, aus denen die Keimlingssubstanz und die Kleie mit all ihren wertvollen Bestandteilen dem Brote entzogen werden. Andererseits liegen allerdings aus früheren Zeiten keine Erfahrungen vor, die dazu berechtigen, von der Verwendung von Vollkornbrot eine Verhütung oder gar Heilung von Krebskrankheiten zu erwarten. Auch bei den Völkern, die kein weißes Brot kennen und genießen, treten gleichwohl Krebserkrankungen auf.

Was nun die Krebssterblichkeit während der Kriegsjahre 1914/1918 betrifft, so weist sie in der Tat in diesen Jahren in sämtlichen Ländern und Landesteilen des Deutschen Reiches einen Stillstand und sogar einen Rückgang auf. In einzelnen Ländern zeigt sich der Rückgang aber bereits im Jahre 1914. Mit dem Jahre 1919 beginnt die Krebssterbeziffer wieder zu steigen. Die Vermutung, daß dieser Rückgang bei Beginn des Weltkrieges allein auf den Keimlingsgehalt des Brotes zurückzuführen ist, erscheint mir schon deshalb nicht wahrscheinlich, weil der Rückgang der Sterblichkeit sich bereits im Jahre 1914 zeigte und in den späteren Kriegsjahren anhielt, obgleich damals (s. o.) die Keimlinge dem Brotgetreide stärker entzogen wurden. Im übrigen hat sich die Art und der Umfang der Ernährung auch sonst nicht gleich bei Kriegsbeginn, sondern erst im Jahre 1916 geändert (vgl. Hecht, Monatsschr. f. Krebsbekämpfg. 1936, S. 362). Trotz dieser Einwände gegen die obige Theorie [1]) sind die im Winter 1934/35 im Institut eingeleiteten Versuche bis zum Winter 1937/38 fortgeführt worden, einmal wegen der erwähnten Veranlassung, andererseits wegen des Verlaufs der Versuche, über die folgendes vorausgeschickt sei.

Laubenheimer hatte zunächst Präparate aus gemahlenen Getreidekeimlingen hergestellt, die mit einer Kakaomasse als Bindemittel in Tablettenform gepreßt waren. Weiterhin lieferte er Brot, dem Keimlinge zugesetzt waren. Aus solchem Brot wurde anfangs von ihm selbst ein Auszug hergestellt, der dem Institut zur Prüfung übergeben wurde. Die weiteren Präparate, welche in dem Laboratorium der Hirschapotheke Frankfurt a. M. (Dr. Fresenius) und schließlich auch in der Chemischen Abteilung des Georg-Speyer-Hauses (von Dr. Burschkies) angefertigt wurden, waren teils nach dem gleichen Verfahren aus Keimlingsbrot (durch Aufweichen und nachfolgendes Eindicken) gewonnen, teils stellten sie wäßrige sowie Aether- und Alkoholauszüge aus Keimlingen bzw. aus Keimlingsbrot dar. Kontrollversuche wurden mit entsprechenden Präparaten z. B. aus Brot ohne Keimlingen angestellt. Das Nähere über die einzelnen zur Anwendung gelangenden Präparate und die erzielten Erfolge findet sich in den nachfolgenden Arbeiten von C. Dittmar und H. Vollmar. Zu diesen sei kurz folgendes bemerkt.

---

1) Haubold, der die Krebssterblichkeit in einigen deutschen Großstädten seit der Jahrhundertwende bearbeitet hat, hat bei der Erhebung der Krebssterblichkeit in Köln auch die Frage geprüft, ob eine allgemeine Auswirkung des Krieges auf die (allerdings komplizierte) Krebsstatistik zu bemerken war. Es zeigte sich, daß die Kölner Krebsstatistik innerhalb der Kriegsjahre weniger Irregularitäten als erwartet zeigte. Haubold kommt dabei zu folgender Erkenntnis: „Selbst ein so einschneidendes Ergebnis wie der Weltkrieg kann das allgemeine Bild der Krebssterblichkeit nur leicht verwischen. Dabei entsteht bei den Männern eine Verlangsamung im Abgleiten der Krebssterbeziffern, während er bei den Frauen sogar eine leichte Steigerung hervorruft. Diese Abweichungen sind jedoch keineswegs groß genug, um die allgemeine Tendenz zu einem Gleichbleiben bzw. Absinken der relativen Krebssterblichkeit abzuändern" (Reichsgesundheitsblatt 1938, Nr. 8, S. 133).

Auf der Krebsabteilung wurden in größeren Versuchsreihen Mäuse, die mit Mäusekrebs geimpft waren, mit den Präparaten gefüttert und bei ihnen Wachstum und Angangsziffer der Tumoren beobachtet. Bei den gefütterten Tieren gingen nach der Impfung in den ersten Versuchen weniger Krebstumoren an als bei den in gewöhnlicher Weise ernährten Kontrolltieren. Auch auf die Wachstumsschnelligkeit der Geschwülste ließen die ersten Präparate einen deutlich hemmenden Einfluß erkennen. Er war als unspezifische Resistenzsteigerung anzusehen. Denn auch andere Präparate und Fütterungsmethoden wirken, wie dies schon früher bekannt war, in ähnlicher Weise hemmend auf das Wachstum der Tumoren (s. S. 12). Die Erfolge bei den weiteren Versuchen waren im allgemeinen nur gering und bei manchen Präparaten auch völlig negativ. So ließ z. B. die Fütterung mit dem Keimlingspräparat 103 (Hirsch-Apotheke) keinerlei wachstumshemmende Wirkung erkennen, die mit Aetherextrakten (Speyerhaus-Präparat 798 aeth.) nur einen unsicheren.

Die Versuche, welche anfangs an Tieren mit Impftumoren ausgeführt wurden, sind dann durch Versuche an Tieren mit Spontantumoren ergänzt worden. Es wurde geprüft, ob bei den mit Keimlingen bzw. Keimlingsbrot gefütterten Tieren weniger Spontantumoren nach Pinselung mit krebserregenden Substanzen als bei Kontrolltieren auftraten. Diese Versuche ergaben keine wesentlichen Unterschiede im Auftreten von Spontantumoren oder in der Latenzzeit bis zum Auftreten bei den Versuchs- und Kontrolltieren. Beweise für die Ansicht, daß die Fütterung mit Keimlingspräparaten einen die Entstehung des Krebses verhütenden Einfluß hatten, ließen sich also nicht erbringen.

Die Versuche auf der Zellforschungsabteilung erstreckten sich auf einen Vergleich der Beeinflußbarkeit des Wachstums von Tumor- und Normalzellen in der Gewebekultur. Die ersten Versuche zeigten auch hier, daß die Geschwulstzellen in künstlicher Gewebekultur durch Zusatz von wechselnden Mengen der verschiedenen Präparate in ihrer Entwicklung mehr oder weniger deutlich gehemmt wurden als normale Zellen. Indessen stellte sich auch hier heraus, daß es nicht möglich war, gleichmäßig wirksame Präparate zu gewinnen. Die Versuchsergebnisse fielen dementsprechend ungleichmäßig aus; immerhin wurden auch diese Versuche auf Grund ihres anfangs günstigen Ausfalls über 2 Jahre lang durchgeführt. Dabei gelangten die verschiedensten Präparate zur Anwendung.

Auf Einzelheiten soll hier nicht eingegangen werden. Sie sind aus der nachstehenden Arbeit von Hildegard Vollmar ersichtlich. Es sei nur hervorgehoben, daß der Verlauf der Versuche darauf hinwies, daß das wirksame Agens, auch in den aus dem Brot hergestellten Präparaten, zum größten Teil in den Keimlingen enthalten war. So ergab wenigstens in diesen Versuchen der wäßrige Auszug aus Keimlingen allein im Gegensatz zu den Auszügen aus dem Gesamtbrot günstigere Resultate. Noch bessere Ergebnisse — gemessen an der Wachstumshemmung in der Zellkultur — liefert ein Aetherauszug aus Keimlingen.

Wenn im allgemeinen die Krebszellen stärker geschädigt wurden als die zur Kontrolle herangezogenen normalen Zellen, so lehrten immerhin weitere Kontrollversuche, daß nicht allein den Keimlingspräparaten, sondern auch anderen Präparaten eine ähnliche das Wachstum hemmende Wirkung zukam, wie dies auch aus den Versuchen anderer Autoren schon bekannt ist.

Die Ergebnisse der Gewebekulturversuche z. B. mit „Mannasan“ stimmten mit den Resultaten der Mäusefütterungsversuche mit „Auxin“ und mit Keimlingszusatz enthaltendem Brot überein. Andererseits ergaben sich aber auch Differenzen in beiden Versuchsreihen mit demselben Präparat. So hatte z. B. die Brotfütterung mit Zusatz von dem im Kulturverfahren wirksamen wäßrigen Extrakt aus Keimlingen (Nr. 103) keinen Erfolg im Tierversuch. Auch der ätherische Extrakt aus Keimlingen (798 aeth.) wirkte deutlich nur in der Gewebekultur. Hingegen hatte, im Gegensatz zu den Gewebekulturversuchen mit den wäßrigen Extrakten aus Laubenheimer-Brot (797 B), die Fütterung mit den zur Herstellung dieses Extraktes benutzten Broten deutlich wachstumshemmende Wirkung auf die Impftumoren. Im allgemeinen erwies sich die Gewebekultur als das empfindlichere Verfahren. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Verfahren hat indessen doch wissenschaftliches Interesse.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß zwar keimlinghaltiges Brot und einige Präparate aus Weizenkeimlingen einen gewissen hemmenden Einfluß auf das Wachstum von Impftumoren bei Mäusen und von Tumorzellen in der Gewebekultur erkennen ließen. Dieser war dabei nicht gleichmäßig in beiden Versuchsreihen, sondern — soweit einzelne Präparate mit beiden Verfahren geprüft wurden — manchmal nur im Tierversuch oder nur in der Gewebekultur festzustellen. Er war nicht nachweisbar bei Spontantumoren, die durch Pinselung mit krebserzeugenden Substanzen bei Mäusen erhalten wurden. Dieses teilweise günstige Ergebnis besagt nun noch keineswegs, daß auch die Keimlingsbrote und -Präparate in der menschlichen Praxis prophylaktisch oder therapeutisch etwas leisten müssen. Einerseits handelt es sich um keinen spezifisch wirksamen Stoff, denn auch andere Substanzen lassen manchmal eine deutliche Wirksamkeit im Tierversuch oder in der Zellkultur erkennen, ohne daß sie als Krebsheilmittel zu bezeichnen sind. Andererseits ist weder aus früheren Erfahrungen eine krebsverhütende Wirkung keimlinghaltigen Brotes bekannt, noch haben verschiedene Kliniker (Flörcken, Gänsslen und Heupke in Frankfurt a. M., Lampert in Homburg, Schmidt-La Baume in Mannheim, Schultze in Gießen) nach Verwendung von „Laubenheimer-Brot“ sichtliche Erfolge bei Krebskranken (und bei Lupus) feststellen können. Daher wurde von ihnen die weitere Verwendung des Brotes abgelehnt. Es darf anderen Klinikern überlassen bleiben, ob sie trotzdem bei dem immerhin wechselvollen Ausfall der Laboratoriumsversuche die Kornkeimlingspräparate und keimlinghaltigen Brote noch weiter erproben wollen. Ein Urteil ließe sich im Falle weiterer klinischer Erprobung meines Erachtens nur gewinnen,

wenn man z. B. in einer chirurgischen oder Frauen-Klinik möglichst alle mit Erfolg operierten Krebskranken (Brust- oder Gebärmutterkrebs) bei der Entlassung (nach der Alternativmethode) veranlassen könnte, sich weiterhin entweder mit oder ohne Keimlingsbrot bzw. mit oder ohne Zusatz von Keimlingspräparaten zur Speise zu ernähren, und die betreffenden Personen dann Jahre lang auf das Auftreten von Rezidiven beobachtete. Ich muß dabei allerdings auch hier betonen, daß die nachstehenden Versuchsergebnisse nicht dahin gedeutet werden dürfen, daß nunmehr Vollkornbrot als ein Vorbeugungs- oder Heilmittel gegen Krebs anzusprechen ist, und möchte andererseits unter Hinweis auf die von H. Vollmar beobachtete das Wachstum normaler Zellen steigernde Wirkung schwächerer Konzentrationen gewisser Keimlingspräparate (s. S. 22) auf eine nach Abschluß dieser Versuche erschienene Arbeit von Rowntree, Steinberg, Dorrance und Ciccone (Americ. Journ. of Cancer Vol. 31, 359, 1937) aufmerksam machen, nach der Ratten nach Fütterung mit einem Aetherauszug aus Weizenkeimlingen in einem sehr hohen Prozentsatz Sarkome bekamen, die in der Bauchhöhle lokalisiert waren. Indessen lassen die Verfasser die Frage offen, ob die karzinogene Substanz nicht erst durch die Art der Aufbereitung der Extrakte entstanden war, da die Fütterung mit Weizenkeimlingen selbst bisher zu keinen Tumoren führte.

Uebersicht der zu den verschiedenen Versuchen benutzten Keimlings-, Keimlingsbrot- und sonstigen Präparate.

I. Präparate Laubenheimer.

1. Keimling-Extrakt „Mannasan" I, Dezember 1934. Wäßriger Extrakt, malzextraktartig, süß, wurde nach wenigen Tagen sauer und zeigte Schimmelbildung.

2. Keimling-Extrakt „Mannasan" II, Januar 1935.

3. „Auxin". Gemahlene Keimlinge mit Kakao und Zucker zu Pastillen gepreßt; Januar 1935.

4. Weizenmehlbrot mit reichlichem Zusatz von gemahlenen Keimlingen; Januar 1936.

II. Von der Hirsch-Apotheke (Dr. Fresenius) gelieferte Präparate.

1.—2. 101, I und 101, II: Malzextraktartige Flüssigkeiten aus Brotbrei mit Zusatz von Weizenkeimlingen mit nachfolgendem Backprozeß. Sept. 1935 und Oktober 1935.

3. 102: Wäßriger Extrakt aus käuflichem Weizenschrotbrot des Handels, in gleicher Weise wie 101 hergestellt. Brot keine Keimlinge enthaltend. November 1935.

4. 103: Wäßriger Extrakt aus reinen Weizenkeimlingen, ausschließlich mit Vakuum gewonnen, ohne zwischengeschalteten Backprozeß. November 1935.

5.—7. 104, a, b, c: Präparate aus Weizenkeimlingen mit nachfolgendem Backprozeß aus verschiedenem Ausgangsmaterial. November 1935.

III. Im Georg-Speyer-Haus von Dr. Burschkies 1936/37 hergestellte Präparate.

1. Extrakt aus Laubenheimer-Brot = Sp.H. 797 B.

8 Laubenheimer-Brote wurden in viereckige Würfel geschnitten und im Brutraum 2 Tage bei 40° getrocknet. Die zerkleinerten Stücke wurden in braunen Pulverflaschen luftdicht abgeschlossen und zu den Fütterungsversuchen abgegeben.

1000 g des obigen Brotes wurden fein gemahlen mit 5 l destilliertem Wasser in einem Rundkolben übergossen und über Nacht sich selbst überlassen. Dann wurde die Flüssigkeit sorgfältig abdekantiert, die Suspension zentrifugiert und die dabei erhaltene stark gefärbte klare Lösung im Vakuum unter Stickstoff eingeengt (Temp. nicht über 50°). Zuerst trat starke Schaumbildung auf, so daß das Vakuum wiederholt aufgehoben werden mußte. Nach Zusatz einiger Tropfen Amylalkohol ließ sich der Extrakt gut einengen. Es blieb eine sirupartige braune Masse zurück, die sich nur langsam im Exsikkator trocknen ließ. (Oefteres Wechseln der Trockensubstanz, Schwefelsäure, Kalilauge, Phosphorpentoxyd.) Nach 8tägigem Trocknen wurde die Masse in einer Kugelmühle zu feinem Pulver vermahlen und im Hochvakuum in braune Ampullen eingeschmolzen. Der so erhaltene unbegrenzt haltbare Trockenextrakt löste sich nur schwer in Wasser auf.

2. Extrakt aus Weizenbrot (Kontrolle) = Sp.H. 797 B. Ko.

Die oben angeführten Versuche wurden mit Weizenbrot unter denselben Bedingungen wiederholt. Dabei waren bereits in Farbe und Löslichkeit starke Unterschiede festzustellen. Der Trockenextrakt aus Weizenbrot ist wesentlich heller gefärbt und löst sich nur unvollkommen in Wasser auf.

3. Extrakte aus Weizenkeimlingen.

a) Wäßriger Auszug = Sp.H. 798.

Die Keimlinge wurden mit destilliertem Wasser im Extraktor wiederholt ausgezogen, der wäßrige Auszug im Vakuum in Stickstoffatmosphäre eingeengt und im Exsikkator getrocknet. Gelbes wasserlösliches Pulver, das vorwiegend Proteine enthält.

b) Aetherischer Auszug = Sp.H. 798 aeth.

400 g Weizenkeimlinge wurden im Exsikkator über Phosphorpentoxyd mehrere Tage getrocknet und sodann im Extraktor erschöpfend (3 Tage) mit Aether ausgezogen. Der Aether wurde vom Extrakt durch Destillation entfernt. Es blieb ein gelbes Oel (vorwiegend Fette und Phosphatide) zurück, das zu den Versuchen abgegeben wurde.

c) Alkoholischer Auszug = Sp.H. 798 alk.

Der Soxhlethrückstand wurde nach Verdunsten des anhaftenden Aethers mit 96proz. Alkohol erschöpfend extrahiert. Der alkoholische Auszug wurde im Vakuum zur Trockne eingeengt, wobei ein amorphes Pulver, das kohlehydrathaltig war, zurückblieb.

Experimentelle Prüfung des Einflusses der Verfütterung von Getreidekeimlingen auf Mäusetumoren.

Von C. Dittmar.

A. Beeinflussung des Wachstums und der Angangsziffer von Impftumoren durch die Fütterung.

Technik. Zur Impfung verwandten wir das EHRLICH-Karzinom, das eine sehr hohe Angangsziffer von 70—90 % hat. Bei jeder Versuchsserie wurde bestimmt: 1. die Angangsziffer der Tumoren in Prozenten der Tierzahl; 2. die mittlere Lebensdauer der Tiere vom Tag der Impfung ab; 3. die Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren, d. h. das mittlere Gewicht der Tumoren dividiert durch die mittlere Lebensdauer, d. i. die mittlere Gewichtszunahme der Tumoren in mg/Tag.

Der eine Teil der Tiere in jeder Versuchsserie wurde mit Brot und Keimlingspräparaten, der andere zur Kontrolle nur mit Brot und etwas Hafer gefüttert.

Folgende Präparate (vgl. Uebersicht S. 7) wurden untersucht:

1. Gemahlene Keimlinge, die mit Kakao und Zucker zu Pastillen gepreßt waren und von Laubenheimer unter dem Namen „Auxin" geliefert wurden. Die Pastillen wurden zusammen mit Brot gefüttert.

2. Brot aus Weizenmehl mit reichlichem Zusatz gemahlener Keimlinge (geliefert von Laubenheimer, Präparat Laubenheimer 4).

3. Extrakte aus Weizenkeimlingen.

a) Wäßriger Extrakt (Nr. 103). Der Extrakt wurde von der „Hirsch-Apotheke" Frankfurt durch Einengen des wäßrigen Auszuges von Keimlingen im Vakuum bereitet. Vor der Verfütterung wurde der sirupöse Extrakt mit Wasser verdünnt und Brotstücke damit getränkt.

b) Aetherextrakt (Sp.H. 798 aether.). Ueber Phosphorpentoxyd im Vakuum getrocknete Weizenkeimlinge wurden mit Aether extrahiert. Nach dem Abdunsten des Aethers blieb ein gelbes Oel zurück, das mit der Schlundsonde verfüttert wurde.

c) Alkoholextrakt (Sp.H. 798 alkohol.). Der Rückstand nach der Aetherextraktion wurde kalt mit 96proz. Alkohol ausgezogen und der Alkohol im Vakuum abgedunstet. Der Rückstand, ein weißes, amorphes Pulver, wurde in Wasser gelöst und wie der wässerige Extrakt verfüttert.

Die letzten beiden Extrakte wurden in der Chemischen Abteilung des „Georg Speyer-Hauses" von Dr. BURSCHKIES hergestellt.

Die Ergebnisse unserer Versuche waren in den ersten 3 Versuchen (Tabelle 1) insofern günstig, als wir eine deutliche Beeinflussung der Wachs-

Tabelle 1.

Einfluß der Fütterung auf das Wachstum von Impftumoren.

Zeit der Fütterung	Impfdatum	Versuchstiere: Anzahl der Mäuse	Versuchstiere: davon Nuller	Angangsziffer	Mittlere Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren (mg/Tag): einschl. Nuller	Mittlere Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren (mg/Tag): ausschl. Nuller	Lebensdauer vom Tag d. Impfung ab Tage
Fütterung mit Brot und Getreidekeimlingen („Auxin")							
Versuch 1							
18 Tage lang bis zur Impfung	4. 2. 35	22	4	82%	131	160	46
18 Tage vor der Impfung und weiter bis zum Tode	4. 2. 35	22	4	82%	73	89	42
vom Tage der Impfung und weiter bis zum Tode	4. 2. 35	23	4	83%	77	98	38
Kontrollen norm. Fütterung	4. 2. 35	23	5	78%	110	140	44
Versuch 2							
vom Tag der Impfung bis zum Tode	23. 10. 35	18	4	78%	61	79	38
Kontrollen norm. Fütterung	23. 10. 35	20	4	80%	134	167	33
Fütterung von Brot mit Getreidekeimlingen							
Versuch 3							
38 Tage lang bis zur Impfung	21. 1. 36	15	6	60%	43	72	32
38 Tage vor der Impfung und weiter bis zum Tode	21. 1. 36	18	7	61%	49	81	35
vom Tag der Impfung und weiter bis zum Tode . .	21. 1. 36	20	10	50%	18	37	25
Kontrollen norm. Fütterung	21. 1. 36	18	7	61%	66	108	30

tumsgeschwindigkeit (W.G.) der Tumoren durch die Fütterung fanden. Bei den mit Keimlingen gefütterten Tieren wuchsen die Tumoren langsamer als bei den Kontrolltieren. Die Differenz der mittleren Wachstumsgeschwindigkeiten war zum Teil höher als der doppelte mittlere Fehler (ermittelt aus der Streuung der W.G. bei den einzelnen Tieren). Die Hemmung der Wachstumsgeschwindigkeit durch das Futter war also nicht durch Zufälle in der Versuchsanordnung bedingt (zu kleine Tierzahl bei großer Schwankungsbreite der W.G.). Die Angangsziffer der Tumoren wurde aber in den ersten beiden Versuchsreihen nicht beeinflußt. Dagegen war in der dritten Versuchsserie eine Reihe von Tieren, die nach normaler Vorfütterung, vom Tag der Impfung ab Keimlinge erhielten, resistenter gegen die Impfung als Tiere mit weiterer normaler Fütterung und solche, die schon längere Zeit vor der Impfung mit

Keimlingen gefüttert wurden; auch die angegangenen Tumoren der geimpften Tiere derselben Fütterungsart wuchsen besonders langsam.

Frühere Versuche (1) einer Vitamin-A-reichen Fütterung nach vorhergehendem A-Mangel verliefen ähnlich günstig. Wir führten diese Befunde auf eine Anregung des Retikuloendothels durch die Kontrastfütterung zurück, denn als Folge dieses Reizes ist histologisch eine Vermehrung der histiozytären Elemente in Leber, Milz usw. nachweisbar (2). Mit dieser histiozytären Reaktion, die besonders deutlich auch nach Bestrahlung mit Röntgenstrahlen auftritt, ist eine erhöhte Resistenz des Organismus gegen den Tumor verbunden, die nach Abklingen der Reaktion wieder verlorengeht. Auch die Untersuchungen von DE GAETANI (1) über den Einfluß eines dauernden Wechsels der Kost auf das Wachstum von Impftumoren stimmen mit diesen Beobachtungen überein.

Da der Gehalt der Getreidekeimlinge an ungesättigten Oelen und fettlöslichen Vitaminen ein sehr hoher ist, war an eine Wirkung derartiger Stoffe zu denken. Es wurden daher verschiedenartige Extrakte daraus hergestellt und an die Versuchstiere verfüttert, während die Kontrollen normales Futter, teilweise unter Zugabe von Olivenöl, erhielten, um die Wirkung der Aetherextrakte mit der eines ungesättigten Oels zu vergleichen.

Tabelle 2.
Einfluß der Fütterung auf das Wachstum von Impftumoren.

Zeit der Fütterung	Impfdatum	Versuchstiere: Anzahl der Mäuse	Versuchstiere: davon Nuller	Mittlere Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren (mg/Tag): einschl. Nuller	Mittlere Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren (mg/Tag): ausschl. Nuller	Lebensdauer vom Tag d. Impfung ab Tage
Fütterung mit Zusatz von wässerigem Extrakt aus Keimlingen Versuch 4 (F. 103)						
40 Tage vor der Impfung und weiter bis zum Tode	21. 1. 36	17	3	88	107	31
Kontrollen	21. 1. 36	18	5	66	108	30
Fütterung mit Zusatz von Aetherextrakt aus Keimlingen Versuch 5 (Sp H 798 aeth.)						
21 Tage lang bis zur Impfung	19. 3. 36	16	1	123	131	29
21 Tage vor der Impfung und weiter bis zum Tode	19. 3. 36	14	6	81	143	33
vom Tag der Impfung bis zum Tode	19. 3. 36	16	1	120	127	26
Kontrollen Olivenöl	19. 3. 36	18	6	67	101	37

Wie die Auswertung der Versuche in Tabelle 2 u. 3 zeigt, waren die Extrakte, auch die ätherischen, die jene Substanzen enthielten, gar nicht oder nur wenig wirksam (vgl. dazu Gewebekulturversuche). Da die Extrakte möglichst schonend bei niederer Temperatur unter Luftabschluß hergestellt waren, war eine Zerstörung wirksamer Bestandteile bei der Aufbereitung unwahrscheinlich. Dagegen war es nicht ausgeschlossen, daß ein Teil der Substanzen nicht oder nur zu einem geringen Teil mitextrahiert wurden (Fermente),

oder daß der therapeutische Effekt nur an den Gesamtkomplex der Keimlinge gebunden war. Ein späterer Versuch zeigte aber, daß auch dieser Effekt veränderlich ist. Die Tiere bekamen in diesem Versuch (Tabelle 3, Versuch 6) ebenso wie in Versuch 3 (Tabelle 1) ein aus Weizenkeimlingen hergestelltes Brot gefüttert, und trotzdem war nicht die geringste Wirkung zu beobachten.

Tabelle 3.
Weitere Versuche mit Fütterung von Tumormäusen.
(Beeinflussung des Tumorwachstums.)

Fütterung mit verschiedenen Präparaten aus Getreidekeimlingen Versuch 6	Brot mit K.[1])	Aetherextr. aus K.[2])	Alkoholextr. aus K.[3])	Kontrollen: Olivenöl	Kontrollen: norm. Futter
Anzahl der Mäuse .	20	18	18	18	20
davon Nuller . . .	3	4	3	3	7
mittl. W. G. der Tumoren	177	164	152	186	185
Impfung: 8. 7. 36. Versuchsfütterung: 14 Tage vor Impfung bis zum Tode.					
Versuch 7		Aetherextr. aus K.	Alkoholextr. aus K.	Kontrollen: Olivenöl	Kontrollen: norm. Futter
Anzahl der Mäuse.		14	17	14	16
davon Nuller		1	1	1	2
mittl. W.G. der Tumoren . .		120	141	132	141
Impfung: 19. 11. 36. Versuchsfütterung: vom Tag der Impfung bis zum Tode					

1) Brot mit Keimlingsgehalt. 2) Präparat Sp.H. 798 aeth.
3) Präparat Sp.H. 798 alk.

Die Inkonstanz der Versuchsergebnisse läßt zweierlei Erklärungsmöglichkeiten zu: Die Getreidekeimlinge enthalten eine Reihe leicht zersetzlicher Substanzen wie die oxydablen ungesättigten Oele und fettlöslichen Vitamine, auch ihr Gehalt an Fermenten ist ein relativ hoher. Die Haltbarkeit der Fermente ist zum Teil ebenfalls gering, und außerdem kann das Substrat der Keimlinge beim Lagern durch die Fermente verändert werden. Die Wirkung der Keimlinge kann sich also beim Lagern sehr wohl ändern, und der Versuch 6, der zu einem späteren Zeitpunkt als Versuch 3 mit länger gelagerten Keimlingen gemacht wurde, würde für diese Hypothese sprechen. Eine andere Möglichkeit bietet die Annahme, daß die Versuchstiere durch die Fütterung zu verschiedenen Zeiten verschieden beeinflußt werden; der Grund hierfür ist nicht eine Veränderung des Futters, sondern eine jahreszeitliche Aenderung der Reaktionsbereitschaft der Tiere gegen das gleiche Futter.

Auch auf anderen Gebieten wurde nachgewiesen, daß solche jahreszeitliche Schwankungen vorkommen (3). Ganz besonders deutlich sind die Wachstumsänderungen der Impftumoren, die ebenfalls jahreszeitlich bedingt sind. Wir konnten durch statistische Auswertung von Kontrollimpfungen über einen Zeitraum von 9 Jahren an einem großen Tiermaterial solche Schwankungen der Wachstumsgeschwindigkeit und der Angangsziffer der Tumoren feststellen, die sich jedes Jahr zur gleichen Zeit wiederholten (4). Mit großer Wahrscheinlichkeit sind diese Schwankungen nicht auf eine Aenderung der Virulenz der Tumoren, sondern auf einen Wechsel der Resistenz der Versuchstiere gegen die Tumoren zurückzuführen. Diese jahreszeitlich wechselnde Resistenz läßt sich durch medikamentöse Einflüsse steigern. So fanden wir (5) z. B. zu bestimmten Zeiten nach Vorbehandlung mit Organ- und Tumorextrakten bei Mäusen mit Impftumoren eine starke Hemmung des Tumorwachstums gegenüber den unbehandelten Kontrollen, während zu anderen Zeiten, wo die Resistenz der Tiere gegen die Tumoren geringer war, das Tumorwachstum durch die Extrakte gar nicht beeinflußt wurde.

Gerade wegen der wechselnden und unsicheren Resultate bei den Fütterungsversuchen darf man kaum annehmen, daß irgendwelche spezifisch gegen die Karzinomzellen gerichtete Substanzen in den Keimlingen enthalten sind. Wahrscheinlich handelt es sich auch hier wie bei den Versuchen mit Organextrakten, Vitaminen usw. um eine unspezifische Resistenzsteigerung der Tiere.

Wie die weiter unten folgenden Versuche mit Gewebekulturen ergeben haben, ist allerdings eine gewebsschädigende Substanz in den Keimlingen enthalten; wenn diese Schädigung nicht mit Regelmäßigkeit nachzuweisen war, so könnte auch hierfür der Alterung des Produkts irgendeine Rolle zukommen. Beim lebenden Tier wäre weiter die Frage zu erörtern, ob die Substanz überhaupt in genügender Menge an den Tumor herankommt, da bekanntlich der Tumor mit Blutgefäßen viel schlechter versorgt ist als die Organe. Wahrscheinlicher ist es, daß eine Einwirkung auf das Retikuloendothel erfolgt, indem je nach dem Zustand des betreffenden Tiers das R.E.S. angeregt oder gelähmt wird. Für die Feststellung derartiger Vorgänge sind naturgemäß die Versuche mit Gewebekulturen unzulänglich. Wie groß die Unterschiede in vivo und in vitro sind, sieht man ohne weiteres an Substanzen wie Jodessigsäure usw., die sich in vitro gegen das Wachstum von Tumorzellen als die wirksamsten erwiesen haben, die aber im Tierversuch vollständig versagen, da die Stoffe nach Entgiftung in der Leber nicht in der notwendigen Konzentration an den Tumor gelangen können. Andererseits kennen wir Stoffe, die in vitro das Wachstum von Tumorzellen anregen, die im Tierversuch aber keinen Einfluß darauf haben oder sogar durch einen Reiz auf das R.E.S. bei geeigneter Dosierung das Wachstum hemmen. So zeigten Gordonoff u. Ludwig (6), daß das Plasma von Vitamin A-reich ernährten Hühnern einen starken Wachstumsreiz auf Herzfibroblasten und Tumorzellen im Kulturversuch ausübt, während im Tierversuch eine ähnliche Wirkung nicht zu beobachten war (1). Im Gegenteil wurde bei Tieren, die nach A-freier Fütterung reichlich Vitamin A bekamen, die Angangsziffer der Tumoren herabgesetzt und ihr Wachstum gehemmt. Vermutlich sind in vivo zur Abwehr gegen Tumoren zelluläre Vorgänge, die vom R.E.S. ausgehen, wichtiger als humorale Schädigungen der Tumorzellen, die kaum je stark genug sein können, ohne daß gleichzeitig auch lebenswichtige Körperzellen geschädigt werden.

Zusammenfassend konnten wir feststellen, daß die Fütterung von Getreidekeimlingen bei Mäusen einen gewissen Einfluß auf das Wachstum von Impftumoren ausübte. Wir sind jedoch bei der Inkonstanz der Resultate der Ansicht, daß die Hemmung des Tumorwachstums nicht auf einer spezifisch gegen die Tumorzellen gerichteten Substanz beruht, sondern auf Stoffen, die bei geeigneter Dosierung unspezifisch das Abwehrsystem anregen. Eine Wirkung wird nur dann beobachtet, wenn dieses noch auf den Reiz anspricht.

Bemerkungen zu den Tabellen 1, 2 und 3.

a) Zu Tabelle 1, Versuch 1.

Bei Reihe 2 und 3 deutliche Hemmung der mittleren W.G. der Tumoren bei den Versuchstieren gegenüber den Kontrollen (Reihe 4); die Differenz der beiden mittleren W.G. ist größer als der doppelte mittlere Fehler. Reihe 1 hat eine höhere W.G. als Reihe 4, jedoch ist der Unterschied innerhalb der Fehlergrenze.

Versuch 2.

Hier ist die mittlere W.G. der Tumoren bei den Versuchstieren gegenüber der bei den Kontrollen noch stärker gehemmt als in Versuch 1.

Versuch 3.

Bei Reihe 1 und 2 nur geringe Hemmung der W.G. bei den Versuchstieren gegenüber der bei den Kontrollen, dagegen bei Reihe 3 wieder sehr starke Hemmung.

b) Zu Tabelle 2, Versuch 4.

Fütterung mit wäßrigen Auszügen aus Keimlingen hat keinen Einfluß auf das Tumorwachstum.

Versuch 5.

Der ätherische Extrakt ist unwirksam; bei den Kontrollen, die mit Olivenöl gefüttert wurden, wachsen die Tumoren langsamer als bei den Versuchstieren.

c) Zu Tabelle 3, Versuch 6.

Brot, das Getreidekeimlinge enthält, Aether- und Alkoholextrakt aus Keimlingen und Olivenöl sind gleich unwirksam; die Tumoren der Kontrolltiere, die keine Zusätze (bzw. Olivenöl) zum Futter bekamen, wuchsen nur wenig rascher als die der Versuchstiere mit Zusätzen.

Versuch 7.

Alkoholextrakt aus Keimlingen beeinflußt das Tumorwachstum nicht, ebensowenig Olivenöl. Aetherextrakt hemmt etwas, jedoch ist die Hemmung gegenüber den Kontrollen innerhalb der Fehlergrenze.

B. Der Einfluß einer an Getreidekeimlingen reichen Kost auf die Entstehung von Tumoren bei Mäusen.

Von größerer Bedeutung als die Prüfung der Frage der therapeutischen Verwertbarkeit einer an Weizenkeimlingen reichen Nahrung bei Krebsmäusen erschien uns die Untersuchung, ob einer solchen Ernährung ein prophylaktischer Wert gegen die Entstehung von Karzinomen zukommt; wurde doch von Laubenheimer die angeblich während der Kriegszeit geringere Sterblichkeit an Krebs mit der Zumahlung von Getreidekeimlingen zum Brotmehl in Zusammenhang gebracht.

Zur Prüfung dieser Frage haben wir die Induktion von Hauttumoren bei Mäusen durch Auftropfen einer Benzopyrenlösung auf den Nacken angewandt, da sich bei dieser Behandlung in relativ kurzer Zeit auch bei Tieren,

die sonst nicht zur Bildung von Spontantumoren neigen, in einem hohen Prozentsatz und mit ziemlicher Konstanz Hautkarzinome erzielen lassen. Die Mäuse wurden bei unseren Versuchen 3 Monate lang jeden zweiten Tag mit je einem Tropfen einer 0,5prozentigen Lösung von Benzopyren in Benzol behandelt.

Daß sich durch äußere Faktoren, wie Fütterung usw. die Entstehung solcher Hauttumoren beeinflussen läßt, zeigten u. a. MAISIN u. POURBAIX (7). Sie gaben dem Futter ihrer Versuchstiere, die mit Benzopyren behandelt wurden, verschiedene Organe zu und konnten durch Fütterung von Gehirn, Thymus, Knochenmark usw. die Bildung der Hauttumoren hinausschieben, während andere Organe, wie Leber, Pankreas, Dünndarm usw. beschleunigend wirkten. Weitere Untersuchungen zeigten, daß sich sowohl aus „antiblastischen" wie „problastischen" Organen hemmende und fördernde Stoffe durch Extraktion isolieren lassen, nur überwiegen in den einen die hemmenden, in den anderen die fördernden. Die Forscher stellen die Hypothese auf, daß durch karzinogene Substanzen die Bildung solcher antiblastischen Stoffe unterdrückt werde. Da organische Peroxyde ebenfalls eine sehr starke antiblastische Wirkung hatten, glauben sie, daß Oxydationskatalysatoren bei der Bildung der antiblastischen Stoffe von Bedeutung sind; andererseits wäre die antiblastische Wirkung der Peroxyde auch durch eine Oxydation des Benzopyrens erklärbar zu einer Substanz, die nicht mehr karzinogen ist. Da auch dem Vitamin E eine antiblastische Wirkung zugeschrieben wurde, war die Untersuchung des Einflusses von Getreidekeimlingen, die besonders reich an diesem Vitamin sind, von Interesse. So sollen nach DAVIDSON (8) Vitamin-E-reich gefütterte Mäuse erst nach längerer Behandlung mit Teer Tumoren bekommen als Tiere ohne E-Zusatz. Ferner beobachtete ADAMSTONE (9) bei Hühnern, die lange Zeit E-freies Futter erhielten, das Auftreten von Degenerationsherden im Darm, in deren Bereich es zu Zellwucherungen kam, die A. für präkanzerös hielt. Nach der Ansicht von ADAMSTONE soll Vitamin E indirekt die Zellteilung hemmen und die Entstehung von Tumoren verhindern. Auch EVANS (10) berichtet von ähnlichen Beobachtungen: E-frei ernährte trächtige Ratten sollen häufig Deziduome bekommen.

Die Fütterungsversuche mit Getreidekeimlingen bei gleichzeitiger Anwendung von Benzopyren als karzinogener Substanz verliefen negativ. Wie aus Tabelle 4 ersichtlich ist, wird die Entstehung der Tumoren durch Zusatz von Keimlingen zum Futter nicht beeinflußt. Von den Versuchstieren wie von den Kontrollen bildet innerhalb der Fehlergrenze ein gleich hoher Prozentsatz Tumoren. Allerdings scheinen die Tumoren bei den Kontrollen etwas früher bösartig zu werden, da bei diesen bereits nach 3 Monaten 4 Tiere Karzinome bekamen, während alle Versuchstiere zu dieser Zeit noch gutartige Tumoren hatten. Der geringe Unterschied dürfte jedoch durch einen Zufall bedingt gewesen sein, denn im nächsten Monat bekamen mehr Versuchstiere als Kontrollen bösartige Tumoren, so daß die Differenz wieder ausgeglichen wurde und weiterhin verhielten sich Versuchstiere und Kontrollen gleichartig. Bei Berücksichtigung der Gesamtzahl der Tumortiere vom 2. bis 5. Monat (Tabelle 5) sind ebenfalls kaum Unterschiede zwischen den Versuchstieren und Kontrollen vorhanden. Die etwas höhere Zahl von Papillomträgern bei den Versuchstieren ist durch ihre höhere Sterblichkeit bedingt, da ein großer Teil der Tiere vor Bösartigwerden der Tumoren eingeht. Die Sterblichkeit der mit Getreidekeimlingen gefütterten Tiere ist höher als bei den Kontrollen mit Normalfütterung, sowohl bei Beginn der

Einfluß der Fütterung auf die Entstehung von Benzopyrentumoren.

Tabelle 4.

a) Versuch mit Fütterung von Getreidekeimlingen.

Behandlung der Mäuse: 3mal wöchentlich ein Tropfen einer 0,5proz. Benzopyrenlösung in Benzol auf den Nacken. Beginn der Behandlung: 15. 5. 37.

Fütterung: Kakes aus Getreidekeimlingen + Mehl 1 : 1, bei 100° getrocknet.

Anzahl der Versuchstiere: 56.

Zeit nach Beginn der Behandlung	Tiere mit Papillomen	Tiere mit Karzinomen	Nuller	Tote	Sterblichkeit
2 Monate	16 = 39 %	0	25 = 61 %	17	29,3 %
3 Monate	36 = 87,6 %	0	5 = 12,2 %	10	46,6 %
4 Monate	15 = 48,4 %	16 = 51,6 %	0	3	51,7 %
5 Monate	4 = 14,3 %	24 = 85,7 %	0	23	91,4 %

b) Kontrollversuch mit Normalfutter.

Behandlung der Mäuse: wie oben.

Fütterung: Brot und Hafer.

Anzahl der Versuchstiere: 40.

Zeit nach Beginn der Behandlung	Tiere mit Papillomen	Tiere mit Karzinomen	Nuller	Tote	Sterblichkeit
2 Monate	12 = 36,4 %	0	21 = 63,6 %	7	17,5 %
3 Monate	24 = 72,7 %	4 = 12,1 %	5 = 15,2 %	3	25 %
4 Monate	16 = 53,5 %	12 = 40 %	2 = 6,7 %	7	42,5 %
5 Monate	4 = 17,4 %	19 = 82,6 %	0	11	70 %

Tabelle 5.

Gesamtzahl der Tiere mit Tumoren.

(2. bis 5. Monat nach der Behandlung).

	Anzahl der zum Versuch benutzten Tiere	davon	
		a) Tiere mit Papillomen	b) Tiere mit Karzinomen
Fütterung mit Keimlingen	41	15 = 36,6 %	25 = 61 %
Fütterung mit Brot . . .	33	10 = 30,3 %	21 = 63,6 %

Versuche (Intoxikation durch Benzopyren) wie am Ende (Wirkung der Tumoren). Die Resistenz der Tiere ist also durch die Fütterung mit Keimlingen eher herabgesetzt. Der Grund dafür ist jedoch nicht eine ungenügende Ernährung, denn die Durchschnittsgewichte der Versuchstiere entsprachen immer während der Versuchsdauer denen der Kontrollen.

Die Versuche führten zum Ergebnis, daß der Zusatz von Getreidekeimlingen zum Futter ohne Einfluß auf die Entstehung von Hauttumoren war, die durch den exogenen Reiz mit einer bekannten chemischen Substanz hervorgerufen wurden. Die Tumoren entstanden bei Mäusen, die ein solches Futter erhielten, zu gleicher Zeit wie

bei den Kontrolltieren mit normaler Fütterung, und am Ende des Versuchs nach 5 Monaten hatte von den mit Getreidekeimlingen gefütterten Tieren prozentual etwa die gleiche Anzahl Karzinome wie die Kontrollen. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Haddow u. Russell (11) sowie Cameron u. Meltzer (12) bei Fütterung mit dem Vitamin-E-reichen Oel aus Weizenkeimlingen. Die weitere Frage, inwieweit die noch unbekannten endogenen Reize, welche zur Entstehung von Spontantumoren führen, durch eine solche Ernährung beeinflußt werden, müßte durch Versuche an Mäusestämmen mit bekannter, hoher Spontantumorhäufigkeit geprüft werden. Ein solcher Mäusestamm stand uns nicht zur Verfügung.

Schrifttum.

1) Dittmar, Zeitschr. f. Krebsforschg., Bd. 44, 1936, S. 73.
De Gaetani, ebenda, Bd. 42, 1935, S. 373.
2) Busch, Zeitschr. f. Krebsforschg., Bd. 26, 1928, S. 348.
Erdmann u. Hagen, Zeitschr. f. Krebsforschg., Bd. 26, 1928, S. 333.
Müller, E., Zeitschr. f. Krebsforschg., Bd. 34, 1931, S. 10.
3) Prigge, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 119, S. 186. Naturwiss., Bd. 25, 1937, S. 169.
4) Dittmar u. Schäfer, Zeitschr. f. Krebsforschg., Bd. 45, 1937, S. 449.
5) Dittmar, Zeitschr. f. Krebsforschg., Bd. 45, 1937, S. 71.
6) Gordonoff u. Ludwig, Zeitschr. f. Krebsforschg., Bd. 46, 1937, S. 109.
7) Maisin u. Pourbaix, Amer. Journ. Cancer, Vol. 24, 1935, p. 2; Ref. Kongr. Brüssel 1936, S. 389.
8) Davidson, Canad. M. A. Journ., Vol. 31, 1934, p. 486; Vol. 32, p. 364.
9) Adamstone, Science, Vol. 80, 1934, p. 450.
10) Evans, Amer. Journ. Physiol., Vol. 85, 1928, p. 149.
11) Haddow a. Russell, Amer. Journ. Cancer, Vol. 29, p. 363.
12) Cameron u. Meltzer, Amer. Journ. Cancer, Vol. 30, 1937, p. 55, 70.

Experimentelle Prüfung des Einflusses von Getreide-Keimlingspräparaten auf normale und Tumorzellen.

(Versuche an Gewebekulturen.)

Von Hildegard Vollmar.

Wie in der Einleitung ausgeführt ist, beschäftigen sich die folgenden Ausführungen damit, den Einfluß verschiedener Präparate, die hauptsächlich aus Keimlingsbrot oder aus Weizenkeimlingen gewonnen sind, auf die Zellen in der Gewebekultur zu studieren.

Die hier mitgeteilten Versuche sind an Gewebekulturen von normalem und Tumorgewebe angestellt, und es ist verständlich, daß wir gerade bei dem zur Frage stehenden Versuchsmaterial das Für und Wider der Untersuchungen mit der Zellkultur als Objekt zu bedenken haben. Bei einem so komplexen Vorgang, wie ihn der Abbau und Aufbau der in der Nahrung aufgenommenen Stoffe darstellt, ist die Beobachtung an der lebenden Zelle, die unter den Einfluß dieser Stoffe direkt gebracht wird, nur unter dem Gesichtspunkt möglich, daß eben dieser ganze komplexe Vorgang übersprungen wird und wir nur die direkte Wirkung der betreffenden Substanzen auf die Zelle vor uns haben. Allerdings sind so dann auch die reaktiven Veränderungen der Zelle direkt wahrzunehmen, und ich glaube, daß gerade die Gegenüberstellung der Versuche an Normal- und Tumorgewebe in diesem Sinne eine Bedeutung haben dürfte.

Eine Ergänzung der Versuche an Gewebekulturen ist durch die Versuche mit dem Untersuchungsmaterial gleicher Herkunft an Mäusetumoren gegeben, über deren Ausfall oben berichtet ist.

Zu den Gewebekulturversuchen wurden der Abteilung im Laufe der Zeit eine ganze Reihe von verschiedenen Präparaten übergeben.

Ausgehend von den Präparaten, die das gesamte Keimlingsbrot enthielten, wurden untersucht:

I. Keimlingbrot (Laubenheimer), wäßriger Auszug, Präp. „Mannasan" I. und II.
„ 101 I und II.
„ 797 B.

ferner:

II. Keimlinge allein, gebacken, wäßriger Auszug, Präp. 104 a, b, c.
„ „ nicht geb., „ „ „ 103.
„ „ nicht geb., „ „ „ 798.
„ „ nicht geb., Aetherauszug, „ 798 Ke.Ae.

III. Kontrollen, Käufliches Weizenschrotbrot ohne Keimlinge, Präp. 102.
„ Laubenheimer-Brot ohne Keimlinge, Präp. 797 B. Kontr.

Zur Auswertung wurden die einzelnen Präparate in verschiedenen Verdünnungen zu gleichen Teilen dem gewöhnlichen Medium (Plasma + Embryonalextrakt) zugesetzt. Das pH der Mischung Medium + Präparat wurde jedesmal festgestellt; es war von dem Kontrollmedium nicht wesentlich verschieden.

Es liegt im Wesen der Gewebekulturtechnik, daß eindeutige Resultate nur dann zu erzielen sind, wenn die Versuche aus großen Mengen von einzelnen Versuchsobjekten bestehen; d. h.: da es nicht möglich ist, vollkommene Uebereinstimmung der Stückchengröße und damit der gesamten Kulturbedingungen zu erreichen, müssen die bei jedem Versuch mit Gewebekulturen beobachteten mehr oder weniger großen Differenzen durch sehr große Zahlen gedeckt werden, die dann ein Durchschnittsbild ergeben. Es wurden daher von jeder einzelnen Verdünnung bei jedem Versuch 6 Deckglaskulturen angelegt, und wieder jeder Versuch im ganzen mehrmals wiederholt. Das bedeutet viel Kleinarbeit, die aber zugunsten der Zuverlässigkeit geleistet werden muß. Wie bei jeder Versuchsanordnung, die der Auswertung von bestimmten Substanzen in bezug auf ihre Wachstumsbeeinflussung gilt, wird nach 24 und nach 48 Stunden das Wachstum der Versuchskulturen mit dem der Kontrollkulturen verglichen. Nach 48 Stunden werden die Stückchen nach gründlicher Waschung in Ringerlösung in neues Medium von gewöhnlicher Zusammensetzung (also Plasma + Extrakt ohne Zusatz) gebracht und weitere 2—3 Tage in der angegebenen Weise beobachtet. Zu Versuchen an Normalgewebe wurden frisch explantierte Herzstückchen von 8—9tägigen Huhnembryonen genommen, zu Versuchen an Tumorgewebe Karzinomstückchen aus Frankfurter Mäusekarzinom (in einigen Versuchen Mäusesarkom).

Um die Beeinflussung des Normal- und Tumorgewebes miteinander vergleichen zu können, wurden am gleichen Tage, mit den gleichen Verdünnungen, also unter genau denselben Versuchsbedingungen die beiden Reihen als Parallelversuche angesetzt. Trotzdem ist ein Vergleich der Ergebnisse von Normal- und Tumorgewebe untereinander nur bedingt möglich, und es ist stets zu berücksichtigen, daß die Wachstumsenergie des Tumorgewebes in der Kultur geringer ist als die des Normalgewebes; es ist infolgedessen nicht angängig, die Befunde bei der gleichen Verdünnung als absolute Werte miteinander zu vergleichen, es muß daher immer bei einer mehr oder weniger relativen Beurteilung des Ergebnisses innerhalb ein und desselben Versuches bleiben. Das gilt namentlich für solche Präparate, bei denen die Unterschiede der Wachstumsbeeinflussung von Normal- und Tumorgewebe nicht sehr weit auseinanderliegen. Je größer dieser Unterschied ist, um so eindeutiger sind naturgemäß die Ergebnisse. Als Dosis letalis wird dabei die Menge des zugesetzten Präparates bezeichnet, bei der es zu überhaupt keinem Zellwachstum kommt, auch nicht nach dem Umsetzen in neues Medium; als Dosis tolerata, die Menge, die bei den meisten Kulturen einer Gruppe keine Beeinflussung erkennen läßt.

Die Löslichkeit aller, besonders der Trockenpräparate (mit Ausnahme des „Mannasan") war nur sehr beschränkt, und zwar je nach dem Gehalt an Stärke. Es blieben beim Filtrieren mehr oder weniger große Mengen Rückstand, so daß 1. nicht alle Stoffe in der endgültigen Lösung vorhanden waren und 2. die Genauigkeit der Versuche auch in bezug auf den Vergleich der einzelnen Präparate untereinander nicht immer gewährleistet war.

Die Präparate wurden einheitlich in folgender Form zum Versuch vorbereitet:

1 Teil Ausgangsmaterial wurde mit 9 Teilen Aq. dest. versetzt, das Gemisch 2 Stunden unter Umrühren bei 38° belassen, dann filtriert. Das Filtrat mußte vor der Filtration durch die Chamberlandkerze durch ein Theoritfilter gezogen werden. Die weiteren Verdünnungen wurden mit Ringerlösung hergestellt. Die Lösungen mußten für jeden neuen Versuch frisch hergestellt werden, um die Möglichkeit einer Veränderung durch Verderb ganz auszuschalten.

Nach diesen Vorbemerkungen möchte ich über die Ergebnisse der mit den einzelnen Keimlingspräparaten angestellten Versuche berichten.

Präparate aus keimlinghaltigem Brot (Mannasan).

Die mir zunächst übergebenen Präparate „Mannasan I u. II" stellten einen malzextraktartigen Brotauszug des Laubenheimerschen Keimlingbrotes dar. Der — wohl unter etwas primitiven und nicht reproduzierbaren Bedingungen hergestellte — Extrakt war dickflüssig, süß, gut in Aq. dest. löslich; er wurde aber nach wenigen Tagen, selbst bei Eisschrankaufbewahrung, schimmelig und sauer.

Mannasan I.

Mannasan I konnte aus diesem Grunde nur in je 2 Versuchen an Normalgewebe und Tumorgewebe untersucht werden, die ein immerhin beachtliches Ergebnis hatten: Für das Tumorgewebe lag die das Wachstum hemmende Dosis um das 5—10fache höher als für das Normalgewebe (Protokoll 1).

Mannasan II.

Von einer zweiten Lieferung von „Mannasan" konnte eine Reihe von je 4 Versuchen bei Normalgewebe und bei Tumorgewebe durchgeführt werden. Während das Normalgewebe schon bei Verdünnungen von 1 : 10 kein Wachstum mehr aufwies, lag bei den Tumorgewebekulturen die das Wachstum völlig hemmende Dosis erst bei durchschnittlich 1 : 100, d. h. die Dosis letalis liegt beim Tumorgewebe um das 10fache höher als beim Normalgewebe (Protokoll 2).

Laubenheimer-Brotauszug 101 I und 101 II.

Die folgenden Präparate 101 I und 101 II sind ebenfalls aus Laubenheimerschem Brot mit Keimlingzusatz gewonnen, aber nicht von Laubenheimer selbst, sondern im Laboratorium der Hirsch-Apotheke (Frankfurt a. M.) hergestellt.

Präp. 101 I war als malzextraktartiges Präparat, aber ohne besonderen Zuckerzusatz, wie er im „Mannasan" enthalten war, hergestellt und infolgedessen nicht so schnell der Gärung unterworfen. In einzelnen Versuchen lag bei diesem Präparat die Dosis tol. und die Dosis let. für Normal- und Tumorgewebe um das 10fache auseinander, bei anderen Versuchen ist die Spanne zwischen beiden Werten kleiner, so daß als Durchschnittswert nur ein 5facher Titer angegeben werden kann (Protokoll 3).

Präp. 101 II war etwas dünnflüssiger als 101 I, aber doch einige Tage im Eisschrank haltbar. In insgesamt 15 Versuchen wurde aber nur ein Durchschnittswert von 1—2 erreicht (Protokoll 4).

Laubenheimer-Brotauszug Sp.H. 797 B.

Um — wie bereits erwähnt — ein Präparat in haltbarer Form zu besitzen, wurde in der Chemischen Abteilung des Georg-Speyer-Hauses das Laubenheimer-Keimlingbrot auf besondere Weise verarbeitet (vgl. Herstellung der Präparate) und mir in pulverisierter Form — in Ampullen abgeschmolzen — zu Versuchszwecken übergeben. Das Präparat wurde im Verhältnis 1 : 10 in Ringerlösung aufgenommen und 2 Stunden bei 38° gehalten. Es ging dabei nicht in Lösung; nach dem Filtrieren und Zentrifugieren blieb reichlich weißlicher Rückstand (Stärke). Zur Verwendung kam die überstehende Flüssigkeit, die erst nach 1—2maliger Passage durch Theorit durch die Kerze zu ziehen war.

Die Auswertung dieses Präparates ergab in 11 Versuchen eine um das 2—3fache höhere Wirksamkeit bei Tumorgewebe als bei Normalgewebe (Protokoll 5), was ungefähr den Präparaten 101 I und 101 II, die aus dem gleichen Ausgangsmaterial stammen, entsprach.

Präparate aus Keimlingen.

Wenn das wirksame Agens in dem Laubenheimerschen Keimlingsbrot die Keimlinge selbst waren, so mußten diese allein, den Gewebekulturen zugesetzt, zumindest den gleichen Effekt wie die keimlinghaltigen Brotpräparate ergeben. Von der Hirsch-Apotheke wurden uns die Präparate 104 a, b, c geliefert, hergestellt aus reinen Weizenkeimlingen, die den Backprozeß durchgemacht hatten, also bis zur Präparation ebenso behandelt waren wie das Vollbrot mit Keimlingen.

Präp. 104 a = reine Weizenkeimlinge gebacken, in malzextraktartiger, dünnflüssiger Form, gut löslich, filtriert schnell, ohne Rückstand. In je

3 Versuchen an Normal- und Tumorgewebe ergab sich nur eine 1—2fach höhere Tumorwirksamkeit (Protokoll 6).

Von etwas größerer Wirksamkeit auf Tumorgewebe war Präp. 104b, das ebenfalls reine Weizenkeimlinge, aber anderer Herkunft (Ausgangsmaterial Mühle I) darstellte. Es ließ sich schnell und mit geringem Rückstand filtrieren. Die Versuche an Normal- und Tumorgewebe (4 bzw. 3 Versuche) ergaben mit Präp. 104b eine 3fach höhere Wirksamkeit auf das Tumorgewebe (Protokoll 7).

Das etwa gleiche Ergebnis lieferte die Auswertung eines dritten Präparates aus reinen, gebackenen Weizenkeimlingen (Herkunft Mühle II): Präp. 104c. Ebenfalls malzextraktartig, von guter Löslichkeit, die Filtration verlief schnell und ohne Rückstand. Die Tumorwirksamkeit lag um das 2—3fache höher als die für Normalgewebe (je 3 Versuche) (Protokoll 8).

Präp. 798 wurde aus Keimlingen allein, die von Laubenheimer selbst geliefert wurden und als Zusatz zu seinem „Keimlingsbrot" dienten, in der Chemischen Abteilung des Georg-Speyer-Hauses unter den auch für die anderen Präparate gültigen Bedingungen hergestellt. Das Präparat wurde mir in pulverisierter Form zum Versuch übergeben. Die bei 38° hergestellte dickliche „Lösung" ergab beim Zentrifugieren reichlich weißlichen Rückstand, die überstehende Flüssigkeit mußte 2mal durch Theorit gezogen werden. In 3 Versuchen an Normalgewebe und 6 Versuchen an Tumorgewebe lag die Wirksamkeit für Tumorgewebe bei einer etwa 5fach höheren Dosis als für Normalgewebe. Besonders deutlich kommt das Verhältnis zum Ausdruck beim Vergleich der beiden Doses letales, die für das Normalgewebe jedesmal bei 1 : 10, beim Tumorgewebe dagegen regelmäßig bei 1 : 50 lagen (Protokoll 9).

In diesem Präparat hatten wir demnach das wirksamste der aus reinen Keimlingen hergestellten Präparate in der Hand. Gerade bei diesem Präparat war es nun von Interesse, eine Trennung der wirksamen von den weniger wirksamen Bestandteilen der Keimlinge zu versuchen. Es wurde eine Alkohol- und eine Aetherfraktion gewonnen; der Alkoholauszug, der nach Abdampfen usw. ein feines Pulver darstellte, war weder in Wasser noch in Ringerlösung oder Oel löslich und konnte infolgedessen nicht zu Versuchen mit Gewebekulturen benutzt werden. Der Aetherauszug stellte ein Oel dar, das, mit Olivenöl verdünnt, den Kulturen zugesetzt werden konnte. Die mit diesem Präparat 798 (Ke.) aeth. ausgeführten Versuche ergaben eine Wirksamkeit für Tumorgewebe, die um das 5—6fache über der für Normalgewebe lag (Protokoll 10).

Ein weiteres Präparat (Nr. 103) wurde aus reinen Keimlingen, die zum Unterschied von den Präparaten 104a, b, c und Präp. 798 (Ke.) aeth. den Backprozeß wie bei der Brotbereitung nicht durchgemacht hatten, hergestellt ,und zwar von der Hirsch-Apotheke. Das dickflüssige, sehr zähe, malzextraktartige Präparat ließ beim Filtrieren einen breiigen, schmutziggrauen Rückstand zurück.

Die Auswertung ergab für die Tumorwirksamkeit ein günstiges Ergebnis (Protokoll 11); es lag bei 3—4fach höheren Dosen als für das Normalgewebe und übertraf mit diesem Titer die Präparate 104 a, b, c, die aus gebackenen Keimlingen gewonnen waren.

Kontrollpräparate.

Den Präparaten aus Keimlingbrot und Keimlingen allein wurden als Kontrollen Präparate gegenübergestellt, die aus Brot gewonnen waren. das keine Keimlinge enthielt. Aus Laubenheimer-Brot, das ebenso wie sein Keimlingsbrot, ohne Keimlinge, zubereitet war, wurde ein wäßriger Auszug hergestellt, getrocknet und pulverisiert, Präparat Sp.H. 797 B. Kontr. Das in Aq. dest. aufgenommene Präparat ergab eine trübe „Lösung", nach dem Zentrifugieren blieb reichlich weißlicher Rückstand. Die überstehende, nicht ganz klare Flüssigkeit mußte 2mal durch Theorit filtriert werden und ließ sich nur langsam durch die Kerze ziehen.

Bei der Prüfung im Gewebekulturversuch erwies sich das Präparat als fast wirkungslos. Beim Normalgewebe lag die Dos. tol. niemals höher als 1 : 10, beim Tumorgewebe nur in 3 Versuchen (von 7) bei 1 : 25, so daß wir also allenfalls einen 1,5fachen Titer für die Dos. tol. angeben können. Die Dos. let. für Tumorgewebe fiel in fast allen Versuchen mit der Dos. let. für Normalgewebe zusammen, bzw. konnte überhaupt nicht erreicht werden, da sich von dem Präparat Verdünnungen in stärkeren Konzentrationen als 1 : 10 nicht herstellen ließen. Das Präparat kann also praktisch als unwirksam im Sinne einer Wachstumshemmung bezeichnet werden (Protokoll 12).

Aus gewöhnlichem, käuflichem Brot — also ohne Keimlinge — wurde ein Kontrollpräparat, Präp. 102, hergestellt, das entsprechend den ersten Präparaten aus Laubenheimerschem Keimlingbrot als malzextraktartiges, dickflüssiges Produkt zum Versuch kam. Die bei 38° hergestellte Lösung filtrierte langsam, und es blieb nur ein geringer weißlicher Rückstand. In einer Reihe von Versuchen an Normal- und Tumorgewebe zeigte das Präparat nur eine ganz geringe Wirksamkeit, die sich zahlenmäßig als ein 1—2facher Titer angeben läßt (Protokoll 13).

Eine weitere Kontrolle aus gewöhnlichem, im Handel befindlichem Brot (Sp.H. 797 BK II.) konnte nicht in eine Form gebracht werden, die eine einwandfreie Anwendung im Gewebekulturversuch garantierte. Das Präparat löste sich nicht bei 38°, beim Zentrifugieren blieb sehr reichlich brauner Rückstand, bei der Theoritpassage ebenfalls, man hatte also am Ende der Präparation eine undefinierbare Lösung in der Hand und konnte über die damit angestellten Versuche gar nichts aussagen. Aehnliche Lösungsschwierigkeiten ergaben sich bei einem weiteren zum Vergleich herangezogenen Präparat aus Keimlingen, dem Handelspräparat Materna (Klopfer). Der aus den damit angestellten Versuchen sich ergebende Titer von 2—3 ist infolgedessen nur mit Vorbehalt zu bewerten.

Zusammenfassung.

Es ergibt sich somit aus den hier mitgeteilten Befunden, daß im Gewebekulturversuch die zuerst von Laubenheimer selbst hergestellten Präparate

Mannasan I und II im Sinne einer Wachstumshemmung des Tumorgewebes gegenüber dem Normalgewebe am wirksamsten waren. Von den Präparaten, die aus Keimlingen allein gewonnen waren, erreichten Präp. 798 (= wäßriger Auszug aus reinen, nicht gebackenen Weizenkeimlingen) und der aus Keimlingen hergestellte Aetherauszug (Präp. 798 e. aeth.) die höchsten Titer, so daß man wohl auf Grund dieser Ergebnisse mit einiger Berechtigung die Keimlinge als das wirksame Prinzip ansprechen kann.

Andere Präparate, die teils aus anderen Brotsorten, teils unter anderen Versuchsbedingungen hergestellt waren, waren sehr viel weniger wirksam, die Kontrollen aus keimlingfreiem Brot fast unwirksam. Es ist im Grunde außer bei dem Aetherextrakt nur bei den beiden ersten Laubenheimer-Präparaten Mannasan I und II von einer das Tumorgewebe stärker hemmenden Wirkung zu sprechen. Es gelang aber nie wieder, Präparate in der gleichen wirksamen Form herzustellen.

Wenn sich auch in den hier besprochenen Versuchen eine gewisse Beeinflussung des Tumorgewebes in der Gewebekultur im Sinne einer Wachstumshemmung gegenüber dem Normalgewebe erkennen läßt, so soll durch die Darstellung nicht etwa der Eindruck erweckt werden, daß wir hier ein Präparat von besonderer Wirksamkeit in der Hand hätten. Vielmehr reihen sich die hier wiedergegebenen Ergebnisse in die mit der Gruppe anderer wirksamer Präparate erzielten ein (z. B. Lezithin, Germanin oder einige Bariumverbindungen), ohne sie zu erreichen oder etwa zu übertreffen. Bemerkenswert erscheint dazu noch folgendes:

Die Keimlingpräparate wurden in den vorliegenden Versuchen in erster Linie auf ihre wachstums-hemmende, und zwar das Tumorwachstum hemmende Wirkung untersucht. Diese Wirkungen liegen bei verhältnismäßig starken Konzentrationen der einzelnen Präparate (1 : 5 bis 1 : 20). In schwächeren Konzentrationen (1 : 50, 1 : 100) zeigen einige der Keimlingpräparate eine Steigerung des Wachstums. Diese Wachstumsanregung wurde beobachtet bei:

Präparat „Mannasan" I	in einer Verdünnung	von	1 : 100
„ 798	aus Keimlingen, wäßriger Auszug,	1 : 100	und 1 : 50
„ 798 „	„ Aetherauszug,	1 : 150	und 1 : 100

Die Wachstumsanregung bestand in einer Flächenzunahme der Zuwachszone sowie in einem Auftreten von Mitosen, die gegenüber den Kontrollkulturen sehr viel zahlreicher waren. Diese Wachstumsanregung war nur bei Normalgewebe, nicht bei Tumorgewebe zu beobachten.

Protokoll 1.

„Mannasan I“.

Vers. 1267 Herz (Huhn-Embr. 9 Tage)						Vers. 1266. Karzinom (Maus)					
	1.	2.	3.	4.	5.		1.	2.	3.	4.	5.
	Wachstumstag						Wachstumstag				
Mannasan 1:100						Mannassan 1:100					
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	++	1.	—+	+—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	+	++		+	++	2.	+	++		—+	+
3.	+—	++		—	—+	3.	+—	+		+	+
4.	+	++		+—	—	4.	+—	+		—	+—
5.	++	++		+	++	5.	+	+		—+	+
6.	+	+		+	++	6.	+	++		+	++
1:50						1:50					
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	—	—	1.	—	·|·	ohne Zusatz umgesetzt	·|·	·|·
2.	+—	++		+	+	2.	—	—		—	—
3.	+	+		+	++	3.	—	+—		—	—+
4.	++	++		+—	+	4.	—	—		—	—
5.	+	++		+	++	5.	—	—		—	—
6.	++	++		++	++	6.	—	—		—	—
1:10						1:10					
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	+	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	+	++		++	++	2.	—	—		—	—
3.	+—	++		+	++	3.	—	—		—	—
4.	+	++		·|·	·|·	4.	—	—		—	—
5.	+	+		+	++	5.	—	—		—	—
6.	+—	+		+	++	6.	—	—		—	—
1:5						1:5					
1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	·|·	·|·	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—	—		—+	+—	2.	—	—		—	—
3.	—	—+		—	+—	3.	—	—		—	—
4.	—	—		—	—	4.	—	—		—	—
5.	—	—		—	—+	5.	—	—		—	—
6.	—	—		—	—	6.	—	—		—	—
Kontrollen						Kontrollen					
1.	+	++	umgesetzt	+	++	1.	+—	+	umgesetzt	+—	++
2.	+	++		++	++	2.	+	·|·		·|·	·|·
3.	++	++		+	++	3.	++	++		+	+
4.	+	++		+	++	4.	—	+		+—	+
5.	+	++		+	+	5.	—+	++		—	+
6.	++	++		++	++	6.	—+	—+		—	—
						7.	+—	+		+—	++
						8.	+—	+—		—+	+—
						9.	+	++		+	++

Zeichenerklärung:

++ = sehr gutes Wachstum (Zuwachszone entspricht etwa dem Durchmesser des Mutterstückchens).

\+ = gutes Wachstum (Zuwachszone entspricht etwa der Hälfte des Durchmessers des Mutterstückchens).

+— = geringes Wachstum (schmaler Saum); —+ = nur einzelne Zellen.

·|· = Kultur fällt aus.

Das Wachstum wird nach je 24 Stunden protokolliert = 1., 2. Wachstumstag usw. — Am 2. oder 3. Wachstumstag werden die Kulturen umgesetzt, d. h. in gewöhnliches Medium — ohne Zusatz — explantiert, und das Wachstum weitere 2—3 Tage verfolgt.

Protokoll 2.

„Mannasan II“.

Vers. 1284. Herz (Huhn-Embr. 9 Tage)					Vers. 1284 a. Sarkom (Maus)				
	2.	3.	4.	5.		2.	3.	4.	5.
	Wachstumstag					Wachstumstag			
Verdünnung 1:500					Verdünnung 1:500				
1.	++	ohne Zusatz umgesetzt	++	++	1.	—	ohne Zusatz umgesetzt	—+	+
2.	++		++	++	2.	—+		—	—
3.	+		+	++	3.	+		+—	+—
4.	++		+	+	4.	+		+—	++
5.	+		+	++	5.	+—		+	++
1:100					1:100				
1.	+—	ohne Zusatz umgesetzt	++	++	1.	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	+—
2.	+		+	++	2.	—		—	—
3.	+		+	++	3.	—+		—	—
4.	+—		++	++	4.	—		—	—
5.	+—		+	+	5.	—		—	—
1:50					1:50				
1.	·|·	ohne Zusatz umgesetzt	·|·	·|·	1.	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	+		++	++	2.	—		—	—
3.	+—		+	+	3.	—		—	—
4.	+—		+	+	4.	—		—	—
5.	—+		+	++	5.	—		—	—
1:10					1:10				
1.	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—	1.	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—		—	—	2.	—		—	—
3.	—		—	—	3.	—		—	—
4.	—		—	—	4.	—		—	—
5.	—		—	—	5.	—		—	—
Kontrollen					Kontrollen				
1.	++	umgesetzt	+	++	1.	+—	umgesetzt	+	+
2.	++		++	++	2.	+—		+—	++
3.	++		++	++	3.	+		+—	++
4.	+		++	++	4.	+—		+	+
5.	++		+	+	5.	++		+	++
6.	++		+	++	6.	+		—+	+—
					7.	+		—+	—+
					8.	+		—+	+
					9.	+—		—	+—

Protokoll 3.

Präparat 101 I.

Vers. 1657. Herz (Huhn-Embr. 9 Tage)						Vers. 1657 a. Karzinom (Maus)					
	1.	2.		3.	4.		1.	2.		3.	4.
	Wachstumstag						Wachstumstag				
Verdünnung 1:500						Verdünnung 1:500					
1.	—	—+	ohne Zusatz umgesetzt	+	++	1.	+—	+	ohne Zusatz umgesetzt	+—	++
2.	—+	+		+	+	2.	—	+—		—	—+
3.	—	—+		—+	—+	3.	—+	—+		—	+—
4.	+—	++		·|·	·|·	4.	—	+		—	—
5.	+	++		+	+	5.	—	—+		—	+—
6.	+—	+		+—	++	6.	—+	+		+—	+
7.	+—	++		+	++	7.	—+	+		+—	++
8.	+	++		+—	+—						
9.	+	++		+	+—						
1:100						1:100					
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	++	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—+	+		+	++	2.	—	—+		+—	+—
3.	—	—+		+—	++	3.	—	—		—	—
4.	+—	+		+	+	4.	—	—		—	—
5.	+—	+		+	+	5.	—	—		—	—
6.	+	++		·|·	·|·	6.	—	—		—	—
7.	+—	+		+	++	7.	—	—		—	—
8.	+—	+		+	++						
9.	+—	++		+	++						
1:10						1:10					
1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—	—		—	—	2.	—	—		—	—
3.	—	—		—	—	3.	—	—		—	—
4.	—	—		—	—	4.	—	—		—	—
5.	—	—		—	—	5.	—	—		—	—
6.	—	—		—	—	6.	—	—		—	—
7.	—	—		—	—	7.	—	—		—	—
8.	—	—		—	—						
9.	—	—		—	—						
Kontrollen						Kontrollen					
1.	—	+—	umgesetzt	+	+	1.	—+	—+	umgesetzt	—+	++
2.	+—	++		++	++	2.	—+	—+		—	+—
3.	+—	+		+	++	3.	—	+—		·|·	·|·
4.	+—	++		+	+	4.	—	—+		—+	+
5.	—	—+		+—	++	5.	—+	+—		+—	+
6.	—+	++		+	++	6.	—+	+—		—	+
7.	+—	+		+	++	7.	+—	+—		—	—
8.	+—	++		+—	++	8.	—+	+—		+—	++
						9.	—+	—+		+—	++

Protokoll 4.

Präparat 101 II.

Vers. 1728. Milz (Maus normal)						Vers. 1728 a. Karzinom (Maus)					
	1.	2.		3.	4.		1.	2.		3.	4.
	Wachstumstag						Wachstumstag				
Verdünnung 1:500						Verdünnung 1:500					
1.	+	+	ohne Zusatz umgesetzt	++	++	1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	++
2.	+	+		+	++	2.	+	++		+	+
3.	++	++		++	++	3.	+—	+		—+	+
4.	+	++		+—	+	4.	++	++		+	++
5.	++	++		++	++	5.	+	++		—+	++
6.	++	++		—	—	6.	+	+		—	+—
1:100						1:100					
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+—	+—	1.	—+	+	ohne Zusatz umgesetzt	+—	+
2.	++	++		—	—+	2.	+—	+—		+	++
3.	+	+		—	—+	3.	—+	+		—+	+
4.	++	++		—+	+	4.	+—	++		+	+
5.	++	++		—+	+	5.	+	++		+	+
6.	++	++		·|·	·|·	6.	+	+		+	+
1:50						1:50					
1.	++	++	ohne Zusatz umgesetzt	—+	+	1.	—+	—+	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	+	+		—	+—	2.	—	—		—+	—+
3.	++	++		+—	+	3.	—	+		+	+
4.	++	++		—	—	4.	—+	—+		·|·	·|·
5.	+	++		—	—	5.	—+	+		+—	+—
6.	++	++		—	—+	6.	—	—		—	—
1:10						1:10					
1.	—+	—+	ohne Zusatz umgesetzt	—	—	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—	—		—	—	2.	—	—		—	—
3.	—	—		—	—	3.	—	—		—	—
4.	—+	—+		—	—	4.	—	—		—	—
5.	—	—		—	—	5.	—	—		—	—
6.	—	—		—	—	6.	—	—		—	—
Kontrollen						Kontrollen					
1.	++	++	umgesetzt	—	—+	1.	+	++	umgesetzt	+	++
2.	++	++		—	+	2.	+—	++		+	++
3.	++	++		++	++	3.	—+	+		+	++
4.	++	++		—	—	4.	+—	++		+	++
5.	++	++		—	—	5.	—+	++		—+	++
6.	++	++		—	—+	6.	+	++		—+	+
						7.	+—	++		+	++
						8.	—+	+		—	—
						9.	—+	++		—+	+

Protokoll 5.
Präparat 797 B.

Vers. 1824. Herz (Huhn-Embr. 9 Tage)					Vers. 1824a. Karzinom (Maus)				
	1.	2.	3.	4.		1.	2.	3.	4.
	Wachstumstag					Wachstumstag			
					Verdünnung 1:100				
					1.	+	++	+—	++
					2.	+—	+	—+	+
					3.	+	+	+—	++
					4.	+—	+	+—	+—
					5.	—	—+	—+	++
					6.	+—	·|·	·|·	·|·
					1:75				
					1.	—	—+	+	++
					2.	—+	—+	+—	+—
					3.	—	—+	—	+
					4.	+	++	+	+
					5.	+	++	+—	+
					6.	—+	—+	+—	++
Verdünnung 1:50					1:50				
1.	+	++	+—	+	1.	—	—+	+—	+
2.	+	++	+	++	2.	—	+—	+—	+
3.	+	++	+	++	3.	—	—	—	+—
4.	++	++	+—	+	4.	—+	+	+—	+
5.	+	++	+	++	5.	+	++	+—	+
					6.	—	—+	—	—+
1:25					1:25				
1.	+	+	+	++	1.	—	—	—	—
2.	+	++	+—	+	2.	—	—	—	—
3.	+—	+	+	+	3.	—	—	—	—
4.	+	+	+	+	4.	—	—	—	—
5.	+	++	+	++	5.	—	—	—	—
					6.	—	—	—	—
1:10					1:10				
1.	—	—	—	—	1.	—	—	—	—
2.	—	—	—	—	2.	—	—	—	—
3.	—	—	—	—	3.	—	—	—	—
4.	—	—	—	—					
5.	—	—	—	—					
6.	—	—	—	—					
Kontrollen					Kontrollen				
1.	+—	+	+	++	1.	+	++	+	++
2.	+	++	+—	+	2.	++	++	+	++
3.	+	+	—+	+—	3.	++	++	—	—+
4.	+	++	+	++	4.	+	++	+—	+
5.	++	++	+	++	5.	+	+	+—	++
6.	+	++	++	++	6.	+	+	+	++
					7.	+	++	+—	+
					8.	++	++	+	+
					9.	++	++	+—	++
					10.	+	++	—	+
					11.	+	+	+	++
					12.	+	++	+—	++

Protokoll 6.
Präparat 104a.

Vers. 1800. Herz (Huhn-Embr. 10 Tage)					Vers. 1800. Karzinom (Maus)				
	1.	3.		4.	5.		1.	3.		4.	5.
	Wachstumstag						Wachstumstag				
Verdünnung 1:100						Verdünnung 1:100					
1.	++	++	ohne Zusatz umgesetzt	++	++	1.	+	+	ohne Zusatz umgesetzt	+	++
2.	+	++		++	++	2.	—+	+—		—+	+—
3.	+	++		+	++	3.	+—	+		+	+
4.	+—	+		+	++	4.	+	++		—+	+
5.	+	++		·|·	·|·	5.	+—	+		—+	+
						6.	+—	+		+—	+—
1:75						1:75					
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	++	++	1.	+—	+	ohne Zusatz umgesetzt	—+	+
2.	+	++		+	++	2.	—+	+—		+—	+
3.	++	++		++	++	3.	+—	+		—	+—
4.	+	++		++	++	4.	+	++		+	+
5.	+—	+		+	+	5.	+—	+		—+	+
						6.	+—	++		+	+
1:50						1:50					
1.	+	+	ohne Zusatz umgesetzt	+	+	1.	+—	+	ohne Zusatz umgesetzt	++	++
2.	+	++		++	++	2.	—+	—+		+	++
3.	+	++		++	++	3.	+—	++		+—	+
4.	+	++		+	+	4.	—	—+		+—	+
5.	+—	·|·		·|·	·|·	5.	—	—+		—	+
						6.	—	—+		—	+
1:25						1:25					
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	++	++	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	+
2.	—+	+		++	++	2.	—	—		—	+—
3.	—	+—		+—	+—	3.	—	—		—	+—
4.	—	+		—	—	4.	—	—		—	+—
5.	—	+		++	++	5.	—	—		—	—+
						6.	—	—+		—	—+
1:10						1:10					
1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—+	—+	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—	—		—+	—+	2.	—	—		—	—
3.	—	—		—	—	3.	—	—		—	—
4.	—	—		—	—	4.	—	—		—	—
5.	—	—		—	—	5.	—	—		—	—
Kontrollen						Kontrollen					
1.	+	++	umgesetzt	++	++	1.	+—	+	umgesetzt	—+	+
2.	+	++		++	++	2.	+—	+		+	++
3.	+—	++		+	++	3.	+—	+		+	++
4.	+	++		++	++	4.	+	++		+	++
5.	+	++		++	++	5.	+	++		—+	+
6.	+	++		++	++	6.	—+	+		+—	+
7.	+	++		+	+	7.	+—	++		+	++
8.	+—	++		++	++	8.	—+	+—		+	++
9.	+—	++		+	++	9.	+	++		+—	+
						10.	+—	++		++	++
						11.	+—	+		+—	+
						12.	++	++		—+	+
						13.	+—	++		—+	+
						14.	+—	+		+—	+

Protokoll 7.
Präparat 104b.

Vers. 1778. Herz (Huhn-Embr. 9 Tage)			Vers. 1783. Karzinom (Maus)					
	1. Wachstumstag	2. Wachstumstag		1. Wachstumstag	2. Wachstumstag		3. Wachstumstag	4. Wachstumstag
Verdünnung 1:100			Verdünnung 1:100					
1.	+	+	1.	+	+	ohne Zusatz umgesetzt	+	+
2.	+	+	2.	+	+		+	++
3.	+	++	3.	+—	+—		+	+
4.	++	++	4.	+—	+—		+—	+—
5.	+—	+—	5.	+—	+—		+—	+
			6.	—+	+—		+—	++
1:75			1:75					
1.	+	+	1.	+—	+—	ohne Zusatz umgesetzt	++	++
2.	+	++	2.	—+	+—		·|·	·|·
3.	+—	+—	3.	—+	—+		+—	++
4.	+—	+—	4.	+—	++		+—	+—
5.	+—	+—	5.	—	—		—+	—+
			6.	—+	++		+—	++
1:50			1:50					
1.	—+	+—	1.	—	—+	ohne Zusatz umgesetzt	+	+
2.	—+	+—	2.	—	—		+	+
3.	+—	+	3.	—	—		+—	+
4.	+	+	4.	—	—		+—	+
5.	+—	+	5.	—+	—+		+—	+—
			6.	—+	—+		—+	+
1:25			1:25					
1.	+	++	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	+	++	2.	—	—		·|·	·|·
3.	+—	+—	3.	—	—		—	—
4.	+—	++	4.	—	—		—	—
5.	—+	+	5.	—	—		—	—
			6.	—	—		—	—
1:10			1:10					
1.	—	—	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—	—	2.	—	—		—	—
3.	—	—	3.	—	—		—	—
4.	—	—	4.	—	—		—	—
5.	—	—	5.	—	—		—	—
			6.	—	—		·|·	·|·
Kontrollen			Kontrollen					
1.	+	++	1.	+—	++	umgesetzt	+—	+
2.	+—	+	2.	+	++		+	++
3.	+	++	3.	+	+		+—	+
4.	+	+	4.	+	+		+—	+
5.	+	+	5.	+	++		+—	+
6.	+	+	6.	+—	+		·|·	·|·
7.	+	+	7.	+—	+		+	++
8.	+—	+	8.	+	++		+	++
9.	+	++	9.	+	++		+	++

Protokoll 8.
Präparat 104c.

Vers. 1779. Herz (Huhn-Embr. 9 Tage)			Vers. 1787. Sarkom (Maus)					
	1. Wachstumstag	2. Wachstumstag		1. Wachstumstag	2. Wachstumstag		3. Wachstumstag	4. Wachstumstag
Verdünnung 1:100			1:100					
1.	+	++	1.	+	+	ohne Zusatz umgesetzt	+—	+—
2.	+	+	2.	—+	+—		+	+
3.	+	++	3.	+	++		++	++
4.	+	++	4.	—+	+		—	+
5.	++	++	5.	+	+		+—	+—
1:75			1:75					
1.	+	++	1.	+	+	ohne Zusatz umgesetzt	+	++
2.	+	++	2.	—	—+		+—	+—
3.	+	+	3.	—+	+		+—	+—
4.	+	++	4.	—+	+		—+	++
5.	+	++	5.	—	++		+—	+—
1:50			1:50					
1.	+	++	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	+—	+
2.	+	++	2.	—	—		+—	+
3.	++	++	3.	—	—		+—	++
4.	++	++	4.	—	—		+—	+—
5.	+	+	5.	—	—		+—	+
1:25			1:25					
1.	—	+	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—+	+	2.	—	—		—	—
3.	+—	++	3.	—	—		—	—
4.	+	++	4.	—	—		—	—
5.	+	++	5.	—	—		—	—
1:10			1:10					
1.	—	—	1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—	—	2.	—	—		—	—
3.	—	—	3.	—	—		—	—
4.	—	—	4.	—	—		—	—
5.	—	—	5.	—	—		—	—
Kontrollen			Kontrollen					
1.	+	++	1.	+	++	umgesetzt	+	++
2.	+—	+	2.	+	++		++	++
3.	+	++	3.	+—	+		+—	+
4.	+	+	4.	+	+		+	++
5.	+	+	5.	++	++		++	++
6.	+	+	6.	+	++		+	+
7.	+	+	7.	+	+		+—	+
8.	+—	+						
9.	+	++						

Protokoll 9.
Präparat Sp.H. 798.

	Vers. 1838. Herz (Huhn-Embr. 9 Tage)					Vers. 1880. Karzinom (Maus)				
	1.	2.		3.	4.	1.	2.		3.	4.
	Wachstumstag					Wachstumstag				
						Verdünnung 1:150				
1.						—+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	++
2.						—	—		—	—
3.						+	++		—+	+—
4.						+—	+—		—	—
5.						—	+		—+	++
6.						+—	+		—	—
						1:100				
1.						—+	++	ohne Zusatz umgesetzt	—+	+
2.						—+	+—		—+	+
3.						—	+		—	·|·
4.						+—	+—		—+	·|·
5.						—+	—+		—+	·|·
6.						+	++		—	·|·
	Verdünnung 1:50					1:50				
1.	+—	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	++	—+	—+	ohne Zusatz umgesetzt	—	—+
2.	+—	++		+	++	—	—		—	—+
3.	+—	++		+	+	—	—		—	—
4.	+—	++		+	+	—	—		—	—
5.	+	++		+—	+—	—	—		—	—
	1:25					1:25				
1.	—+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	+	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—	+		+—	++	—	—		—	—
3.	—+	++		+—	++	—	—		—	—
4.	—+	++		+—	+	—	—		—	—
5.	—	—+		+	+	—	—		—	—
	1:10					1:10				
1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—	—		—	—	—	—		—	—
3.	—	—		—	—	—	—		—	—
4.	—	—		—	—	—	—		—	—
5.	—	—		—	—	—	—		—	—
	Kontrollen					Kontrollen				
1.	+—	++	umgesetzt	+	++	+	++	umgesetzt	—+	+
2.	+—	++		+	++	+—	++		+—	+
3.	+—	++		++	++	+	++		+—	+
4.	+—	++		+	++	+	++		—	+
5.	+	++		+	++	+	++		—+	+—
6.	+—	+		·|·	·|·	+—	++	—+	+
						7. +—	++		—	—
						8. —+	+		+—	+
						9. +	++		—+	+
						10. +	+		—	—+

Protokoll 10.
Präparat Sp.H. 798. aeth. Verdünnungen in Olivenöl.

	Vers. 1882. Herz (Huhn-Embr. 9 Tage)					Vers. 1882a. Karzinom (Maus)				
	1.	2.		3.	4.	1.	2.		3.	4.
	Wachstumstag					Wachstumstag				
	Verdünnung 1:150					Verdünnung 1:150				
1.	+—	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	++	—	—+	ohne Zusatz umgesetzt	+—	++
2.	+	+		+	+	—+	++		+	+
3.	·|·	·|·		·|·	·|·	—+	+		—	+—
4.	+—	+—		+—	+	+—	+		·|·	·|·
5,	+	+		+	++	+—	++		—+	+—
6.	—+	+		+	+	+	+		+—	+—
	1:100					1:100				
1.	—	+—	ohne Zusatz umgesetzt	+—	+	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	+—	+		+	++	—+	+—		—	—
3.	—	—		—	—	—	—		—	—
4.	·|·	·|·		·|·	·|·	—	—		—	—
5.	—+	+—		+—	+	—	—		—	—
6.	+	+		+	++	—	—		—	—
	1:50					1:50				
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	+	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	+—	+		·|·	·|·	—	—		—	—
3.	+	++		+	++	—	—		—	—
4.	—	—+		+	+	—	—		—	—
5.	—+	+		+	+	—	—		—	—
6.	+	+		+	+	—	—		—	—
	1:25					1:25				
1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	+	+	—	—	ohne Zuzatz umgesetzt	—	—
2.	+	+		+	++	—	—		—	—
3.	+	++		+—	+	—	—		—	—
4.	+	+		+	+	—	—		—	—
5.	+	+		+	++	—	—+		—	—
6.	·|·	·|·		÷	÷	—	—		—	—
	1:10					1:10				
1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—
2.	—	—		—	—	—	—		—	—
3.	—	—		+—	+—	—	—		—	—
4.	—	—		—	—	—	—		—	—
5.	—	—		—	—	—	—		—	—
6.	—	·|·		·|·	·|·	—	—		·|·	·|·
	Ölkontrollen					Ölkontrollen				
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+—	+	—	+—	ohne Zusatz umgesetzt	+—	+
2.	+—	+		+	+	—+	+		—	—
3.	—	—+		+—	++	·|·	·|·		·|·	·|·
4.	+	++		+	++	—+	+		—+	+
5.	+	++		+	++	+	++		—+	++
6.	+	++		+	+	—+	—+		—+	+
	Kontrollen					Kontrollen				
1.	+	+	umgesetzt	+—	+	+	++	umgesetzt	+—	+
2.	+—	+		+	++	—+	+		—+	+
3.	+—	+		+	+	+	++		+	++
4.	+	++		+—	++	—+	++		—	—
5.	—+	++		+	+	+—	+		—	+—
6.	+	++		+—	++	+	++		—+	+

Protokoll 11.
Präparat 103.

Vers. 1820. Herz (Huhn-Embr.) 10 Tage				Vers. 1820a. Karzinom (Maus)				
	1.	2.	3.		1.	2.	3.
	Wachstumstag				Wachstumstag		
				Verdünnung 1:200			
				1.	++	+	+
				2.	++	+	++
				3.	—	—	—
				4.	+—	—	—
				5.	+	—	+—
				6.	++	—+	++
				1:150			
				1.	+	+	++
				2.	+	++	++
				3.	++	+	++
				4.	+—	+—	+
				5.	+	+—	+—
				6.	+—	·|·	·|·
				1:100			
				1.	+	+	+
				2.	+	+	+
				3.	+	+—	+
				4.	+—	+	+
				1:75			
				1.	—	+—	+
				2.	—	—	—
				3.	—	—	+
				4.	—	+—	+
				5.	—	—+	+
				1:50			
				1.	—	—	—
				2.	—	—	—
				3.	—	—	—
				4.	—	—	—
				5.	—	—	—
				1:25			
				1.	—	—	—
				2.	—	—	—
				3.	—	—	—
				4.	—	—	—
				5.	—	—	—
				1:10			
				1.	—	—	—
				2.	—	—	—
				3.	—	—	—
				4.	—	—	—
				5.	—	—	—
				Kontrollen			
				1.	++	+	++
				2.	++	++	++
				3.	++	+—	+
				4.	++	+—	+
				6.	++	++	++
				6.	++	++	++
				7.	++	+	++
				8.	+	+	++
				9.	++	+	++
				Verdünnung 1:50			
1.	+	+	++				
2.	+	+—	++				
3.	+	—+	+				
4.	+	—+	+				
5.	+—	+—	+				
1:25							
1.	+	+	+				
2.	+—	+	++				
3.	—+	—+	+				
4.	—+	+—	+				
5.	—+	+	+				
1:10							
1.	—	—	—				
2.	—	—	—				
3.	—	—	—				
4.	—	—	—				
5.	—	—	—				
Kontrollen							
1.	+	+	++				
2.	++	++	++				
3.	++	+	++				
4.	+	++	++				
5.	++	++	++				
6.	+—	++	++				
7.	++	+	++				

Protokoll 12.
Präparat Sp.H. 797 B. Kontr.

Vers. 1871. Milz (norm. Maus)			Vers. 1871a. Karzinom (Maus)		
	1.	2.		1.	2.
	Wachstumstag			Wachstumstag	
Verdünnung 1:150			Verdünnung 1:150		
1.	++	++	1.	++	++
2.	++	++	2.	—	—
3.	++	++	2.	++	++
4.	++	++	4	—	+
5.	++	++	5.	+	+
6.	++	++	6.	++	++
1:100			1:100		
1.	++	++	1.	—	—
2.	++	++	2.	—	—
3.	++	++	3.	++	++
4.	++	++	4.	+	+
5.	++	++	5.	++	++
6.	++	++	6.	—+	+
1:50			1:50		
1.	++	++	1.	+—	+—
2.	++	++	2.	+	+
3.	++	++	3.	—	—+
4.	++	++	4.	—+	++
5.	++	++	5.	+	+
6.	++	++	6.	—+	++
1:25			1:25		
1.	++	++	1.	++	++
2.	++	++	2.	—+	—+
3.	++	++	3.	—+	—+
4.	++	++	4.	+	++
5.	++	++	5.	—	+
6.	++	++	6.	—+	—+
1:10			1:10		
1.	++	++	1.	—	+
2.	+	+	2.	—	—
3.	+	++	3.	+	++
4.	++	++	4.	+	+
5.	+	++	5.	—+	—+
6.	+	+	6.	+	+
Kontrollen			Kontrollen		
1.	++	++	1.	—+	+
2.	++	++	2.	—	—
3.	++	++	3.	—+	++
4.	++	++	4.	—+	+
5.	++	++	5.	—	—+
6.	++	++	6.	—+	++
			7.	++	++
			8.	++	++
			9.	+	++
			10.	—+	·|·

Protokoll 13.
Präparat 102.

	Vers. 1753. Herz (Huhn-Embr. 10 Tage)					Vers. 1753a. Karzinom (Maus)		
	1.	3.		4.	5.		1.	2.
	Wachstumstag						Wachstumstag	
	Verdünnung 1:500						Verdünnung 1:500	
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	++	++	1.	+—	+—
2.	+	++		++	++	2.	+	+
3.	+	++		—	+	3.	++	++
4.	+	++		—+	++	4.	+	+
5.	+—	++		+—	++	5.	+	+
						6.	++	++
	1:250						1:250	
1.	+	++	ohne Zusatz umgesetzt	+—	++	1.	++	++
2.	+	++		·|·	·|·	2.	+	+
3.	+	++		+	++	3.	+	+
4.	+	++		+—	++	4.	+—	+—
5.	+	++		+	++	5.	+—	+
						6.	—+	—+
	1:100						1:100	
1.	+—	++	ohne Zusatz umgesetzt	+	++	1.	+	+
2.	+	+		+	++	2.	—+	—+
3.	—+	+		+—	++	3.	+	++
4.	+—	++		+	+	4.	—+	—+
5.	+	++		+—	++	5.	—+	—+
						6.	—+	++
	1:50						1:50	
1.	+—	++	ohne Zusatz umgesetzt	+—	+	1.	—	—+
2.	+	++		+	+	2.	—	—+
3.	+	++		+—	++	3.	+—	+
4.	+	++		+—	++	4.	—+	+
5.	+	++		+—	++	5	—	+
						6.	—+	+—
	1:10						1:10	
1.	—	—	ohne Zusatz umgesetzt	—	—	1.	—	—
2	—	—		—	—	2.	—	—
3.	—	—		—	—	3.	—	—
4.	—	—		—	—	4.	—	—
5.	—	—		—	—	5.	—	—
						6.	—	—
	Kontrollen						Kontrollen	
1.	+—	++	umgesetzt	+	++	1.	+	+
2.	+—	++		+—	++	2.	+	+
3.	+—	++		+—	++	3.	+	+
4.	+	++		++	++	4.	+	+
5.	+	++		+	++	5.	+—	+—
6.	+	++		+	+	6	+	+
7.	+	++		+	++	7.	+—	++
						8.	++	++
						9.	—+	++
						10.	—+	+—
						11.	+	+
						12.	+	++

Zusammenstellung der Ergebnisse der Versuche mit Zusatz von Brot- und Weizenkeimling-Präparaten zu Gewebekulturen von Normal- und Tumorgewebe.

	Präparat	Ausgangsmaterial	Herstellung	Durchschnittliches Verhältnis der Wirkung auf Normal-Gewebe zu der auf Tumor-Gewebe
Brot mit Keimlingen	„Mannasan“ I	Keimlingbrot Laubenheimer	malzextraktartig, dickflüssig; Lbh.	5 bis 10fach
	„Mannasan“ II	Keimlingbrot Laubenheimer	wie I.	10fach
	101, I	Keimlingbrot Laubenheimer	dickflüssig; H.A. (nach Vorschrift Laubenheimers)	5fach
	101, II	Keimlingbrot Laubenheimer	dünnflüssig; H.A. (nach Vorschrift Laubenheimers)	1 bis 2fach
	Sp.H. 797 B .	Keimlingbrot Laubenheimer	Auszug eingeengt, pulverisiert, Sp.H.	2 bis 3fach
Keimlinge allein	103	reine Weizenkeimlinge, nicht gebacken	dickflüssig; H.A.	3 bis 4fach
	104, a	reine Weizenkeimlinge, gebacken	dünnflüssig; H.A.	1 bis 2fach
	104, b	reine Weizenkeimlinge, gebacken	dünnflüssig; H.A.	3fach
	104, c	reine Weizenkeimlinge, gebacken	dünnflüssig; H.A.	2 bis 3fach
	Sp.H. 798 . .	reine Weizenkeimlinge, Lbh.	wäßriger Auszug, eingeengt, pulverisiert; Sp.H.	4 bis 5fach
	Sp.H. 798 . . aeth.	reine Weizenkeimlinge, Lbh.	Aetherauszug „Oel“; Sp.H.	5 bis 6fach
Brot ohne Keimlinge	Sp.H. 797 B.Ko.	Brot Lbh. ohne Keimlinge, „Kontrolle“	Auszug eingeengt, pulverisiert; Sp.H.	Dos. tol.: 1,5fach; Dos. let. nicht erreicht
	102	käufl. Weizenschrotbrot ohne Keimlinge	dickflüssig; H.A.	1 bis 2fach

Lbh. = Herstellung: Laubenheimer.
Sp.H. = „ Speyer-Haus.
H.A. = „ Hirsch-Apotheke.

Aus dem Staatlichen Institut für experimentelle Therapie und dem Chemotherapeutischen Forschungsinstitut „Georg-Speyer-Haus“ in Frankfurt a. M. und der Versuchstierzüchtung der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Zoologischen Institut der Universität in Göttingen.

II.

Der Einfluß des Genotyps und der Einfluß äußerer Faktoren auf die Tuberkuloseresistenz beim Meerschweinchen.

Von

Emil Küster (Frankfurt a. M.) und **Friedr. Kröning** (Göttingen).

Mit 8 Abbildungen im Text.

Einleitung.

Im Herbst 1929 stellte der damalige Direktor des Staatsinstituts für experimentelle Therapie und des Georg-Speyer-Hauses, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kolle, der Tuberkuloseabteilung des Georg-Speyer-Hauses die Aufgabe, gemeinsam mit dem Zoologischen Institut der Universität Göttingen Versuche über die Resistenzverschiedenheiten und Resistenzveränderungen reingezüchteter Meerschweinchenstämme gegen Tuberkelbazilleninfektion durchzuführen.

Ueberblickt man die Einflüsse, die auf Verlauf und Ausgang einer Tuberkuloseinfektion bei Menschen und Tieren von Einfluß sein sollen, so werden Art und Rasse, Milieu (= Lebensführung), Alter, Geschlecht, Alter der Eltern, Geburtenfolge, Stärke der Infektion betr. Virulenz und Menge der infizierenden Keime, Eingangspforten und Zahl der Infektionen genannt. Man kann mit Doerr zusammenfassend auch von erblicher Konstitution, veränderlicher Individual-Disposition und -Exposition sprechen.

Unter den Genannten treten von jeher, schon auf Hippokrates zurückgehend, die konstitutionellen erblichen Belange in den Vordergrund, und sind es mehr oder weniger bis heute geblieben. Schon lange vor Entdeckung des Tuberkelbazillus als alleinigem Erreger der Tuberkulose oder überhaupt vor Entwicklung des bakteriellen Infektionsbegriffes galt die Tuberkulose als „ansteckende und Konstitutionskrankheit“.

Auch ohne Statistik erachtete der Arzt aus seiner Praxis nach den Beobachtungen an 2—3 Generationen, die er erlebte, die Tuberkulose für eine zwar ansteckende, dabei aber, allgemein ausgedrückt, „erbgebundene

Krankheit“. In denselben Familien trat häufig und ebenso bei ihren Nachkommen immer wieder Tuberkulose auf; die Therapie, besonders bezüglich Beeinflussung der Lebensführung, konnte die Krankheit hinziehen, aber fast niemals heilen. Gesunde Personen, die in engere Gemeinschaft mit tuberkulösen Familien kamen, konnten sich anstecken und tuberkulös werden. In anderen nicht erblich belasteten Familien trat wohl auch gelegentlich Tuberkulose auf, aber sie zeigte meist einen milden Verlauf und heilte häufig klinisch aus. Bei Leichenöffnungen wurden dazu noch oftmals kleine tuberkulöse Herde gefunden bei Personen, die während des Lebens niemals Zeichen von Tuberkulose geboten hatten: also große Empfänglichkeit für Tuberkulose, aber ein auffallender Abstand zwischen Ansteckung, Erkrankung und Verlauf in den verschiedenen Familien.

Die Entdeckung des Tuberkuloseerregers durch Robert Koch überzeugte die Aerzte zwar von der letzten Ursache dieses Krankheitsgeschehens, so wie stets der Funke unumgänglich nötig ist, um brennbare Stoffe zu entflammen, aber der leicht entzündliche Stoff = der empfängliche Körper, mußte vorhanden sein.

Anders ist die Ansicht der praktischen Aerzte auch später nicht geworden, nur daß sie gegenüber der offiziell immer mehr vertretenen Infektionstheorie weniger gern mit ihrer Ueberzeugung herausrückten, um nicht rückständig zu wirken.

In den Kreisen der berufenen Tuberkuloseforscher — es soll hiermit nur eine Gebietsbegrenzung, nicht ein Werturteil ausgesprochen sein — trat mit der Entdeckung des Erregers die bakterielle Infektion für die Klinik und Epidemiologie der Tuberkulose in den Vordergrund und führte zusammen mit serologischen und pathologisch-histologischen Forschungen zu unseren heutigen wissenschaftlichen Grundbegriffen im tuberkulösen Geschehen. Infektionsweg: Inhalation, Schmier-, Nahrungsansteckung, Primäraffekt, Ausbreitung, latente Infektion, jugendliche-, Spät-Infektion, einmalige und wiederholte oder dauernde Keimaufnahme, Infektionsimmunität, echte Immunität, Tuberkulinreaktion, Allergie, Komplementbindungsreaktion usw.: wertvollste Grundbegriffe, die heute aus unserem Wissen um die Tuberkulose nicht mehr wegzudenken sind. Gleichwohl, sie waren überwiegend einseitig gerichtet, gingen aus von dem Tuberkuloseerreger und berücksichtigten zu wenig den Gegner im Kampf: den gesunden Menschen bzw. das gesunde Tier. Erst in den letzten Jahrzehnten trat eine Umwälzung ein, denn in jedem Kampf muß entweder ein voller Erfolg erzielt werden oder die Welle der Begeisterung muß sich abflachen und anderem Platz machen: der Kampf gegen die Tuberkulose auf bakteriologisch-serologischer Plattform befriedigte nicht, weder beim Menschen, ja nicht einmal in der Tiermedizin, die mit wesentlich heroischeren Mitteln vergeblich vorging. Dazu kam ein Aufblühen der Konstitutionsforschung, der Erbbiologie auf den verschiedensten Krankheitsgebieten, die Abkehr von einer überwiegend materialistischen Auffassung des Lebens, epidemio-

logische und statistische Forschungen, Geohygiene u. a. m.: die Tuberkulose wird zu einer Konstitutionskrankheit, deren Individualdisposition den Umwelteinflüssen in weitem Umfang zugänglich ist; ihre Entstehung ist an das Eindringen des Tuberkulosebazillus geknüpft. Während lange Jahre das Studium der Infektionswege im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses stand — konnte man doch hoffen, diese Wege zu verlegen oder den Tuberkelbazillus auf seinem Wege zu vernichten — und zur Erkenntnis und heute wohl abgeschlossenen Bewertung der Inhalationsinfektion, Fütterungsinfektion und Schmierinfektion führte, scheint sich heute auch schon eine experimentell gestützte Ansicht über die Infektionsdosis herauszubilden (massive Infektion, Minimalinfektion; z. B. Br. Lange, R. Doerr, Gold, Lauda und Fust). Die Exposition wird neben Konstitution und Disposition zu einer Hauptfrage im Tuberkulosegeschehen.

I. Das Tier- und das Infektionsmaterial.

Bei unseren Versuchen war die Hauptfragestellung: Ist die Widerstandsfähigkeit von Meerschweinchen gegen eine einmalige, künstlich gesetzte Tuberkuloseinfektion, gemessen an der Ueberlebenszeit, bei verschiedenem Erbgut, d. h. bei verschiedener Erbkonstitution, verschieden?

An Tiermaterial stand zur Verfügung eine Reihe von seit über 10 Jahren mit Ausnahme einiger Rückkreuzungen und Halbgeschwisterpaarungen innerhalb der Generationsfolgen in Bruder—Schwester-Inzucht gezogener Inzuchtstämme (s. Kröning, 1934a). Eine derartig betriebene Inzucht ist das wirkungsvollste Mittel, um nach einer großen Folge von Inzuchtgenerationen bei bisexueller Fortpflanzung in allen Erbfaktoren homozygotes Material zu erhalten. Nimmt doch der Prozentsatz derjenigen Erbfaktoren, in denen die Tiere heterozygot sind, mit jeder Bruder—Schwester-Generation um 19,1 Proz. ab (Wright, 1933). Als Folge der zunehmenden Erbgleichheit werden die Tiere im Laufe der Generationen im Phänotyp ähnlicher. Immerhin kommt es gar nicht selten vor, daß noch nach zehn und mehr Inzuchtgenerationen rezessive Erbfaktoren herausspalten, so daß einzelne, dem Inzuchtstamm eigentlich fremde Phänotypen auftreten. Entsprechend der Aufgabe, ob einzelne Gene, die sichtbare Merkmale determinieren, die Tuberkuloseresistenz mitbeeinflussen, bemühten wir uns von Beginn der Versuche an, solche Tiere mit dem Inzuchtstamm fremden Phänotyp innerhalb des Inzuchtstammes weiterzuzüchten, um sie mit den anderen Mitgliedern des Stammes vergleichen zu können. Andererseits wurden aus verschiedenen Stämmen Tiere, die sich in einem Merkmal und dem ihm zugrunde liegenden Gen, wie dem Albinofaktor oder seinen Allelen, gleichen, zu „Sippen" zusammengestellt. Diese wurden nach einigen, meist 3—5, Inzuchtgenerationen geprüft.

Wenn diese Sippen in einen Versuch genommen wurden, wurden gleichzeitig mit ihnen bestimmte, genügend lang gezogene Inzuchtstämme mitgeprüft, deren Resistenz aus anderen Versuchen bekannt war.

Alle Tiere wurden in den Stallanlagen der Versuchstierzüchtung der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Zoologischen Institut in Göttingen gezogen und bis zum Infektionsversuch gehalten. Sie wurden hier unter völlig gleichen Bedingungen, soweit sich solche überhaupt bei Säugetieren verwirklichen lassen, gehalten. Umweltseinflüsse waren also durch gleiche Unterbringung, Fütterung und Wartung der Tiere bei der Zucht und während des Versuches praktisch gleichgestaltet und damit ohne wesentliche Bedeutung für den Ausfall der Versuche. Es war also auch der Einfluß auf die Disposition gleichartig.

Es blieb die Infektion. Hier ist der Infektionsweg leicht gleichartig zu gestalten, sehr schwierig dagegen Menge und Virulenz des Erregers. Tuberkelbazillen lassen sich bei größerem Mengenbedarf praktisch unmöglich in eine Suspension von einzeln suspendierten in ihrer Virulenz nicht beeinträchtigten Bakterien bringen. In natürlicher Kultur kleben Tuberkulosebakterien regellos in zähen Häufchen zusammen. Man sucht sie durch Zerreiben, Schütteln mit Glasperlen und durch kurzes Zentrifugieren (zur Sedimentation verbliebener Häufchen) gleichmäßig zu gestalten: ein mikroskopischer Ausstrich überzeugt von der Unzulänglichkeit dieser Bemühungen. Wir konnten sichere Einzelemulsionen zwar dadurch erzielen, daß wir die Kulturernte von Hohnröhrchen mit Aether und Perlen schüttelten, dann mit Milchsäure versetzten, den Aether im Vakuum entfernten und darauf die Milchsäure durch Zugabe von Alkali auf unwirksames pH abstumpften: aber es gelang weder kulturell noch im Tierversuch, eine Gleichmäßigkeit von Wachstumsfähigkeit oder Virulenz der so erhaltenen Suspension nachzuweisen.

Wie wirkt sich zunächst die Virulenz der Bakterien bei der Impfung aus. Sprechen wir bei TB. von der gleichbleibenden Virulenz eines Stammes, so verstehen wir darunter, daß eine gleich alte, gleiche Bakteriengewichtsmenge (der gleichartigen Kulturmethode), die aber fast stets noch aus vielen Millionen Einzelkeimen besteht, Meerschweinchen in ungefähr gleicher Zeit z. B. 6 Wochen unter den ausgeprägten Erscheinungen von Tuberkulose verenden läßt.

Nach Doerrs Ausführung sollen bei Minimalinfektionen, die beim hochempfänglichen Meerschweinchen zu einer chronischen, gutartigen, ja lokalisierten Tuberkulose führen, der Typ (ob bovinus oder humanus) und die Virulenz des Stammes belanglos sein. Für unsere Versuche kamen Minimalinfektionen nicht in Betracht, da wir mit in absehbarer Zeit tödlichen Infektionen experimentieren mußten.

Bei den meisten bisher veröffentlichten Infektionsversuchen stand die Keimmenge bzw. das Kulturgewicht, welches injiziert wurde, überwiegend im Vordergrund. 1 mg Tb.-Kulturmasse entspricht 1—2 Milliarden Bakterien. Man injiziert bis etwa herunter zu 0,001 mg = 1—2 Millionen Bazillen. Ueber die Vermehrungsgeschwindigkeit der Tuberkelbazillen ist wenig bekannt. Impft man auf feste Nährböden in dünner Aussaat, so

entstehen in ungefähr der gleichen Zeit einzelne starke Kolonien, während bei dichter Aussaat in gleicher Zeit ein ausgebreiteter, mehr flacher Belag entsteht, die Gewichtsausbeute ist im letzten Fall größer. Impft man in Oberflächenkultur auf flüssigen Nährboden, so ist zunächst die Oberflächenbewachsung von der Peripheriegröße des ausgepflanzten Stückes abhängig; je mehr aber das Wachstum fortschreitet, desto mehr verwischen sich die Unterschiede, und alle Impfungen erreichen ungefähr in gleicher Zeit und bei annähernd gleicher Gesamtausbeute den Rand des Kulturgefäßes.

Die Verdoppelung eines Keimes bei unseren üblichen rasch wachsenden Keimen erfolgt in $\sim {}^3/_4$ Stunden; impfte man bei diffus wachsenden Keimen einen flüssigen Nährboden, so erreichte man die maximale Keimdichte (Trübung) etwa in 24 Stunden und weitgehend unabhängig von der Anzahl der eingebrachten Keime, was aus der Vermehrungsgeschwindigkeit nach mathematischen Ueberlegungen leicht zu verstehen ist.

Die Vermehrung der Tuberkelbazillen ist etwa 20fach langsamer als die normalwüchsiger Keime bei Beurteilung des makroskopischen Wachstums auf festen Nährmedien, also etwa eine Verdoppelung in 15 bis 20 Std. Würde der infizierte Organismus widerstandslos eine Vermehrung der Keime zulassen, so würde durch 0,001 mg in etwa 14 Tagen das gleiche Infektionsmaximum gesetzt wie durch 1 mg sofort nach der Impfung. Diese Ueberlegung ergibt, daß die Impfdosis allein nur dann von wesentlichem Einfluß sein kann, wenn man einen sehr großen Abstand der Dosen wählt und bei den kleinen möglichst bis an die Dosis let. minima herangeht. Ueblicherweise hält man sich bei Impfungen an Dosen, welche die wirksame Dosis weit übersteigen.

Es fand sich bei einer Gruppe von 108 Tieren, die im Gewicht von 300—400 g aus dem Handel bezogen und in Abteilungen von etwa 10 Tieren je Monat mit 0,5 mg gleichalter Serumkulturen desselben Stammes Nr. 249 geimpft wurden, eine mittlere Ueberlebenszeit von 39 Tagen und überraschend gleichmäßige Verteilung mit längerer und kürzerer Lebenszeit bis herab zu 24 und hinauf zu 78 Tagen.

Eine ähnliche Gruppe von 65 Tieren zeigte bei 0,5 mg subkutaner Impfung eines Tb.-Stammes (Hum. 16) nach zweimaliger Meerschweinchenpassage eine mittlere Ueberlebenszeit von 45 Tagen und nach 4 Meerschweinchenpassagen bei 31 Tieren von 34 Tagen. Verteilung wiederum recht gleichmäßig. Also wohl ein Einfluß der Virulenzzunahme bzw. der Anpassung an den Meerschweinchenorganismus. Ein anderer Stamm, frisch aus dem Menschen gezüchtet, tötete subkutan mit 0,5 mg 20 Meerschweinchen auch in durchschnittlich 30 Tagen. Stamm Hum. 16 zweite Meerschweinchenpassage tötete iv. zu 0,1 mg verimpft, 42 Meerschweinchen in durchschnittlich 27 Tagen.

Demnach ist bei mittlerer Dosierung ein Einfluß von Stamm, Virulenz und Infektionsweg nicht zu verkennen. Bei dem gleichen Stamm ohne

eingeschobene Tierpassage, in etwa gleichem Alter auf gleichem Nährboden gezüchtet, bei gleicher mittlerer Dosierung und gleichem Infektionsweg kann man bei nicht zu kleinen Gruppen eine ziemlich gleiche mittlere Ueberlebenszeit erwarten.

Zur Infektion diente bei allen Tieren des Hauptversuchs der humane Tuberkelbazillenstamm Nr. 16, der schon mehrere Jahrzehnte in dem Staatsinstitut in Reinkultur ohne Tierpassagen auf Serumnährböden fortgezüchtet wurde und seit langen Jahren eine gleichmäßige Meerschweinchenvirulenz aufwies. Der Stamm wurde durchschnittlich 4wöchentlich überimpft. 12—14tägige Kulturen lieferten das Impfmaterial.

Im ganzen wurden 14 Versuchsreihen an insgesamt 2025 Versuchsmeerschweinchen durchgeführt. Die Ueberlegung, daß vielleicht ein möglichst naturgemäßer Infektionsweg bei der Infektion von Meerschweinchen mit Tuberkelbazillen am frühesten und eindeutigsten Ausschläge über Resistenzverschiedenheiten der Impftiere liefern könnte, war die Veranlassung, in den ersten fünf Versuchsreihen etwa ein Drittel der Versuchstiere subkutan an der linken Brustseite mit möglichst homogenisierter Tuberkelbazillenemulsion zu impfen, die restlichen zwei Drittel der Versuchsgruppe mit etwa der gleichen absoluten Gewichtsmenge Tuberkelbazillen durch Tröpfcheninhalation zu infizieren.

Bei der subkutanen Impfung erhielt jedes Tier bei der I.—III. Versuchsserie 0,01 mg in 0,5 ccm Kochsalzlösung. Bei der Inhalation wurde die 10fache Menge der Tuberkelbazillen, also 0,1 mg pro Tier in der 10fachen Menge Suspensionsflüssigkeit, also 5 ccm pro Tier, innerhalb einer halben Stunde versprayt und darauf die Inhalation unterbrochen.

Die Tuberkelbazillensuspension wurde durch Anreiben der Kulturmasse in der Reibschale und nachfolgendem 2 Stunden langem Schütteln mit Glasperlen und kurzem Abzentrifugieren gröberer Partikel gewonnen. In Versuch IV und V wurde die subkutane Impfdosis auf 0,25 mg, in Versuch VI—XIV auf 0,5 mg erhöht. Die Inhalationsdosis bei Versuch IV und V wurde nicht erhöht.

Die Inhalation bot, wie üblich, gewisse Schwierigkeiten, da einmal die Infektion der dabei tätigen Menschen mit Sicherheit verhütet und andererseits eine möglichst gleichmäßige Infektion der Versuchstiere gesichert sein sollte. Der ersten Anforderung wurden wir dadurch gerecht, daß wir die ganze Inhalation in einem geschlossenen Glasraum, wie er für Züchtung keimfreier Ziegen (Abderhalden, Handb. d. biol. Arbeitsmethod. 1924) beschrieben ist, durchführten. Der Innenraum dieser Apparatur wurde vor jedem Versuch mit Formalin desinfiziert. Dann wurde ein Inhalations-Spray-Apparat mit elektrischer Heizung des Dampfkessels in einer solchen Entfernung von dem einzustellenden Tierkäfig aufgestellt, daß der Tröpfchenstrom möglichst gleichmäßig alle Inhalationsöffnungen des Tierbehälters deckte. Der Inhalations-Tierbehälter (siehe Abb. 1 und 2) war besonders konstruiert, um einmal die gleichmäßige Inhalation aller Versuchstiere

sicherzustellen und andererseits eine Verschleppung der virulenten Tuberkelbazillen nach Beendigung des Versuches zu vermeiden.

Jedes Versuchsmeerschweinchen wurde zum Inhalieren zunächst in einen Sublimat-befeuchteten Leinwandsack eingesetzt. Dieser Leinwandsack trägt an seiner vorderen Seite eingenäht einen konischen Gummiring von etwa 2½ cm Breite, der über dem Kopf des Meerschweinchens so aufgezogen werden kann, daß gerade die Nase in der vorderen kleineren Oeffnung des Gummikonus fest und frei liegt. Der Sack wird so eingeschlagen und zugebunden, daß das Tier sich nicht regen kann und gezwungen ist, während der ganzen Zeit durch die Oeffnung des Gummiringes zu atmen. Tiersack und Gummiring tragen weiterhin 2 breite Bänder, mit denen es möglich ist, den Gummiring mit dem darin befindlichen Kopf

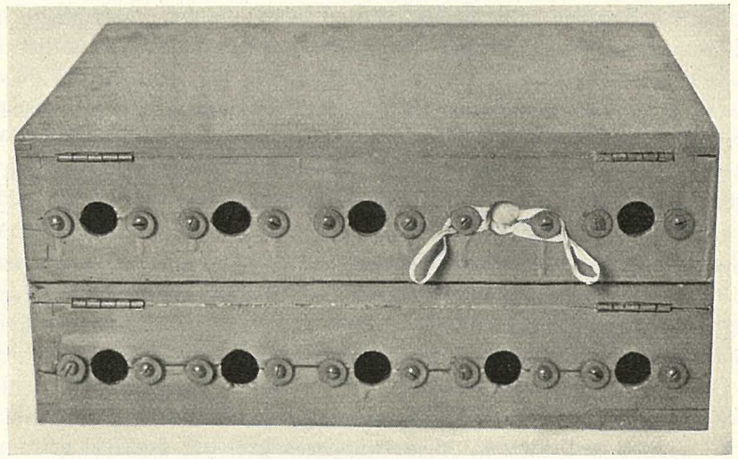

Abb. 1. Geschlossener Inhalationstierkäfig. In der einen Inhalationsöffnung ist die festgelegte Schnauze des Meerschweinchens sichtbar.

des Versuchstieres so fest in eine konische Oeffnung der Inhalationskiste hineinzuziehen, daß bei geschlossener Inhalationskiste ein Eindringen von Tuberkelbazillen-führenden Tröpfchen in das Innere der Kiste sehr unwahrscheinlich gemacht ist. Das Tier kann ohne Schwierigkeiten und muß, solange die Versprayung dauert, dauernd den Spraystrom einatmen. Was nicht eingeatmet wird, schlägt sich auf die äußere Wand der Inhalationskiste und auf den Innenwänden des Versuchsraumes nieder. Die Atmungsluftventilation des keimfreien Raumes ist während des Versuchs ausgeschaltet, da bei ½stündiger Inhalationsdauer und 15 Versuchstieren das Luftvolumen des Apparates für die Atmung der Tiere vollkommen ausreicht.

Sobald die Inhalation beendet, d. h. die bereitgestellte Suspension in der vorgesehenen Weise versprayt war, wurde die Ventilation des Versuchsapparates eingeschaltet und ein kräftiger Luftstrom bei entsprechen-

der Verteilung durch den Raum durchgesaugt und fein verteilt durch eine Desinfektionslösung ins Freie ausgestoßen. Durch den starken Luftwechsel bei eingeschalteter Ventilation konnten wir damit rechnen, daß innerhalb ½ Stunde in dem Versuchsraum Tuberkelbazillen-führende Tröpfchen nicht mehr vorhanden waren.

Nun wurde, ohne die Saugventilation zu unterbrechen, die Eingangstür des Versuchsraums geöffnet und — von außen gut erreichbar — stand die Inhalationskiste zum Herausnehmen bereit. Allerdings mußten wir nun damit rechnen, daß die Innenwand der geöffneten Tür, die Wände des Versuchsraumes und ebenso die Inhalationskiste an ihrer Außenseite mit

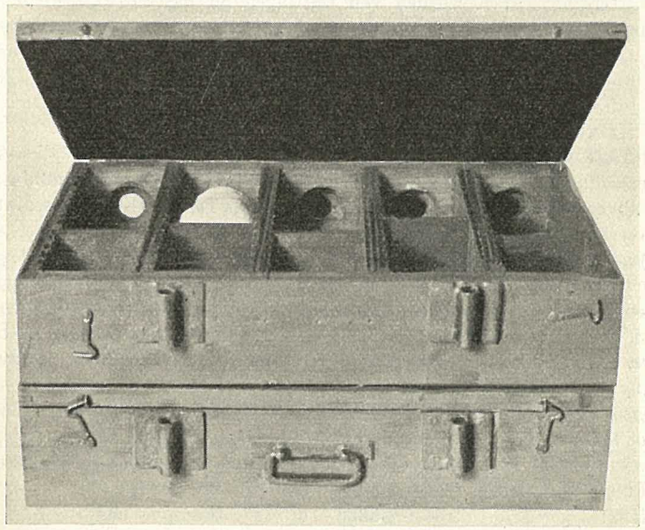

Abb. 2. Geöffneter Inhalationstierkäfig. Das festgelegte Meerschweinchen in dem sublimatgetränkten Leinwandsack. Die Querscheidewände sind nach Bedarf einschiebbar.

Feuchtigkeit, welche virulente Tuberkelbazillen in reichlicher Menge enthielt, bedeckt waren. Um uns gegen diese zu schützen, wurde der Kopf des Experimentators mit einer Sublimat-befeuchteten Haube bedeckt, die Arme mit befeuchteten langen Handschuhen, der Körper mit einem Operationsmantel bekleidet, und nun die erreichbaren Stellen des Versuchsinnenraums mit Sublimatlösung abgewaschen, ebenso die Inhalationskiste. Erst nachdem die Abwaschung gründlich durchgeführt, wurde die Inhalationskiste herausgenommen. Beim Oeffnen des Kistendeckels zeigte es sich, daß keine Flüssigkeit ins Innere eingedrungen war, gleichwohl wurden die Schließränder nochmals mit Sublimatlösung abgewischt. Nun wurden die Meerschweinchen aus ihren Sublimatbeuteln herausgenommen, das Fell, insbesondere der Kopf, erwies sich als trocken, hatte also bei der Inhalation nichts abbekommen, doch wurde die Schnauze vorsichtshalber nach der

Herausnahme noch mit Sublimatlösung abgerieben. Bei weitem die meisten Versuchstiere vertrugen die Inhalation mechanisch sehr gut, zeigten später auch eine ziemlich gleichmäßige spärliche Herdbildung in den Lungen (auf die noch zurückzukommen sein wird) und keine Tuberkelbazillen-infektion der oberen Luftwege. Wenige Tiere wurden nach der Inhalation tot gefunden, offenbar weil sie zu fest in den Inhalationssack eingelegt waren und die Atmung behindert war.

Unter diesen Umständen war die Inhalationsinfektion, wie das Ergebnis zeigte, weitgehend gleichmäßig und die Gleichheit der Impfinfektion so gesichert, wie dies überhaupt praktisch möglich ist.

Die Meerschweinchen wurden von Göttingen an das Staatliche Institut für experimentelle Therapie bzw. an das Chemotherapeutische Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus in Frankfurt/Main gesandt, im allgemeinen kurz vor der Infektion. Die Versuche wurden durchgeführt in den Jahren 1930—1934.

Die Infektionen fanden also in Frankfurt statt. Dort wurden auch alle Daten über den Krankheitsverlauf gewonnen.

Alle Tiere wurden vor Beginn des Versuchs gewogen, unter möglichst gleichen Fütterungsbedingungen gehalten, die Gewichte regelmäßig festgestellt und das spontane Verenden abgewartet. Die Sektion erfolgte möglichst am Tage des Eingehens, die Spezifität der Organveränderung wurde makroskopisch und mikroskopisch (durch Tuberkelbazillennachweis) gesichert, die Ausdehnung der Tuberkulose makroskopisch festgelegt, das Gewicht von Milz, Leber, Lunge, Herz einzeln bestimmt. Bei verendeten, aber verspätet gefundenen Tieren und bei solchen, die nach dem Tode von den Ueberlebenden oder von Ratten angefressen waren, fielen gelegentlich einige der eben genannten Daten aus.

Tiere, die vor Ablauf von 20 Tagen nach der Infektion starben, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Ebenso wurden diejenigen Tiere nicht als an Tuberkulose verstorben gewertet, die nicht einen höheren Grad von Veränderungen an Lunge, Leber und Milz aufwiesen. Nach dem Tode wurden die Befunde an diesen Organen nach folgenden Gradskalen eingeteilt:

Lunge und Leber: frei — mäßig — deutlich bis stark.
Milz: frei — mäßig — diffus — fleckig — nekrotisch.

Für die statistische Bearbeitung wurde folgende Klasseneinteilung gewählt:

Befunde von	Klassen			
	1	2	3	4
Lunge und Leber .	mäßig	deutlich bis stark		
Milz	mäßig	diffus	fleckig	nekrotisch

Es wurden nur solche Meerschweinchen als an Tuberkulose eingegangen angesehen, bei denen wenigstens ein Organ eine Veränderung nach Klasse 2 oder alle drei Organe Veränderungen nach Klasse 1 zeigten.

Bei den Versuchen übernahm das Zoologische Institut Göttingen (Kröning) die Reinzüchtung und Gruppenzusammenstellung der Meerschweinchenstämme, sowie die statistische Auswertung der Ergebnisse, während die Frankfurter Institute (Küster) die Versuchstiere mit Tuberkulosebazillen infizierten, die Wartung und Beobachtung der Tiere durchführten und genaue Sektionsbefunde nebst Organgewichten aufstellten[1]).

1) Bei der statistischen Bearbeitung in Göttingen leistete die technische Assistentin Fräulein Gisela Bingmann wertvolle Dienste. Für ihre große Hilfe sei ihr auch an dieser Stelle herzlich gedankt.

II. Auswertung der Versuchsreihen 6—13.

Ueberlebenszeit und Versuchsnummer.

Es konnte nicht in jedem Versuch immer wieder ein Inzuchtstamm oder mehrere Inzuchtstämme geprüft werden. Jedoch wurden in den späteren Versuchen stets Tiere aus einem oder mehreren Inzuchtstämmen nach Frankfurt gesandt, von denen aus den ersten Versuchsreihen die Resistenz bekannt war. Die verschiedene Dauer der Ueberlebenszeit ließ sich so relativ beurteilen. Die mehrmalige Prüfung der gleichen Inzuchtstämme zeigte eindeutig, daß die mittlere Ueberlebenszeit der Tiere nach verschiedenen Infektionen mit ein und derselben Dosis und Technik nicht immer die gleiche war. Es traten vielmehr teilweise ganz erhebliche Unterschiede auf.

Selbst wenn man die Verschiedenheiten des Tiermaterials in den einzelnen Versuchen berücksichtigt, so war jeder Versuch durch eine mittlere Ueberlebenszeit gekennzeichnet. Für die aufeinanderfolgenden Versuche ergibt sich unter Zugrundelegung dieser mittleren Ueberlebenszeit eine bestimmte Ordnung (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Ordnung der Versuche nach ansteigenden mittleren Ueberlebenszeiten.

Es sind nur Tiere im Gewicht von 300—600 g berücksichtigt. In den einzelnen Versuchen sind alle Tiere, unbeschadet ihrer Herkunft aus verschiedenen Inzuchtstämmen und Sippen, gewertet.

Versuchs-nummer	Versuchs-jahr	Versuchs-monat	Mittlere Ueberlebenszeit in Tagen	Differenzen	$\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}}$
9	1932	2—5	45,3 ± 1,51		
				12,3 ± 2,40	5,13
8	1931/32	10—1	57,6 ± 1,86		
				5,2 ± 2,68	1,94
7	1931	7—12	62,8 ± 1,91		
				3,3 ± 2,52	1,31
6	1931	1—6	66,1 ± 1,65		
				5,7 ± 2,42	2,35
10	1932	6—10	71,8 ± 1,73		
				9,6 ± 2,34	4,10
11	1932/33	9—1	81,4 ± 1,58		
				22,0 ± 6,12	3,60
12	1933	3—9	103,4 ± 5,91		
				18,0 ± 6,64	2,71
13	1933/34	6—3	121,4 ± 3,03		

Von Versuch 6 über die Versuche 7 und 8 bis Versuch 9 wird die mittlere Ueberlebenszeit stetig kürzer. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Differenzen zwischen der Ueberlebenszeit von Versuch 6 und 7, sowie von Versuch 7 und 8 weniger als das 2fache des mittleren Fehlers der Differenz betragen, also nicht statistisch gesichert sind. Versuch 10 zeigt eine mittlere Ueberlebenszeit, die höher ist als bei Versuch 6; es hat mithin ein erheblicher Sprung von einer verhältnismäßig kurzen zu einer verhältnismäßig langen Lebensdauer von Versuch 9 zu Versuch 10 stattgefunden. In den weiteren Versuchen 11, 12 und 13 wird die mittlere Ueberlebenszeit stetig länger.

Auf keinen Fall ist die Verschiedenheit der mittleren Ueberlebenszeit in den Versuchen ausschließlich oder auch nur teilweise auf genotypische Verschiedenheiten des Tiermaterials selbst zu beziehen. Das zeigen ein-

deutig die verschiedenen weitgehend erbgleichen (= erbähnlichen) Inzuchtstämme, die mehrmals geprüft wurden. Es wurde beispielsweise der Inzuchtstamm XVIII viermal geprüft, und zwar in den Versuchen 7, 8, 11 und 13 (Tabelle 2). Der im Gesamtmaterial gefundene nicht statistisch gesicherte Unterschied zwischen den Versuchen 7 und 8 tritt auch hier wieder in Erscheinung. Dabei ist aber wie im Gesamtmaterial die mittlere Ueberlebenszeit in Versuch 8 etwas kleiner als in Versuch 7. Statistisch gesichert ist dann der Unterschied in der mittleren Ueberlebenszeit dieses Stammes in den genannten Versuchen gegen Versuch 11 und von diesem gegen Versuch 13, beidemal im Sinne einer Verlängerung. Die übrigen Inzuchtstämme verhalten sich gleichartig, mindestens dann, wenn man das Alter der Tiere und ihr Gewicht bei Beginn des Versuches berücksichtigt (s. u.).

Tabelle 2.

Ueberlebenszeit des Inzuchtstammes XVIII in vier verschiedenen Versuchen.

Es sind nur die Ueberlebenszeiten der Tiere von 300—600 g ausgewertet.

Versuchsnummer	Ueberlebenszeit in Tagen	Differenzen	$\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}}$
7	60,7 ± 3,0		
		6,1 ± 3,5	1,7
8	54,6 ± 1,7		
		38,8 ± 2,8	13,8
11	93,4 ± 2,2		
		45,6 ± 8,7	5,2
13	139,0 ± 8,4		

Irgendeine Beziehung von mittlerer Ueberlebenszeit eines Versuches und der Jahreszeit, in der er ausgeführt wurde, ist nicht feststellbar (s. Tabelle 1). Die offenbar nicht regellose Verschiedenheit in der mittleren Ueberlebenszeit der verschiedenen Versuche auf irgendeinen anderen bekannten Faktor zu beziehen, stößt auf nicht behebbare Schwierigkeiten, sie ist jedoch offenbar nicht auf das Tiermaterial zu beziehen. Sie könnte immerhin in unbekannten peristatistischen Bedingungen, die die Meerschweinchen selbst beeinflussen, zu suchen sein. Dann ist aber das regelmäßige Kürzerwerden von Versuch 6 zu Versuch 9 und regelmäßige Längerwerden der mittleren Ueberlebenszeit von Versuch 10 zu Versuch 13 schwer verständlich. Es dürfte daher wahrscheinlich sein, daß die Unterschiede auf Besonderheiten bei der Infektion oder Besonderheiten im Verhalten des Infektionsmaterials beruhen.

Die Beziehungen vom Anfangsgewicht bei Vornahme der Infektion zum Endgewicht beim Tode der Tiere.

Alle Meerschweinchen, die bei Versuchsbeginn ein Anfangsgewicht von weniger als 300 g hatten, nahmen während der Dauer der Erkrankung an Gewicht zu; alle Tiere, die ein Anfangsgewicht von mehr als 400 g hatten, nahmen ab. Bei einem Anfangsgewicht von 300—400 g bleibt das Gewicht konstant, hier liegt mithin ein Wendepunkt für Gewichtszunahme bzw. Gewichtsabnahme (Abb. 1 und 2).

Die Gewichtsveränderung ist unabhängig von der mittleren Ueberlebenszeit des betreffenden Versuches (s. u.). Sie ist auch unabhängig davon, ob innerhalb des gleichen Versuches ein Tier rasch oder spät zum Exitus kommt. Auf Grund dieser Tatsachen lassen sich die aus allen Versuchen verfügbaren Werte gut zusammenfassen (Abb. 3 und 4, Tabelle 3).

Tabelle 3.

Die Beziehungen von Anfangsgewicht zum Endgewicht.

Es sind alle Werte aus den Versuchen 6—13 zusammengefaßt, also unabhängig davon, daß die Tiere verschiedenen Inzuchtstämmen und Sippen entstammen. Ein „mittleres Anfangsgewicht" von 150 g bezieht sich auf Tiere von 105—200 g usf., die „mittleren Endgewichte" sind statistische Mittelwerte.

Mittleres Anfangsgewicht in g	Mittleres Endgewicht in g	Gewichtsveränderung in g	Gewichtsveränderung in % Anfangsgewicht	Anzahl Tiere
150	180	+ 30	+ 20	21
250	271	+ 21	+ 8	131
350	336	— 14	— 4	280
450	403	— 47	— 10	425
550	463	— 87	— 16	320
650	515	— 135	— 21	102
750	540	— 210	— 28	32

Die Gewichtszunahme von im Mittel 150 g schweren Tieren (105—200 g) beträgt ein Fünftel des Anfangsgewichts. Andererseits ist die Gewichts-

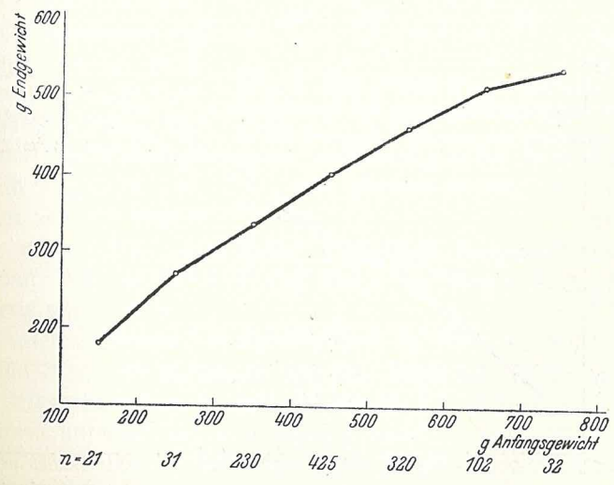

Abb. 3. Zur Beziehung vom Anfangsgewicht zum Endgewicht in den Versuchen 6—13. Abszisse: Gewichtsklassen der Versuchstiere zu Beginn der Versuche. Ordinate: Gewichte der Versuchstiere am Todestage. n = Anzahl der Versuchstiere jeder Gewichtsklasse.

abnahme bei den zu Versuchsbeginn schwersten Tieren über ein Viertel des Anfangsgewichts (Tabelle 3, Abb. 4).

Die Gewichtsveränderungen sind, wie oben erwähnt, nicht derart, daß nach einer Tuberkuloseinfektion erwachsene Tiere während des Krankheitsverlaufes an Gewicht pro Zeiteinheit die gleiche Gewichtsmenge verlieren. Das zeigt der Vergleich der Gewichtsveränderung nach einer im Mittel kurzen, mittellangen und langen Ueberlebenszeit (Abb. 5). Die mittlere Ueberlebenszeit der Tiere von 300—600 g im Versuch 9 ist 45 Tage, in den Versuchen 6 und 7 64 Tage und im Versuch 13 121 Tage.

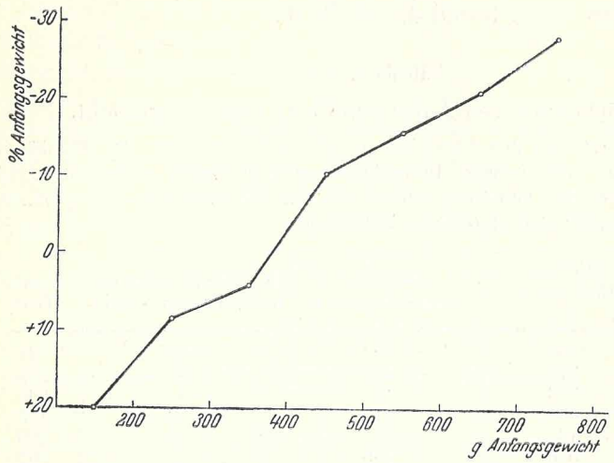

Abb. 4. Die Gewichtsveränderung von der Infektion bis zum Tode der Versuchstiere in den Versuchen 6—13. Abszisse: Gewichtsklassen der Versuchstiere zu Beginn der Versuche. Ordinate: Gewichtsveränderung in Prozent des Anfangsgewichtes. (Anzahl der Versuchstiere siehe n in Abb. 1.)

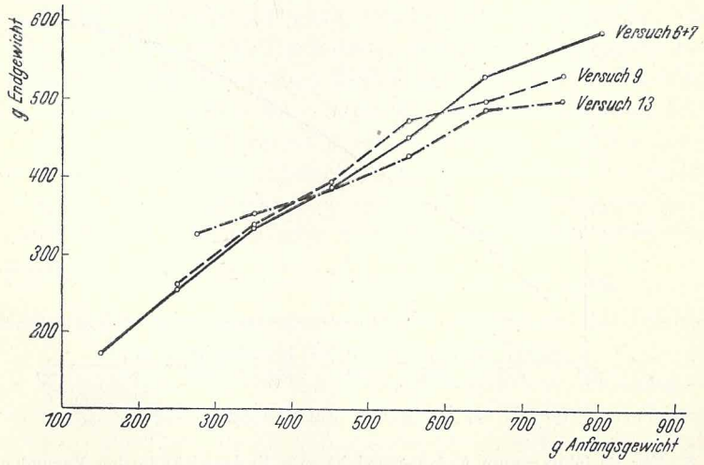

Abb. 5. Zur Beziehung von Anfangsgewicht und Endgewicht in den Versuchen 6 u. 7 (———), 9 (--------), 13 (—.—). Abszisse: Gewichtsklassen der Versuchstiere zu Beginn der Versuche. Ordinate: Gewichte der Versuchstiere am Todestage.

Trotz der verschieden langen Ueberlebenszeiten ist die Gewichtsveränderung praktisch die gleiche, jedenfalls sind keinerlei statistisch gesicherte oder statistisch beachtenswerte Unterschiede vorhanden.

Die Gewichtszunahme junger noch wachsender Tiere im Gewicht von unter 300 g ist eine andere bei infizierten und nicht infizierten Tieren, wie von uns durchgeführte Gewichtsmessungen eindeutig ergeben, und zwar ist sie bei nicht infizierten Tieren größer. Man kann daher bei den noch wachsenden Tieren praktisch nach der Infektion eine Abnahme des Gewichtszuwachses annehmen. Auch die Größe der Gewichtsveränderung dieser Jungtiere ist übrigens weitgehend unabhängig von der mittleren Ueberlebenszeit verschiedener Versuche. 250 g schwere Tiere nahmen in den Versuchen 6, 7, 10, 11 und 12 gleichmäßig viel zu: ihr Endgewicht betrug einheitlich 260 g, während die mittlere Ueberlebenszeit von Tieren dieser Gewichtsklasse im Versuch 6 49 $\pm$ 2,4 Tage und im Versuch 12 68 $\pm$ 6,7 Tage betrug (Diff 19,4 $\pm$ 7,1 Tage, $\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}} = 2{,}7$).

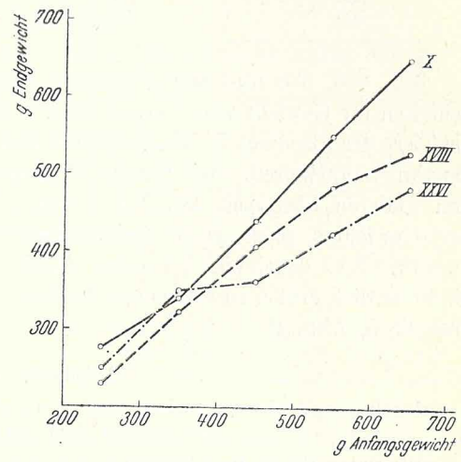

Abb. 6. Zur Beziehung von Anfangsgewicht und Endgewicht bei den Inzuchtstämmen X (———), XVIII (-----), XXVI (—.—.). Abszisse: Gewichtsklassen der Versuchstiere bei der Infektion. Ordinate: Gewichte der Tiere beim Tode.

Die eben gezeigten allgemeinen Regelmäßigkeiten in der Gewichtsveränderung zwischen Versuchsbeginn und Versuchsende werden stark gestützt, wenn man die Tiere eines Inzuchtstammes, der in mehreren Versuchen geprüft wurde, vergleicht. Vergleicht man aber die Ergebnisse von mehreren, gleichzeitig geprüften Inzuchtstämmen, dann erkennt man, daß die Resultate von Stamm zu Stamm doch etwas verschiedenartig sein können.

Von unseren Standard-Inzuchtstämmen (s. Kröning, 1934a) ist die Gewichtsänderung sehr gleichartig bei den Stämmen XVIII, XXII und XXXIII. Mit ihnen stimmt ein weiterer Stamm XI gut überein. Von diesen vier Stämmen unterscheiden sich dagegen deutlich zwei andere (Abb. 6). Der Stamm X ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Gewichtsveränderung vom Beginn bis zum Ausgang der Erkrankung fast nicht statthat, Anfangs- und Endgewicht stimmen auffallend überein. Stamm X sei mit Stamm XVIII verglichen, mit dem er zweimal gemeinsam in den Versuchen 7 und 11 geprüft wurde (Tabelle 4 und Abb. 6). Tiere des Stammes XVIII nahmen

bei einem Anfangsgewicht von 250 g (205—300 g) etwas zu (10 Proz.), diejenigen des Stammes X etwas ab.

Tabelle 4.

Vergleich von Anfangsgewicht und Endgewicht bei Tieren der Inzuchtstämme X und XVIII in den Versuchen 7 und 11.

Das „Anfangsgewicht" 250 g umfaßt alle Tiere von 205—300 g usf.

Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g	
	Stamm X	Stamm XVIII
250	275 ± 13 g	230 ± 20 g
350	340 ± 13 g	324 ± 13 g
450	440 ± 15 g	409 ± 12 g
550	550 ± 31 g	485 ± 15 g
650	650 ± 41 g	530 ± 22 g

350, 450, 550 und 650 g schwere Meerschweinchen des Stammes X behielten ihr Gewicht vom Versuchsbeginn bis Ende des Versuchs, während die Tiere des Stammes XVIII von 450 g und mehr Körpergewicht Gewichtsabnahmen aufweisen. Ist Stamm X gegenüber Stamm XVIII und den drei anderen Stämmen XI, XXII und XXXIII durch Konstanthaltung des Gewichtes nach einer Tuberkuloseinfektion charakterisiert, so ist Stamm XXVI durch eine besonders starke Gewichtsabnahme ausgezeichnet, die wesentlich größer ist als bei den Stämmen XI, XVIII, XXII und XXXIII (Tabelle 5, Abb. 4).

Tabelle 5.

Vergleich vom Anfangsgewicht und Endgewicht bei Tieren der Stämme X, XVIII und XXVI.

Die Daten für die Inzuchtstämme X und XVIII sind aus Versuch 7 und 11, diejenigen für Stamm XXVI aus Versuch 6 und 9.

Stamm	Endgewicht in g der Tiere mit einem Anfangsgewicht von 405—500 g	Differenzen	$\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}}$
X	440 ± 15	X—XVIII . . 31 ± 19	1,6
XVIII . .	409 ± 12	X—XXVI . . 77 ± 18	4,3
XXVI . .	363 ± 9	XVIII—XXVI 46 ± 15	3,1

Der Grad der Gewichtsänderung nach einer Tuberkuloseinfektion ist somit vom Genotyp abhängig. Wir müssen unterscheiden 1. Stämme, bei denen Anfangs- und Endgewicht gleich sind (Stamm X), 2. Stämme, bei denen sich eine geringere Gewichtsabnahme der Tiere mit einem Anfangsgewicht von über 300 g findet (Stämme XI, XVIII, XXII, XXXIII) und 3. Stämme, bei denen die Gewichtsabnahme besonders groß ist (Stamm XXVI). Dabei scheinen die meisten Inzuchtstämme (nicht nur die aufgeführten) und alle geprüften Sippen dem unter 2. genannten Typ anzugehören.

Abhängigkeit der Ueberlebenszeit vom Anfangsgswicht und vom Alter der Tiere bei der Infektion.

In allen Versuchen und in allen Inzuchtstämmen und Sippen fand sich, daß häufig leichte Tiere im Gewicht von unter 300 g und schwere Tiere im Gewicht von über 600 g nach der Infektion früher starben als mittelschwere Tiere im Gewichte von 300—600 g (Tabelle 6). Diese Verschiedenheiten sind häufig statistisch gesichert. Es gibt aber auch Ausnahmen von dieser Regel. Unter den 300—600 g schweren Tieren verhalten sich die Gewichtsklassen von 305—400 g, 405—500 g und 505—600 g ziemlich gleichartig. In keinem Fall fanden sich Differenzen, die man als vermutlich reell ansehen konnte.

Tabelle 6.

Ueberlebenszeiten von Meerschweinchen im Gewicht unter 300 g, 300—600 g und über 600 g.

Versuch	1		2		3	
	unter 300 g		300—600 g		über 600 g	
	n	Ueberlebenszeit	n	Ueberlebenszeit	n	Ueberlebenszeit
6 + 7	59	49 ± 2,4	301	65 ± 1,3	50	61 ± 2,9
8	22	47 ± 2,1	81	58 ± 1,9	7	58 ± 11,8
9	12	46 ± 4,9	129	45 ± 1,5	47	37 ± 1,7
10	12	60 ± 4,9	129	72 ± 1,7	8	69 ± 6,0
11	23	74 ± 4,1	149	81 ± 1,6		
12			54	103 ± 5,9	16	99 ± 9,0
13	22	134 ± 9,0	187	121 ± 3,0	18	117 ± 11,0

In allen Versuchen und in allen Inzuchtstämmen und Sippen fand sich stets, daß junge Tiere im Alter bis zu 4 Monaten kürzere Ueberlebenszeiten hatten als Tiere von 5—16 Monaten. In den Versuchen 6 und 7 (Tabelle 7) z. B. ist die Differenz in der Ueberlebenszeit von jungen Tieren zu mittelalten 11,9 ± 3,9, $\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}} = 3{,}1$. Sie ist, wenn eine genügend große Anzahl junger Tiere geprüft wurde, auch in anderen Fällen gesichert.

Tabelle 7.

Ueberlebenszeiten in Tagen in den Versuchen 6 und 7 in Abhängigkeit vom Alter der Tiere.

Alter in Monaten	n	Ueberlebenszeit in Tagen
—4	29	50,9 ± 3,2
5—16	84	62,8 ± 2,2
17—	19	63,2 ± 3,9

Meist findet sich auch, daß Tiere, die älter als 16 Monate sind, gleichfalls kürzere Ueberlebenszeiten haben als solche von 4—16 Monaten. Mit Ausnahmen, die sicher nur auf zu kleine Versuchs-Tieranzahlen zu beziehen sind, ist dies vor allem für die einzelnen Inzuchtstämme die Regel. Immer zeigt sich, daß außer den jungen auch alte Tiere geringere Resistenz haben.

Immerhin ist erstaunlich, daß zwischen jungen („kindlichen") und alten („im besten Alter stehenden") Tieren derartige, verhältnismäßig geringe Unterschiede bestehen. Liegt es doch wohl nicht allzu fern anzunehmen, daß „Kinder" von einer bestimmten, genau dosierten Tuberkelbazillenmenge sehr viel eher hingerafft werden als „Erwachsene". Das ist offenbar nicht der Fall, es sind zwar Differenzen da (vgl. auch Wright u. Lewis), sie sind indes nicht so groß, wie man zunächst annehmen möchte.

Wenn man die Beziehungen von Anfangsgewicht einerseits, Alter der Tiere andererseits zu der Ueberlebenszeit vergleicht, so ist schwer oder gar nicht entscheidbar, welche dieser Relationen die engere ist. Sie sind nach den vorliegenden Zahlenwerten anscheinend enger zwischen Alter und Ueberlebenszeit. Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß ein bestimmtes Gewicht von sehr verschiedenen Faktoren bedingt sein kann, mit anderen Worten, daß bei Tieren gleichen Gewichts dies auf ganz verschiedene Dinge zurückzuführen ist. Außer genetischer Bedingtheit, die aber verschiedene Größen, wie Körperlänge und Form, Skelett, Muskulatur, Fettansatz usf. betrifft, spielen Jahreszeit und Ernährung, bei den Weibchen die Geburten und ihre Folgen u. a. eine Rolle. Ein hohes oder niederes Gewicht bei gleichaltrigen Tieren kann sehr verschiedene Ursachen haben. Aber auch das Alter bzw. die Konstitution in einem bestimmten Alter dürfte wiederum selbst bei Tieren des gleichen Inzuchtstammes verschieden in Rechnung zu setzen sein. Außer durchgemachten Krankheiten dürften bei den Weibchen vor allem die Geburten (Alter bei der ersten Geburt, Zeitdauer zwischen den Geburten, Wurfgröße u. a.) die Konstitution beeinflussen (s. u.).

Wegen der in den verschiedenen Versuchen festgestellten unterschiedlichen mittleren Ueberlebenszeiten, die nicht auf einen bestimmten Faktor zurückgeführt werden konnten (s. o.), schien es untunlich, die Daten mehrerer Versuche korrigiert oder unkorrigiert zusammenzufassen. In einem Einzelversuch ist für die einzelnen Inzuchtstämme die Menge der jeweils geprüften Tiere zu gering. In verschiedenen Inzuchtstämmen ist das Gewicht in einem bestimmten Alter teilweise sehr verschieden. Daher ist es auch nicht angängig, aus dem gleichen Versuch verschiedene Inzuchtstämme mit gleichen oder ähnlichen mittleren Ueberlebenszeiten zusammen auszuwerten.

Endlich liegen Anzeichen dafür vor, daß verschiedene Inzuchtstämme etwas unterschiedliche Beziehungen von Anfangsgewicht und Alter zur Ueberlebenszeit haben könnten.

Zur Klärung dieser Fragen müßten neue Versuche mit sehr großen Tieranzahlen angestellt werden. Außerdem müßten ausschließlich Inzuchtstämme benutzt werden, da bei verschiedenem Genotyp die Beziehungen etwas anderer Art sein dürften.

Auf alle Fälle sind im folgenden nur Tiere im Gewicht von 300—600 g ausgewertet. Meerschweinchen dieser Gewichtsklasse stehen etwa im Alter von einem Jahr.

Abhängigkeit der Ueberlebenszeit vom Alter der Mutter der infizierten Tiere.

Wright (1926) hat als erster nachweisen können, daß die Manifestationshäufigkeit der Gene (Penetranz) bei Säugetieren von dem Alter der Mutter der Tiere abhängig sein kann. Die Weibchen eines hochingezüchteten Meerschweinchenstammes gaben in jugendlichem Alter andere Prozentsätze von Jungen mit Ueberzehen als ältere. Wir konnten zeigen (Kröning und Engelmann 1934), daß auch die Größe der Ueberzehen (Expressivität) vom Alter der Mutter abhängt. Andere Autoren haben andere Fälle beschrieben, in denen die „Vererbungsrichtung" vom Alter des Muttertieres beeinflußt wird.

Von Züchtern wird immer wieder behauptet, daß auch die „Konstitution" der Jungtiere mitbedingt wird vom Alter des Muttertieres. Da bei der Tuberkuloseresistenz die „Konstitution" sicher entscheidend mitwirkt, haben wir versucht, diese Frage an unserem Material zu klären.

Für die Meerschweinchen im Gewicht von 300—600 g wurden die Ueberlebenszeiten danach bestimmt, ob ihre Mütter jung (höchstens 10 Monate alt), mittelalt (11—20 Monate alt) und älter (über 20 Monate alt) waren.

Tabelle 8.

Die Ueberlebenszeiten in Tagen der Meerschweinchen mit einem Anfangsgewicht von 300—600 g in Abhängigkeit vom Alter ihrer Mütter in den Versuchen 6 und 7.

Versuch	Alter der Mütter der Versuchstiere mit einem Anfangsgewicht von 300—600 g					
	bis 10 Monate	n	11—20 Monate	n	über 20 Monate	n
6	36,4 ± 4,05	7	67,2 ± 3,43	52	63,4 ± 1,76	160
7	51,9 ± 2,97	26	63,7 ± 3,15	40	60,8 ± 2,52	66

Tabelle 8 gibt die Ergebnisse für die Versuche 6 und 7. Die Differenzen zwischen den Ueberlebenszeiten derjenigen Tiere, die Mütter hatten, die höchstens 10 Monate alt waren und den Ueberlebenszeiten derer, deren Mütter 11—20 Monate alt waren, ist im Versuch 6: 30,8 ± 5,3 Tage $\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}} = 5{,}8$, im Versuch 7: 11,8 ± 4,3 Tage, $\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}} = 2{,}7$. Man darf danach wohl als reell ansehen, daß in diesen Versuchen — in denen allerdings genetisch verschiedenes Material zusammengefaßt ist — die Kinder jüngerer Mütter eine geringere Tuberkuloseresistenz haben als die Kinder älterer Mütter.

Die Kinder über 20 Monate alter Mütter hatten in den Versuchen 6 und 7 etwas geringere Ueberlebenszeit als die von 11—20 Monate alten Müttern. Indes ist dieser Unterschied gering und nicht gesichert. Auch bei den Inzuchtstämmen (Tabelle 9) ist mehrfach zu beobachten, daß sich bei den Nachkommen älterer Tiere gegenüber denen mittelalter ein

Abfall in der Ueberlebenszeit findet (Tabelle 9: 2, 9, 10, 11), dagegen ist ein Anstieg auch nicht selten (Tabelle 9: 3, 4, 6, 8), in einigen Fällen sind die beiden Werte auch praktisch gleich (Tabelle 9: 1, 7). Somit ist auch hier kein sicherer Unterschied in der Tuberkuloseresistenz von den Nachkommen 11—20 Monate alter Mütter und denen noch älterer Mütter festzustellen.

Tabelle 9.

Die Ueberlebenszeiten in Tagen der Meerschweinchen aus den Inzuchtstämmen III, X, XVIII, XXII und XXXIII im Anfangsgewicht von 300—600 g in Abhängigkeit vom Alter der Mütter bei der Geburt der Versuchstiere.

Inzucht Stamm	Versuch	Alter der Mütter der Versuchstiere mit einem Anfangsgewicht von 300—600 g					
		bis 10 Monate	n	11—20 Monate	n	über 20 Monate	n
1. III	11	72,5	4	83,6	21	84,2	12
2. X	11	81,5	5	80,7	14	73,0	5
3. XVIII	8	49,3	14	51,1	33	62,7	13
4. XVIII	11	91,6	9	90,7	34	96,7	6
5. XVIII	13	138,4	6	142,7	27	.	.
6. XXII	7	47,0	15	48,3	15	57,0	10
7. XXII	10	63,8	25	74,3	45	75,0	8
8. XXII	13	111,3	24	125,4	24	137,8	25
9. XXVI	9	30,6	9	38,4	9	35,0	7
10. XXXIII	10	51,7	9	82,5	12	71,8	3
11. XXXIII	13	147,5	4	126,9	11	109,0	5

Dagegen zeigen die 11 Fälle, in denen aus den Inzuchtstämmen Daten von Kindern junger, bis 10 Monate alter Weibchen und denen älterer Weibchen vorliegen (Tabelle 9), nicht weniger als 9mal, daß erstere kürzere Ueberlebenszeiten haben als letztere. Nur zweimal (Tabelle 9: 2, 11) finden sich Ausnahmen. Dies sind aber ausgerechnet die Stämme und Versuche, in denen sich die kleinsten aufgeführten Versuchs-Tierzahlen finden.

Demnach dürfte es wohl wahrscheinlich sein, daß die Nachkommen jüngerer Muttertiere eine geringere Tuberkuloseresistenz haben als die Nachkommen älterer Mütter.

Wright und Lewis hatten versucht, die Wurfnummer als Maß für das Alter der Mutter zu nehmen. Sie fanden, daß bei den Meerschweinchen vom 1.—3. Wurf die Widerstandsfähigkeit der Jungen, gemessen an der Ueberlebenszeit, vielleicht zunimmt, vom 3.—8. Wurf und weiter vielleicht abnimmt. Diesen Befund konnten sie aber keineswegs statistisch sicherstellen. Wie an anderer Stelle bereits ausgeführt ist (Kröning, 1934), bestehen in Wrights und unseren Zuchtmethoden gewisse Unterschiede. Bei Wright ist es die Regel, daß Mütter meist schon in jungem Alter das erste Mal werfen. Bei uns kommen gar nicht selten erst ältere Mütter zu ihrem ersten Wurf. Es ist daher beachtenswert, daß sich in unserem Material

keinerlei Beziehungen von Wurfnummer und Ueberlebenszeit der Nachkommen finden, die im Sinne von Wright's und Lewis' Befunden zu deuten wären. Im besonderen lassen sich keinerlei Unterschiede bei den Jungen aus dem ersten, zweiten und dritten Wurf nachweisen. Es wäre somit möglich, daß Wrights Feststellungen von Unterschieden bei den Nachkommen erster und folgender Würfe in Wirklichkeit wie bei uns tatsächlich Unterschiede bei den Nachkommen jüngerer und älterer Mütter sind.

Das Alter des Vaters der Versuchstiere ist ohne Einfluß auf die Tuberkuloseresistenz.

Abhängigkeit der Ueberlebenszeiten von der Wurffolge.

In Züchterkreisen wird häufig behauptet, daß die Konstitution der Jungen späterer Würfe von der Zeit abhängig ist, in der die Geburt der Tiere auf den vorhergehenden Wurf folgte. Langsame Wurffolge soll die Güte der Kinder günstig beeinflussen.

Unser Material weist darauf hin, daß sich wenigstens extrem lange Wurffolgen besonders günstig bei den Ueberlebenszeiten der Jungen nach der Tbc-Infektion auswirken (Tabelle 10). Leider sind unter den Versuchs-

Tabelle 10.

Ueberlebenszeiten der Tiere in Abhängigkeit von der Zeit, die von dem vorhergehenden Wurf bis zu dem Wurf verstrich, in dem sie geboren wurden; Versuch 7.

Wurffolge				Diff	$\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}}$
bis 200 Tage	n	über 200 Tage	n		
$55{,}6 \pm 2{,}24$	68	$77{,}7 \pm 3{,}7$	22	$22{,}1 \pm 4{,}3$	5,1

tieren verhältnismäßig wenige, die aus einem Wurf stammten, der auf den vorhergehenden in besonders langer Zeit folgte. Finden sich doch erst Unterschiede, wenn man Wurffolgen von unter 200 Tagen mit solchen von über 200 Tagen vergleicht. Diese Unterschiede sind im Versuch 7 statistisch gesichert (siehe Tabelle 10). Das Material aus den Inzuchtstämmen schrumpft gleichfalls arg zusammen. Die Fälle, in denen in einem Versuch 4 und mehr Tiere aus einem Wurf stammten, der von dem vorangegangenen mindestens 200 Tage Abstand hatte, sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

Nur einmal (Tabelle 11: 4) ist längere Wurffolge als 200 Tage etwas ungünstiger als kürzere Wurffolge. Dieser Unterschied von 2 Tagen ist allerdings statistisch bedeutungslos. Im ganzen wird daher bestätigt, daß extrem lange Wurffolgen sich günstig bei einer Tbc-Infektion der Jungen auswirken.

Tabelle 11.

Ueberlebenszeiten der Tiere in Abhängigkeit von der Zeit, die von dem vorhergehenden Wurf bis zu dem Wurf verstrich, in dem sie geboren wurden bei den Inzuchtstämmen X, XVIII und XXII.

Stamm	Versuch	Wurffolge			
		bis 200 Tage	n	über 200 Tage	n
1. X	7	66,2	17	81,2	13
2. X	11	75,0	8	75,0	4
3. XVIII . .	7	55,1	25	72,5	8
4. XXII . .	10	75,9	35	73,7	8
5. XXII . .	13	122,0	38	142,9	9

Die kürzeste bei einem Meerschweinchen zu beobachtende Wurffolge ist gleich der Tragzeit von 64—67 Tagen, da ein Weibchen gleich nach vollzogener Geburt seine erste Brunft hat und, wenn ein Männchen zugegen ist, sofort nach der Geburt belegt werden kann. Das ist bei unserem Zuchtbetrieb selten, da die Weibchen normalerweise vor der Geburt vom Bock abgesetzt werden und hat daher nur in Ausnahmefällen statt. Von solchen besonders kurzfristigen Wurffolgen liegen nur wenige Daten vor. Immerhin ist auffällig, daß Tiere aus solchen Würfen in bezug auf die Widerstandsfähigkeit nach der Infektion besonders schlecht abschneiden. Allerdings gestatten die wenigen vorliegenden Werte keine genauere Analyse.

Es sei erwähnt, daß Wurffolgen von über 200 Tagen sich auch günstig auswirken bei der Realisation des erblichen Merkmals Ueberzehen im Stamm XXII (Kröning u. Engelmann, 1934b). Solch langsame Wurffolgen bedingen größere Ueberzehen als kürzere Wurffolgen.

Abhängigkeit der Ueberlebenszeiten von der Wurfgröße.

Das erbliche Merkmal „Ueberzehen" des Meerschweinchens wird beeinflußt von der Wurfgröße (Kröning u. Engelmann, 1934b). Diese ist auch bei vielen Säugetieren von Einfluß auf das Geschlechtsverhältnis der Geborenen (s. Kröning, 1934a). Sie ist beim Meerschweinchen mitbestimmend für den Prozentsatz der Lebendgeborenen und den Prozentsatz der die Saugzeit überlebenden Jungen (Kröning, 1934a). Es wäre daher nicht ausgeschlossen, daß sie auch die Tbc-Resistenz mit determiniert. Es sind indes in unserem Material dafür keinerlei Anhaltspunkte ebenso wie bei den Versuchen von Wright und Lewis.

Der Einfluß des Geschlechts auf die Ueberlebenszeit.

Wright und Lewis hatten festgestellt, daß in ihren Versuchen die Männchen vielleicht etwas resistenter waren als die Weibchen. In unserem Material unterscheiden sich die beiden Geschlechter häufig nicht, in einem Teil der Sippen und Inzuchtstämme ist das männliche Geschlecht resistenter, in einem kleineren Teil die Weibchen. Wrights und unsere Versuche sind somit in bester Uebereinstimmung.

Die Abhängigkeit der Ueberlebenszeiten vom Genotyp.

1. Stammesverschiedenheiten.

In allen Versuchen fanden sich sowohl Sippen als Inzuchtstämme, deren Ueberlebenszeiten durch den dreifachen mittleren Fehler der Differenz statistisch gesichert verschieden waren. Die Inzuchtstämme lassen sich in Gruppen zusammenfassen, die — gemessen an der Ueberlebenszeit — „geringe" Resistenz, „mittlere" Resistenz und „hohe" Resistenz haben. Dabei sind mit einer Ausnahme (s. u.) die Unterschiede in der relativen Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Inzuchtstämme nicht nur einmalig fehlerstatistisch gesichert, sondern in verschiedenen Versuchen zeigen sie sich wieder (Tabelle 12). Die Stämme XXII und XXXIII gaben in

Tabelle 12.

Ueberlebenszeiten der Inzuchtstämme in Tagen in den Versuchen 6—13. Es sind nur Tiere im Gewichte von 300—600 g Anfangsgewicht berücksichtigt.

Versuchsnummer	Nr. des Inzuchtstammes						
	III	X	XI	XVIII	XXII	XXVI	XXXIII
6	.	.	72,9 ± 5,3	.	.	89,1 ± 6,5	54,1 ± 4,6
7	.	78,5 ± 3,3	65,0 ± 4,4	60,7 ± 3,0	50,4 ± 2,9	.	.
8	.	.	.	54,6 ± 1,7	.	.	.
9	.	.	.	.	.	34,5 ± 1,3	.
10	.	.	.	.	71,4 ± 2,2	.	72,6 ± 3,8
11	82,2 ± 3,9	80,9 ± 3,2	.	93,4 ± 2,2	.	.	.
12	.	.	116,0 ± 11,0	.	.	.	.
13	.	.	.	139,0 ± 8,4	125,4 ± 4,7	.	127,8 ± 4,2

den Versuchen 10 und 13 Werte, die praktisch gleich sind. Ihre Resistenz ist gering. Dies zeigt sich auch im Vergleich zu anderen Stämmen für Stamm XXII im Versuch 7 und für Stamm XXXIII im Versuch 6. Auch Stamm III scheint nur geringe Resistenz zu zeigen, er ist allerdings nur einmal geprüft.

Stamm XVIII hat eine mittlereResistenz (Versuch 7, 8, 11, 13). Die Differenzen in den Ueberlebenszeiten dieses Stammes zu den Stämmen mit geringer Resistenz sind im Einzelversuch nicht gesichert. Der Wert für $\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}}$ ist im Höchstfalle 2,5, im Mindestfall 1,4.

Die Stämme XI und XXVI sind hochresistente Stämme. Die Differenzen zu den schwachresistenten Stämmen sind statistisch gesichert. Die Differenzen zu den mittelresistenten Stämmen sind von der gleichen Größenordnung wie bei den Differenzen zwischen den schwach- und mittelresistenten Stämmen.

Würde man von einem Stamm die Mittelwerte aus mehreren Versuchen zusammenfassen unter Berücksichtigung der Versuchsanzahlen (Gewicht) und unter Berücksichtigung der verschieden langen mittleren Ueberlebens-

zeiten der Versuche, würde man zweifelsohne weitere fehlerstatistische Sicherungen erzielen. Es kann darauf verzichtet werden, da die wiederholte Uebereinstimmung in den verschiedenen Versuchen ebenso für sich spricht. Es sei auch hervorgehoben, daß in den ersten 5 Versuchen, in denen injiziert und inhaliert wurde, das Ergebnis das gleiche war. Auch der Vergleich mit mehrmals geprüften Sippen ändert am Resultat nichts.

Ein Inzuchtstamm macht von dieser Regel, daß die Wiederholung in verschiedenen Versuchen für einen Inzuchtstamm immer die gleiche relative Resistenz ergab, eine Ausnahme: Stamm X. Dieser Stamm, der sich gegenüber den anderen mehrfach unterschied (s. oben: Anfangsgewicht/Endgewicht; s. w. unten Organbefunde), ergab im Versuch 7 gegenüber Stamm XVIII eine höhere Resistenz; die Differenz $17{,}8 \pm 4{,}5$ $\left(\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}} = 3{,}9\right)$ ist statistisch gesichert. Im Versuch 11 hatte er eine geringere Resistenz als Stamm XVIII, die Differenz $12{,}5 \pm 3{,}9$ $\left(\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}} = 3{,}2\right)$ ist auch gesichert. Worauf dies verschiedene Verhalten des Inzuchtstammes X beruht, ist hier unklar[1]). Leider war keine Gelegenheit, ihn nochmals zu prüfen. Dies Beispiel zeigt aber auch, daß ein einmaliger Versuch mit mehreren Stämmen, in denen das Dreifache des mittleren Fehlers überschreitende Differenzen in den Ueberlebenszeiten auftreten, für ein eindeutiges Ergebnis nicht ausreicht.

2. Verschiedenheiten der Unterstämme.

Die Inzuchtstämme wurden teilweise in verschiedenen Linien gezogen. Die einzelnen Linien gaben in keinem Falle dafür Anhaltspunkte, daß ihre Resistenz verschieden ist.

Der Stamm XXII, der durch das erbliche Merkmal Ueberzehen charakterisiert ist, wird in 2 Unterstämmen gezogen (Kröning und Engelmann, 1934). In dem Unterstamm XXIIa wurde auf Ueberzehen selektioniert im Unterstamm XXIIb unterblieb eine solche Auswahl bei der Geschwisterverpaarung. In den beiden Unterstämmen sind wahrscheinlich die Gene, die Ueberzehen bedingen, dieselben. Verschieden ist bei ihnen das genotypische Milieu, das bei XXIIa die Bildung von Ueberzehen begünstigt, bei XXIIb nicht. Diese beiden Unterstämme zeigten eine deutliche, wenn auch geringe Verschiedenheit in der Widerstandsfähigkeit gegen die Tbc-Infektion (Tabelle 13).

XXIIa ist empfindlicher als XXIIb. Der Unterstamm XXIIb dürfte zugleich der am wenigsten resistente unserer Stämme sein. Für die Verschiedenheiten in der Widerstandsfähigkeit kommen, wie oben erwähnt, Faktoren des genotypischen Milieus in Frage, das sind nicht analysierte Gene, die keine äußerlich sichtbaren Merkmale determinieren. In welchen Chromosomen diese Faktoren lokalisiert sind, muß offen bleiben.

1) Eine Erklärungsmöglichkeit s. Prigge: D. m. W. 1937; Nr. 39; S. 1478. (Küster)

Tabelle 13.
Ueberlebenszeiten der beiden Unterstämme a und b des Inzuchtstammes XXII.

Versuch	Unterstamm		
	XXIIa	XXIIb	XXIIa + XXIIb
7	$57{,}3 \pm 5{,}2$	$48{,}0 \pm 3{,}2$	$50{,}4 \pm 2{,}9$
10	$78{,}4 \pm 8{,}8$	$70{,}7 \pm 3{,}3$	$71{,}4 \pm 2{,}2$
13	$131{,}0 \pm 7{,}2$	$116{,}4 \pm 8{,}8$	$125{,}4 \pm 4{,}7$

3. Pleiotrope Gen-Wirkungen.

Für eine ganze Reihe von Genen sind — auch bei Säugetieren — pleiotrope Wirkungen beschrieben. Ein Erbfaktor beeinflußt in solchen Fällen nicht ein, sondern mehrere Merkmale. Größeres Interesse beanspruchen diejenigen dieser Faktoren, die sichtbare körperliche Merkmale determinieren, deren Wirkungen außerdem aber an physiologischen zu erkennen sind (z. B. Gene, die Haarfarben bestimmen und zugleich die Tumorrate beeinflussen, s. Kröning, 1935).

In solchen Fällen von Pleiotropie ist, wenn das betreffende Gen das einzige analysierte in dem Chromosom ist, vielfach nicht zu entscheiden, ob es sich dann nicht um mit diesem Gen gekoppelte Faktoren handelt.

Alle Bemühungen auf Feststellung solcher Pleiotropiewirkungen und Faktorenkoppelungen waren bei der Analyse der Tbc-Resistenz ohne Erfolg. Im besonderen wurde geprüft:

1. Der Albinofaktor und seine Allele.
2. Der Schwarzfaktor und seine Allele.
3. Der Fahlsepiafaktor.
4. Der Langhaarigkeitsfaktor.
5. Die Faktoren der Wirbelhaarigkeit (Rosettenbildung).
6. Die Ueberzehenfaktoren.

Unser Material ist aber nicht derart, daß ein Beweis in dem Sinne zu führen gewesen wäre, daß diese Faktoren auf keinen Fall Einfluß auf die Tbc-Resistenz hätten. Es ist vielmehr so, daß mindestens keine groben Unterschiede zwischen Tieren, die diese Faktoren besitzen oder nicht besitzen, bestehen. Darüber hinaus ist es nicht sehr wahrscheinlich, daß feinere Unterschiede vorhanden sind, aber immerhin nicht ausgeschlossen.

Organbefunde gestorbener Tiere.

In allen Versuchen und in allen Stämmen innerhalb des gleichen Versuches sind fast stets die Veränderungen an Lunge und Leber als „deutlich bis stark“ (Klasse 2) klassifiziert. Es sind ganz wenige Tiere, die bei ihrem Tode einen als „mäßig“ bezeichneten Befund aufweisen. Dann sind es aber durchweg solche, die früh zum Exitus kamen. Dadurch war eine Auswertung der Befunde von Lunge und Leber aussichtslos.

Etwas anderes ist es mit dem Milzbefund. Hier finden sich sowohl von Versuch zu Versuch als zwischen verschiedenen Inzuchtstämmen größere

Verschiedenheiten. Es ist indes auch hier zunächst unmöglich, etwas Positives darüber auszusagen, worauf die Verschiedenheiten von Versuch zu Versuch beruhen. Zwischen verschiedenen Inzuchtstämmen scheinen Unterschiede zu bestehen. Hier ist mindestens der Stamm X dadurch ausgezeichnet, daß er gegenüber gleichzeitig geprüften Stämmen einen besonders starken Milzbefund hatte. Der Mittelwert ist mindestens 3,0. Andererseits ist der Milzbefund bei Stamm XXII immer verhältnismäßig gering. Der höchste Wert ist 2,8 ± 0,08, der niederste 2,14 ± 0,35. Im Versuch 7 sind beide Stämme gleichzeitig geprüft und ergaben:

	Milzbefund	Differenz	$\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}}$
Stamm X . . . Stamm XX . .	3,1 ± 0,1 2,3 ± 0,08	0,8 ± 0,13	6,1

Tabelle 14.

Mittlere Ueberlebenszeiten der Tiere mit verschiedenem Milzbefund in den Versuchen 6 und 7, 9, 13.

Milzbefund	Ueberlebenszeiten in Tagen		
	Versuch		
	6 u. 7	9	13
mäßig	25,0		
diffus	63,2	36,1	117
fleckig	64,2	46,0	125
nekrotisch	70,0	61,8	128

Innerhalb desselben Versuchs und innerhalb jedes untersuchten Stammes besteht weiterhin die Beziehung, daß diejenigen Tiere, die später eingehen einen erheblicheren Organbefund haben, als solche die früher sterben (Tabelle 14).

Die Organgewichte gestorbener Tiere.

Um eine Vergleichsbasis der Gewichte von Lunge, Leber und Milz der eingegangenen Tiere zu haben, war es notwendig, Daten für die Organgewichte von normalen, nicht infizierten Tieren zu gewinnen. Es wurden dafür aus den Inzuchtstämmen 360 Meerschweinchen mit Chloroform getötet, Lunge, Leber und Milz herauspräpariert und gewogen in der Art, wie es im Staatsinstitut für experimentelle Therapie in Frankfurt/Main geschehen und uns dort gezeigt war. Die absoluten Gewichte gibt Abb. 7; die Gewichte als Prozent Körpergewicht berechnet, zeigt Abb. 8. Man erkennt, daß dies relative Gewicht weitgehend konstant ist. Im besonderen zeigen die Tiere von 300—600 g keine beachtenswerten Unterschiede. Für diese Gruppe betragen die Gewichte für

Lunge	9,85 ± 0,202 g = 2,16 ± 1,1	Proz.	Körpergewicht
Leber	24,20 ± 0,440 g = 5,32 ± 1,7	Proz.	„
Milz	0,51 ± 0,002 g = 0,112 ± 0,24	Proz.	„

Die Organgewichte infiziert gestorbener Tiere sind stets höher. Sie weisen eindeutige Beziehungen zu den Organbefunden auf: je stärker die

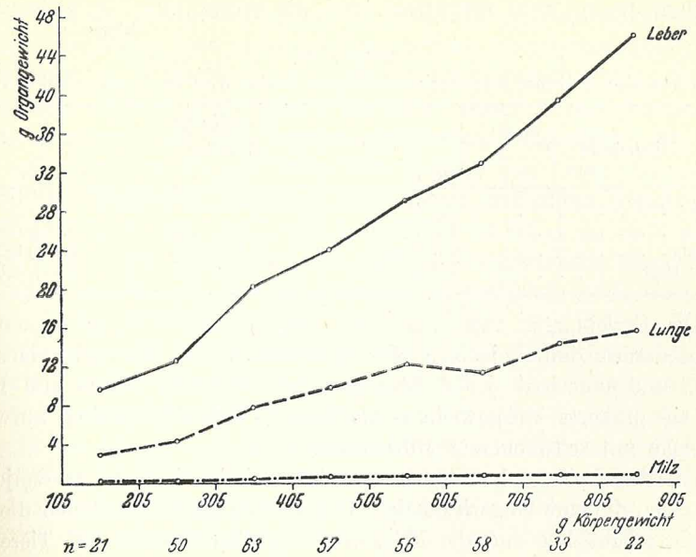

Abb. 7. Absolute Gewichte von Leber (———), Lunge (-----), Milz (—.—.) nicht infizierter normaler Meerschweinchen. Abszisse: Gewichtsklassen der Versuchstiere. Ordinate: Gewichte der Organe in Gramm.

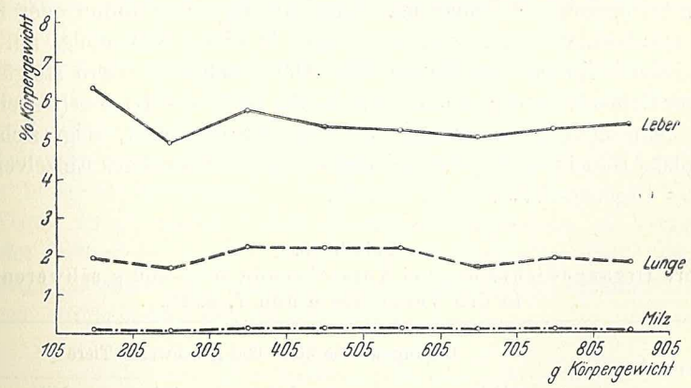

Abb. 8. Relative Gewichte von Leber (———), Lunge (-----), Milz (—.—.) nicht infizierter, normaler Meerschweinchen. Abszisse: Gewichtsklassen der Tiere. Ordinate: Organgewichte in Prozent Körpergewicht.

Organveränderungen, um so höher sind auch die Organgewichte. Für Lunge und Leber ist dies schwer demonstrierbar, da der Befund der eingegangenen Meerschweinchen durchweg ziemlich gleichartig war (s. o.). Für die Milz (Tabelle 15) sind die Unterschiede in den Gewichten der als mäßig, diffus

und fleckig veränderten Organe immer statistisch gesichert ($\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}} = > 3$). Zwischen fleckig und nekrotisch sind die Werte für $\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}}$ kleiner als 3.

Tabelle 15.
Gewichte der Milzen mit verschiedenen Befunden in Versuch 6 u. 7, 9, 13.

Milzbefund	Milzgewicht Versuch		
	6 u. 7	9	13
mäßig	2,0 ±		
diffus	4,9 ± 0,35	3,4 ± 0,17	3.5 ± 0,18
fleckig	6,5 ± 0,26	5,1 ± 0,13	6,5 ± 0,26
nekrotisch	7,9 ± 0,73	7,1 ± 0,67	8,5 ± 0,65

Die Beziehungen von Milzbefund—Milzgewicht—Ueberlebenszeit sind mithin derart, daß diejenigen Meerschweinchen, die innerhalb eines Versuches und innerhalb jeden Stammes den stärkeren Milzbefund haben, auch ein größeres Milzgewicht sowie längere Ueberlebenszeiten aufweisen, als solche mit schwächerem Milzbefund.

Es ist naheliegend anzunehmen, daß bei den Tieren aus denjenigen Versuchen, die eine längere mittlere Ueberlebenszeit zeigten, auch die Milzbefunde erheblicher und die Milzgewichte größer sind als bei Tieren aus Versuchen mit kürzerer mittlerer Ueberlebenszeit. Das ist zwar für das Milzgewicht in den in Tabelle 15 herangezogenen Versuchen 9, 6 und 7, 13 annähernd der Fall. Die mittleren Ueberlebenszeiten in diesen Versuchen stiegen in dieser Reihenfolge an. Auch die Gewichte diffus oder fleckig oder nekrotisch veränderter Milzen steigen in dieser Reihenfolge an. Aber das mittlere Gewicht der Milzen 300—600 g schwerer Tiere steigt nicht in dieser Reihenfolge, ebensowenig wie das der Leber und Lungen (Tabelle 16). Auch wenn man alle Versuche untereinander vergleicht, zeigt sich, daß eine solche Beziehung zwischen mittlerer Ueberlebenszeit des Einzelversuchs und des Organgewichtes nicht besteht.

Tabelle 16.
Mittlere Organgewichte der bei Versuchsende 300—600 g schweren Tiere in den Versuchen 6 und 7, 9, 13.

Versuch	Organgewichte 300—600 g schwerer Tiere		
	Milz	Lunge	Milz
6 u. 7	6,21 ± 0,26	15,10 ± 0,25	35,2 ± 0,67
9	4,66 ± 0,17	16,85 ± 0,30	32,3 ± 0,64
13	5,65 ± 0,20	14,99 ± 0,28	32,7 ± 0,78

Dagegen ist für jeden Versuch ein bestimmtes mittleres Organgewicht charakteristisch. Im Versuch 10 beispielsweise sind die Gewichte von Leber, Lunge und Milz bei allen Stämmen besonders hoch. Dieser Versuch ergab

für die drei Organe Werte, die über denjenigen aller anderen Versuche liegen; die Differenzen von jenem Versuch zu den anderen sind fast alle statistisch gesichert. Solch einen Fall, bei dem für Leber und Lunge und Milz gleichartige (in diesem Falle gleich hohe) Gewichte gefunden wurden, stehen andere gegenüber, bei denen eines oder zwei dieser Organe besonders ausgezeichnete Gewichte hatten. Versuch 11 z. B. war dadurch ausgezeichnet, daß das Lebergewicht sehr hoch, fast so hoch wie beim Versuch 10 war; das Lungengewicht ist niedrig; die Milz dagegen nimmt eine Mittelstellung ein.

Von Versuch zu Versuch kann das Gewicht von Leber, Lunge und Milz mithin verschieden sein, und zwar derart, daß diese Organe nicht etwa gleichartig schwer oder leicht sind. Vielmehr ist es so, daß sich die Infektion — gemessen an dem Organgewicht — verschieden stark lokalisieren kann, einmal, wie oben vom Versuch 11 berichtet wurde, besonders stark in der Leber, schwach dagegen in der Lunge; zum anderen ist auch das Umgekehrte der Fall (Tabelle 16, Versuch 9). Die Unterschiede im Milzgewicht sind im allgemeinen nicht so erheblich. Die Milzgewichte sind in allen Versuchen ziemlich gleichartig, nur Versuch 10 macht eine Ausnahme (s. o.), bei dem ein besonders hohes Milzgewicht anzutreffen war.

Für diese Betrachtungen ist es gleichgültig, ob man das relative Organgewicht auf das Anfangsgewicht oder Endgewicht bezieht, da, wie oben ausgeführt, die Gewichtsveränderung in allen Versuchen praktisch gleichartig war.

Neben diesen Verschiedenheiten von Versuch zu Versuch finden sich innerhalb des gleichen Versuches andererseits wiederum Stammesverschiedenheiten. Wie oben gezeigt wurde, hatten die Tiere des Stammes X im Vergleich zu Stamm XXII verhältnismäßig starke Milzveränderungen. Entsprechend ist das Milzgewicht verschieden: Stamm X 10 g, Stamm XXII 4 g. Auch dieser Unterschied wird durch andere Versuchsreihen bestätigt. Stamm X scheint überdies ein Stamm zu sein, der nach dem Tode besonders hohe Lebergewichte aufweist. Bei anderen Stämmen scheinen die Reaktionen an der Lunge zu überwiegen.

Wegen der genannten Verschiedenheiten von Versuch zu Versuch ist es indes besonders schwer, über Stammesverschiedenheiten bindende, eindeutige Aussagen zu machen. Um darüber sichere Auskünfte zu bekommen, wären neue Versuche notwendig.

III. Auswertung der Versuchsreihen 1—5.

Unterschiede bei der Tuberkuloseresistenz nach Injektion und Inhalation des Infektionsmaterials.

Es wurden, wie oben erwähnt, in 5 Versuchen Meerschweinchen aus Inzuchtstämmen und Sippen das Infektionsmaterial zum Teil durch Injektion, zum Teil durch Inhalation beigebracht.

Von diesen 5 Versuchen, die in den Jahren 1929—1930 durchgeführt wurden, war der 2. Versuch mißglückt. Da die Tiere für den 3. Versuch bald nach denen dieses Versuches abgesandt wurden, ist dieser 2. Versuch trotzdem in unseren Listen und Protokollen mitgerechnet worden. Er sei daher auch hier genannt, aber nicht weiter berücksichtigt. Es sind mithin an dieser Stelle von den 5 Versuchen nur der 1., 3., 4. und 5. ausgewertet.

Es wurden jeweils annähernd die gleiche Anzahl Tiere jeden Stammes und jeder Sippe für die Injektions- und Inhalationsversuche genommen. Immerhin ist in den Versuchen 4 und 5 mit einer größeren Anzahl von Tieren inhaliert worden, so daß die Anzahl der Injektionstiere im Gesamtmaterial 167, der Inhalationstiere 227 beträgt.

Im 1. Versuch wurden vornehmlich die jüngeren und im Gewicht leichteren Tiere für die Inhalation, die älteren und schwereren für die Injektion verwandt. In den übrigen Versuchen war das mittlere Gewicht und Alter beider Gruppen wesentlich ähnlicher, aber doch noch zuungunsten der Inhalationstiere verschieden. Das mittlere Gewicht aller Injektionstiere war 545 g, das der Inhalationstiere 384 g.

Die mittlere Ueberlebenszeit der einzelnen Versuche war in den Versuchen 1, 3 und 4 sehr ähnlich. Die mittlere Ueberlebenszeit des Versuches 5 war diesen gegenüber geringer. Da in den Versuchen ähnliche Versuchstieranzahlen verwandt wurden, bestanden indes keine Bedenken, die Ergebnisse aller Versuche zusammenzufassen.

Mit Ausnahme des 1. Versuches, in dem das Alter und das Gewicht der Inhalationstiere viel geringer war als das der Injektionstiere, überlebten Tiere gleichen Gewichts eine Inhalation stets länger als eine Injektion. Im Gesamtmaterial war die mittlere Ueberlebenszeit der geimpften Meerschweinchen 81,3 $\pm$ 1,8 Tage, die der Inhalationstiere 102,5 $\pm$ 2,0 Tage, Diff = 21,2 $\pm$ 2,7, $\frac{\text{Diff}}{m_{\text{Diff}}} = 7{,}8$. Die längere Ueberlebenszeit der Inhalationstiere ist bei allen Gewichtsklassen zu finden.

Mit Ausnahme des 1. Versuches war der Unterschied in der Ueberlebenszeit bei allen Inzuchtstämmen und Sippen zu finden. Die Frage, ob das Ausmaß der Differenz bei einzelnen Inzuchtstämmen verschieden ist, muß offen bleiben, da das Material im Einzelfall zu klein hierfür ist.

Bei den Inhalationstieren ist das Endgewicht nicht verschieden von dem der im Anfangsgewicht gleichen Injektionstiere.

Sowohl der Grad der Organveränderungen als das Gewicht ist bei Milz und Lunge bei den Inhalations- und Injektionstieren gleich. Dagegen ist die Leber bei den geimpften Tieren stärker verändert (M = 2,59 $\pm$ 0,044) als bei den Meerschweinchen, die die Bazillen eingeatmet hatten (M = 2,39 $\pm$ 0,037). Die Differenz (0,2 $\pm$ 0,058) ist das 3,5fache des mittleren Fehlers der Differenz. Auch das Lebergewicht ist bei den Injektionstieren größer (im Gesamtmaterial M = 45 g) als bei den Inhalationstieren (M = 37 g).

IV. Schlußbemerkungen.

Wie beim Menschen sind beim Meerschweinchen für die Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Tbc-Infektion einerseits Erbfaktoren, andererseits nichterbliche äußere Faktoren von Bedeutung. Es kann nunmehr nach den Untersuchungen von Wright und Lewis und den vorliegenden Versuchen kein Zweifel bestehen, daß beim Meerschweinchen die Erbkonstitution erstens die Ueberlebenszeit nach der Impfung, zweitens die Gewichtsveränderung während der Krankheit und drittens die besondere Lokalisation der Infektion beeinflußt. Damit in guter Uebereinstimmung stehen die Zwillingsuntersuchungen von Diehl und Verschuer (1934 und 1936) beim Menschen, sowie die Stammbaumuntersuchungen von Berghaus (1936) über Lupus und Knochen-Gelenktuberkulose beim Menschen.

Die Dauer der Krankheit vom Zeitpunkt der Infektion bis zum Exitus ist beim Meerschweinchen bei der Infektion mit der gleichen Bakterienmenge bei „jugendlichen", noch nicht geschlechtsreifen Tieren zwar deutlich, aber nur wenig verschieden von der Ueberlebenszeit von „im besten Alter" stehenden Tieren. Bei erwachsenen Meerschweinchen desselben Inzuchtstammes, d. h. von gleichem oder sehr ähnlichem Genotyp ist es dagegen bedeutungslos, ob zur Zeit der Infektion die Tiere besonders schwer (infolge guten Futters oder infolge anderer Bedingungen wie lange Trächtigkeitspausen) oder leicht sind.

Die Ueberlebenszeit wird wiederum wesentlich mitbestimmt durch das Alter der Mutter bei der Geburt der Versuchstiere: die Nachkommen jüngerer Mütter sind weniger resistent als die älterer Mütter. Selbst für die Resistenz erwachsener Tiere ist es nicht gleichgültig, ob ihre Mütter bei der Geburt noch „jung" (unter 10 Monate alt) waren oder „im besten Alter" (11—20 Monate) standen oder dies bereits überschritten hatten (über 20 Monate alt). Da das Alter der Mutter bei der Geburt auch bei der Realisation von Genen mit variabler Manifestation von Bedeutung ist, ist es fraglich, ob es sich dabei um eine unspezifische Beeinflussung des Phänotyps oder um eine für die Tbc-Resistenz spezifische Beeinflussung handelt. Das könnten erst vergleichende Untersuchungen bei anderen Infektionskrankheiten klären. Das gleiche gilt von der Bedeutung der Zeit, die bei den Versuchstieren aus späteren Würfen von dem vorhergehenden Wurf der Mutter verstrichen war. Auch die Wurffolge ist noch bei erwachsenen Tieren von Einfluß für die Ueberlebenszeit. Dabei wirkt die Wurffolge derart, daß mittellange Zwischenwurfzeiten von 64—200 Tagen sich vielleicht günstiger auswirken als solche von 64—67 Tagen, aber sicher ungünstiger sind, als extrem lange von über 200 Tagen.

Gänzlich „unbefangen" hätte man vermuten können, daß das Alter der Versuchstiere bei der Infektion wesentlich stärker wirken müßte als das Alter der Mutter bei der Geburt der Versuchstiere und als die Zeit, die bei

der Geburt der Versuchstiere von dem vorhergehenden Wurf der Mutter bis zu diesem Zeitpunkt vergangen war. Das ist aber nicht der Fall.

Unbefriedigend sind noch die Ergebnisse der Untersuchung der Milz, der Lunge und der Leber der verstorbenen Tiere insofern, als sich nur für Stamm X gegenüber den anderen untersuchten Stämmen sichere erbliche Unterschiede ergaben. Indes kann kein Zweifel bestehen, daß auch andere Stämme darin namhaftere genotypisch bedingte Verschiedenheiten aufweisen. Sie werden nur verdeckt und dadurch schwerer demonstrierbar durch das Variieren von Versuch zu Versuch.

Die Variabilität sowohl in der mittleren Ueberlebenszeit von Versuch zu Versuch als in den Organbefunden hemmten die Auswertung der Versuchsergebnisse sehr. Durch die strengst durchgeführte Inzucht ist die Erbgleichheit bzw. eine sehr große genotypische Aehnlichkeit der Versuchstiere innerhalb der Stämme gewährleistet. Obwohl sich die Versuche über mehrere Jahre hinauszogen, sind auch die Bedingungen, unter denen die Versuchstiere gezogen wurden und heranwuchsen, gleichartig gewesen. Die Versuchsergebnisse scheinen dagegen dafür zu sprechen, daß das Infektionsmaterial von Versuch zu Versuch nicht gleichartig war. Mit erheblicheren Aenderungen in der Virulenz der Tuberkelbazillen könnte man viele der Verschiedenheiten von Versuch zu Versuch erklären.

Daß so stark verschiedene Applikationsformen wie Injektion und Inhalation auf die Ueberlebenszeiten und auf die Veränderung der Leber verschieden wirken, darf nicht wundernehmen. Dagegen mag es vielleicht überraschen, daß die Lunge sowohl dem Grad als dem Gewicht nach bei beiden Versuchstiergruppen gleiche Befunde zeigte.

Literatur.

Berghaus, W., 1936. Gibt es eine erbliche Tuberkulosedisposition? Ztschr. f. Hyg. Bd. 117, S. 756—767.

Diehl, K., und Verschuer, O. v., 1933. Zwillingstuberkulose. Jena, G. Fischer.

— — 1936. Der Erbeinfluß der Tuberkulose. Jena, G. Fischer.

Lange, Br., Immunität gegen Superinfektion. Z. f. Hyg., 1929, 110, 185 u. 197.

Doerr, R., 1937. Die erblichen Grundlagen der Disposition für Infektionen und Infektionskrankheiten. Ztschr. f. Hyg., Bd. 119.

Kröning, F., 1934. Wurfgröße, Zahlenverhältnis der Geschlechter und Lebensfähigkeit bei sieben Inzucht-Meerschweinchenstämmen. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. N. F. 1, Nr. 5.

— und Engelmann, O., 1934. Penetranz, Expressivität und Asymmetrie der Ueberzehen des Meerschweinchens und die Abhängigkeit ihrer Realisation von Außenfaktoren. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, N. F. Bd. 1, Nr. 8.

— 1935. Krebs und Vererbung. Wiss. Woche Frankf.-M., Bd. 1.

Wright, S., und Lewis, P. A., 1921. Factors in resistence of guinea pigs to tuberculosis, with special regard to inbreeding and heredity. Amer. Nat., Vol. 55.

— 1926. Effects of age parents on characteristics of the guinea pig. Amer. Nat., Vol. 60.

— 1933. Inbreeding and homozygosis. Nat. Acad. Sc., Vol. 19.

III.

Die mathematisch-statistische Bewertung von Stichproben und deren Bedeutung für die Beurteilung von Tierversuchen[1]).

Zur Fragestellung von Thomas Bayes.

Von

Hermann von Schelling (Berlin-Charlottenburg).

Einleitung.

Ehe ich — als Mathematiker — eine Reihe von Fragen behandle, die mir von biologischer Seite nahe gebracht worden sind, möchte ich einige Worte über die Stellung der Wahrscheinlichkeitslehre im Rahmen der gesamten Naturwissenschaften sagen. Dies scheint mir angebracht, weil die statistische Behandlung eines Problems heute oft noch auf großes Mißtrauen stößt. Ich will freilich nicht behaupten, daß ein solches stets unbegründet wäre. Leider scheint es nämlich viele Autoren zu geben, die ernsthaft meinen, statistische Methodik erschöpfe sich in der Bildung von ein paar Durchschnittswerten oder gar Prozentangaben. Leichtfertig ziehen sie mit so dürftigen Mitteln gewagteste Schlüsse. Solche Autoren bringen sich selbst um die Frucht ihrer vielleicht wertvollen Arbeit, wenn sie sich bei der Deutung ihrer Versuchsreihen nicht die Mithilfe eines Mathematikers sichern. Größer ist aber der Schaden, der dadurch entsteht, daß das Mißtrauen gegen statistische Ergebnisse immer neu entfacht wird.

Statistische Zahlenreihen können grundsätzlich nicht durch starre Formeln gedeutet werden, sondern nur durch einen dem Einzelfall angepaßten, wahrscheinlichkeitstheoretischen Ansatz. Die rein beschreibenden Verfahren, die vielfach geübt werden, sind nur eine Vorstufe. Die Wahrscheinlichkeitslehre ist eines der interessantesten Gebiete der angewandten Mathematik. Sie hat ihre eigentümlichen logischen Schwierigkeiten, die seit Jahrhunderten bedeutende Gelehrte zum Nachdenken gereizt haben.

1) Die Arbeit wurde wegen ihrer Bedeutung für die Auswertung tierexperimenteller Versuchsergebnisse von dem Direktor des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts „Georg-Speyer-Haus“ in Frankfurt a. M. (Geh. Med.-Rat Prof. Dr. R. Otto) gefördert uud zur Veröffentlichung angenommen, wofür der Verfasser seinen verbindlichsten Dank ausspricht.

Der Wahrscheinlichkeitszusammenhang stellt eine durchaus gesetzliche Verbindung zwischen zwei Reihen von Ereignissen dar. Als Grenzfall begreift er den eindeutigen Kausalzusammenhang in sich. Die Wahrscheinlichkeitslehre wird überall da berufen sein eine Rolle zu spielen, wo sich das starre Schema des Determinismus als zu eng erweist. In der Physik erleben wir das am Beispiel der Wellenmechanik, in der Biologie brauche ich nur an die MENDELschen Regeln zu erinnern.

Die Wahrscheinlichkeitslehre ist eine Erfahrungswissenschaft. Wenn sie in Zukunft bei der Naturbeschreibung mehr und mehr in den Vordergrund treten soll, muß sie Gelegenheit haben, ihre Ansätze an der Erfahrung auf ihren Wahrheitsgehalt zu prüfen und aus der Praxis Anregungen zu weiterer Verfeinerung der Methodik zu erhalten. Dankbar habe ich es daher begrüßt, daß R. PRIGGE[1]) (Staatl. Inst. f. experimentelle Therapie) in aller Deutlichkeit darauf hingewiesen hat [10b], zur wirksamen Ausschöpfung der in dem Institut f. exper. Therapie in Frankf. a. M. ausgeführten tierexperimentellen Untersuchungen sei eine eindringende mathematische Behandlung eine unbedingte Notwendigkeit[2]). In der gleichen Note ist ein sehr bedeutsamer und neuartiger Beitrag dazu enthalten, dessen Wert durch einige irreführenden Literaturangaben von W. LUDWIG (Naturw. Bd. 25, 459) nicht herabgesetzt werden kann.

I. Der Bernoullische Problemkreis.

§ 1. Der Zweck dieser Arbeit ist es vornehmlich, die Aufmerksamkeit auf solche Fehler zu lenken, die immer wieder gemacht werden. An erster Stelle ist hier die unzulässige Verallgemeinerung von Formeln und Schlüssen zu nennen, die nur für die sogenannte normale Verteilung gültig sind. So müssen wir mit dieser beginnen, wenn auch dabei zunächst die Gefahr besteht, nur längst Bekanntes sagen zu können.

Es seien n Urnen gegeben, die alle weiße und schwarze Kugeln im bekannten Mischungsverhältnis $p:q$ enthalten. Aus jeder Urne wird eine Kugel gezogen. Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit grade x weiße Kugeln zu ziehen? Antwort erteilt die Formel von BERNOULLI

$$\mathfrak{w}\,(n,\ p;\ x) = \binom{n}{x} p^x q^{n-x};\ p+q=1 \tag{1}$$

die für $x = 0, 1, 2, \ldots . n$ gültig ist. Es ist bekannt, wie man den Erwartungswert $E(x)$ und das Streuungsquadrat s^2 berechnet; die Ergebnisse lauten:

$$E(x) = np \qquad\qquad s^2 = npq \tag{2}$$

1) Mit der vorliegenden Arbeit entspreche ich dem Wunsche von Herrn Prof. PRIGGE, das in der tierexperimentellen Praxis so dringliche Problem mathematisch so weit wie irgendmöglich zu klären.

2) Die Nummern in den eckigen Klammern beziehen sich auf das am Schluß befindliche Literaturverzeichnis. Die Nummern der Formeln werden in runde Klammern eingeschlossen werden.

Die Formel (1) ist numerisch unbrauchbar, falls n nicht sehr klein ist. Deshalb waren die Mathematiker für große Werte von n auf Näherungsdarstellungen bedacht. LAPLACE gab die folgende an:

$$\mathfrak{w}\,(n,\ p;\ x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi npq}}\, e^{-\frac{(x-np)^2}{2npq}} \tag{3}$$

Während die BERNOULLIsche Formel nur für ganzzahlige Werte von x gilt und dabei auf den endlichen Bereich von o bis n beschränkt bleibt, läßt man bei dem LAPLACEschen Ausdruck die Veränderliche x von $-\infty$ bis $+\infty$ variieren, weil das große Vereinfachungen mit sich bringt. Das hat wenig zu bedeuten. Denn die durch (3) definierte „Glockenkurve" schmiegt sich der x-Achse so schnell und so stark asymptomisch an, daß die Wahrscheinlichkeit außerhalb der Grenzen $x = o$ und $x = n$ praktisch verschwindet. Im übrigen werden wir auf diesen Punkt ausführlich zurückkommen.

Die Wahrscheinlichkeit eines speziellen Wertes von x sinkt mit wachsender Zahl der Versuche n mehr und mehr. Ihr kommt eine geringe Bedeutung zu. Wichtig ist vielmehr die Gesamtwahrscheinlichkeit, daß x in den Bereich von x_1 bis x_2 fällt. Nach (1) wäre sie auszudrücken durch

$$\sum_{x=x_1}^{x_2} \mathfrak{w}\,(n,\ p;\ x) = \sum_{x=x_1}^{x_2} \binom{n}{x} p^x q^{n-x} \tag{4}$$

Diese Summe ist nicht direkt auszuwerten. Dagegen können wir sie näherungsweise durch ein Integral über den LAPLACEschen Ausdruck ersetzen. Die Integrationsgrenzen sind dabei durch $(x_1 - \frac{1}{2})$ bis $x_2 + \frac{1}{2})$ festzulegen, weil die diskreten Werte $x = 1, 2, 3, \ldots .$ jetzt durch die Strecken $(\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{2})$, $(\frac{3}{2}$ bis $\frac{5}{2})$, $(\frac{5}{2}$ bis $\frac{7}{2})$ .... repräsentiert werden. Im allgemeinen wird von dieser Vorsichtsmaßnahme abgesehen, meist spielt die Korrektion auch keine große Rolle. Bei einer späteren Anwendung ist sie aber unbedingt notwendig. Für die Summe (4) ergibt sich also genähert:

$$\sum_{x=x_1}^{x_2} \binom{n}{x} p^x q^{n-x} \sim \int_{x=x_1-\frac{1}{2}}^{x_2+\frac{1}{2}} \frac{1}{\sqrt{2\pi npq}}\, e^{-\frac{(x-np)^2}{2npq}}\, dx \tag{4a}$$

Substituieren wir $y = \dfrac{x-np}{\sqrt{2npq}}$, $dx = \sqrt{2npq}\, dy$, so finden wir

$$\sum_{x=x_1}^{x_2} \binom{n}{x} p^x q^{n-x} \sim \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{y=\frac{(x_1-\frac{1}{2})-np}{\sqrt{2npq}}}^{\frac{(x_2+\frac{1}{2})-np}{\sqrt{2npq}}} e^{-y^2}\, dy = \tag{4b}$$

$$= \tfrac{1}{2}\left[\Theta\left(\frac{(x_2+\frac{1}{2})-np}{\sqrt{2npq}}\right) - \Theta\left(\frac{(x_1-\frac{1}{2})-np}{\sqrt{2npq}}\right)\right]$$

Die hierbei verwandte Funktion

$$\Theta(y) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^y e^{-y^2} dy$$

ist als Gausssches Wahrscheinlichkeitsintegral bekannt und fast in jedem Lehrbuch der Wahrscheinlichkeitstheorie tabuliert. Die Formel (4b) gibt also eine bequeme Möglichkeit, die Summe (4) auszuwerten. Es darf aber nicht vergessen werden, daß es sich nur um eine Näherung handelt. Bei einer solchen sind die Grenzen der Anwendbarkeit stets sorgfältig zu prüfen. Wir erwähnten schon, daß n groß sein soll. Diese Angabe ist ungenau. Werte von $n = 100$ bis $n = 125$, wie sie bei den im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie durchgeführten Versuchen üblich sind, können aber sicher in diesem Sinne als groß angesprochen werden. Doch genügt diese Voraussetzung noch nicht. Der Schwankungsbereich von np muß eingeschränkt werden. Liegt diese Größe sehr nahe bei o oder bei n, so versagt die Laplacesche Näherung. An ihre Stelle tritt eine Approximation von Poisson, die uns noch viel beschäftigen wird. Es ist wesentlich zu wissen, wann man die Formel von Laplace, wann die von Poisson zu verwenden hat. Dieser Frage hat L. von Bortkiewicz [3] eine gründliche Studie gewidmet. Er kommt zu dem Schluß, die Laplacesche Formel (3) und damit die Summenformel (4b) sei anwendbar für

$$10 < np < (n - 10) \tag{4c}$$

Dem möchte ich mich anschließen. Es mag sein, daß die Bereiche $10 < np < 15$ und $(n - 15) < np < (n - 10)$ den Formeln von Laplace und Poisson gleich zugänglich sind, weshalb K. Pearson Tafeln für den Poissonschen Fall auf diese Bezirke ausgedehnt hat. Notwendig ist dort die Anwendung der Poissonschen Formel aber nicht. Für unzweckmäßig halte ich es, den Bereich der Laplaceschen Formel durch

$$0.03 < p < 0.97$$

zu umschreiben, wie es in dem Handbuch von Rietz [12a] und auch in der deutschen Ausgabe von Rietz-Baur [12b] geschehen ist. Es kommt gar nicht auf die Größe von p an, sondern auf die von np. Die Formulierung führt für $n < 300$ in die Irre.

§ 2. Die durch den Laplaceschen Ausdruck (3) gegebene Verteilung nennt man die normale oder auch die Gausssche, weil Gauss die gleiche Funktion als Fehlerkurve angegeben hat. Bei ihr fallen die Stelle des dichtesten Wertes D (Maximum der Kurve), das arithmetische Mittel A und der Zentralwert C, für den $W(C) = \frac{1}{2}$ ist, zusammen. Die Kurve verläuft beiderseits dieses Punktes symmetrisch. Hat man eine empirische Verteilung, die man durch die normale Verteilung approximieren will, so pflegt man die aritmethischen Mittel zusammen in den Koordinatenanfang zu legen und die Längeneinheit so zu normieren, daß die empirische Streuung

$s = \frac{1}{\sqrt{2}}$ wird. Dann hat man es mit der Verteilung $\mathfrak{w}(y) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} e^{-y^2}$ zu tun. Für diese liegen die Integrale $\int_0^y \mathfrak{w}(y)dy$, wie erwähnt, vor. Aus einer solchen Tafel entnimmt man unter Beachtung von $s = \frac{1}{\sqrt{2}} = 0.70711$, daß

$$\int_{-3s}^{+3s} \mathfrak{w}(y)dy = 0.9973 \tag{5}$$

ist. Es ist üblich geworden, eine Wahrscheinlichkeit, die kleiner als 0.0027 ist, in der Praxis unbeachtet zu lassen. Bei einer normalen Verteilung beschränken wir uns also beiderseits des Erwartungswertes auf einen Bereich von der dreifachen Länge der Streuung. Diese Gewohnheit wollen wir die 3s-Regel nennen. Sie wird viel, manchmal auch kritiklos, angewandt. Streng gilt sie nur für wirklich normale Verteilungen. Diese werden aber in der Praxis die Ausnahme, nicht die Regel, sein. Also wird selbst bei scheinbar symmetrischen Verteilungen die Angabe „mit 99.73 % Wahrscheinlichkeit" cum grano salis aufzufassen sein. Bei asymmetrischen Verteilungen erhalten wir bei Anwendung der 3s-Regel eine andere Wahrscheinlichkeit. Doch wird es nicht unbedingt in allen Fällen notwendig sein, sich gerade auf die Zahl 0.9973 zu versteifen. Solange wir nicht in den Bereich der Poissonschen Verteilungen geraten, führt die 3s-Regel zu einem kaum wesentlich veränderten Ergebnis und ist noch durchaus zu empfehlen. Den Poissonschen Bereich ließen wir bei $np = 10$ beginnen. Zu dieser Kurve gehört, wenn ich einen Ausdruck vorwegnehmen darf, der in Abschnitt II § 1 definiert werden wird, die Schiefe $\rho = \frac{1}{\sqrt{10}} = 0.316$. Für Verteilungen geringerer Schiefe möchte ich an der 3s-Regel festhalten, es sei denn, eine exakte Summation oder Integration ermöglichte die sichere Abgrenzung einer Fläche des Inhaltes 0.9973. Bei stärker asymmetrischen Verteilungen ändern sich die Verhältnisse schnell. Der Erwartungswert liegt nicht mehr in der Mitte des fraglichen Bereiches, sondern rückt immer mehr auf die Seite. Die Gesamtlänge des Abschnittes wächst aber nur langsam über 6s hinaus. Wenn man der Regel die Fassung gibt, daß einer Strecke der Länge 6s die wahrscheinlichste Lage zu geben ist, so wird der Inhalt der über dieser Strecke befindlichen Fläche auch bei sehr schiefen Verteilungen weit über 90 % liegen. Beispiele werden das im dritten Abschnitt zeigen.

§ 3. Die normale Verteilung (3) teilt mit anderen in der Statistik gebräuchlichen Kurven die Eigenschaft, sich über die gesamte x-Achse zu erstrecken. Zu jedem noch so großen x gibt es also eine positive, wenn auch sehr kleine Wahrscheinlichkeit. Das kann logisch sinnlos sein. R. Prigge

[so 10a S. 193/4] und W. SCHÄFER [so 13a S. 105] haben mehrfach darauf hingewiesen. In einer Menge von Bohnen werde es zwar einige extrem kleine oder extrem große Exemplare geben, aber die Natur habe doch bestimmte, recht enge Schranken gezogen, die auf keinen Fall überschritten werden könnten. Ein Widerspruch mit der Erfahrung braucht trotzdem nicht aufzutreten. Es gibt zwar bei der normalen und auch bei anderen Verteilungen keine Schranken schlechthin. Aber wenn N Beobachtungen vorliegen, so können wir von ganz bestimmten Erwartungswerten für die extremen Elemente der Menge reden, ja diesen sogar wohldefinierte Streuungen zuordnen. Diese Größen hängen formal von N ab. Wenn jedoch N schon sehr groß ist, ändern sich die Erwartungswerte für extreme Elemente nur noch sehr wenig, selbst wenn man N vervielfacht. Da stets nur eine endliche Anzahl von Beobachtungen zur Verfügung steht, ergibt die normale Verteilung in stochastischem Sinne endliche Schranken, die mit der Erfahrung durchaus übereinstimmen, soweit sich das nach den spärlichen bisher vorliegenden Untersuchungen sagen läßt. Es wäre sehr zu wünschen, wenn diese Statistik extremer Elemente eine größere Förderung erführe. Ein Vergleich mit der Erfahrung scheitert meist daran, daß die Angaben gerade da ungenauer werden, wo sie interessant zu werden beginnen. Wenn irgendein Objekt beobachtet ist, so werden die Ergebnisse sorgfältig in Klassen der Breite b geordnet und so veröffentlicht. Es ist aber die Regel, daß die Reihe mit dem Bemerken schließt: größer als g noch 7 Elemente. Auf die möglichst genaue Größe gerade dieser Befunde käme es an. Stattdessen werden die Angaben dürftiger. Wenn schon die Bearbeiter solche extreme Einzelwerte bei ihren Schlüssen unberücksichtigt lassen wollen, so könnten sie der Statistik extremer Werte einen großen Dienst erweisen, wenn sie die 5 oder 10 äußersten Befunde so genau veröffentlichten, wie sie erhalten wurden.

Dieses Gebiet ist u. a. von R. VON MISES [8a], R. A. FISHER und L. H. C. TIPPET [6] und von B. DE FINETTI [5] beachtet worden. Doch haben diese theoretischen Arbeiten eine Umsetzung in die Praxis bisher wohl nur ganz vereinzelt erfahren. Ein wirkliches Interesse hat die Fragestellung auch nur für ganz große Reihen, etwa von $N = 10000$ an. Solche Reihen kommen in den immunbiologischen Arbeiten, denen diese Untersuchung ihre Anregung entnimmt, nicht vor. Ich werde mich deshalb darauf beschränken, das Problem nur zu skizzieren. Vor Jahren habe ich eine eingehende Statistik der extremen Werte ausgearbeitet, aber nicht bekannt gemacht, weil es mir aus den geschilderten Schwierigkeiten an einem geeigneten Material zu einem Vergleich mit der Erfahrung fehlte.

Wenn wir es mit einer normalen Verteilung zu tun haben und N Beobachtungen vorliegen, so finden wir den Erwartungswert $E(x_m)$ für den $m.$ = größten Wert aus der Gleichung

$$W(x_m) = 1 - \frac{m}{N} \tag{6}$$

die man mittels einer Tafel des Wahrscheinlichkeitsintegrals sofort nach x_m auflösen kann. Diese Angabe ist bedeutungslos ohne die zugehörige Streuung. Eine eingehende Untersuchung der Verteilungen der extremen Werte zeigt, daß diese asymmetrisch sind.

Wenn wir aber von der Schiefe in erster Näherung absehen, so erhalten wir für die Streuung des $m.$ = größten Wertes die einfache Formel:

$$s_m \sim \frac{1}{2m\sqrt{2\pi}} \cdot \frac{m!}{e^{-m} m^m} \cdot \frac{1}{x_m} \tag{7}$$

Damit gewinnen wir bereits einen klaren Ueberblick über die Verhältnisse. Wir normieren die Längeneinheit so, daß die Streuung der Ausgangsverteilung $s = \frac{1}{\sqrt{2}}$ wird. Die Verteilung hat also die Form $\frac{1}{\sqrt{\pi}} e^{-x^2}$. Es mögen $N = 10000$ Beobachtungen vorliegen. Das ergibt folgende kleine Tabelle:

m	1	2	3	4	5
$W(x_m)$	$1-1.10^{-4}$	$1-2.10^{-4}$	$1-3.10^{-4}$	$1-4.10^{-4}$	$1-5.10^{-4}$
$\Theta(x_m)$	$1-2.10^{-4}$	$1-4.10^{-4}$	$1-6.10^{-4}$	$1-8.10^{-4}$	$1-1.10^{-3}$
x_m	2.63	2.50	2.43	2.37	2.33
$\frac{1}{2m\sqrt{2\pi}} \cdot \frac{m!}{e^{-m} m^m}$	0.5422	0.3685	0.2968	0.2552	0,2274
s_m	0.206	0.147	0.122	0.108	0,098

Die fünf äußersten Elemente sind also stark auseinandergezogen, der Abstand zwischen dem ersten und dem fünften von oben beträgt rund 40 % der Streuung der Ausgangsverteilung. Die Lage der extremen Werte ist recht unsicher. Die zu ihnen gehörigen Streuungen sind größer als der Abstand zum Nachbarelement. Stirbt der älteste Bewohner einer Gegend, so kann unter Umständen ein Mann zu Seniorehren kommen, der mehrere Jahre jünger ist.

Wir wollen nun in Gedanken die Anzahl der Beobachtungen verzehnfachen, also mit $N = 100000$ rechnen. Zunächst stellen wir nach (6) fest, daß überhaupt nur neun Elemente den früheren Variationsbereich nach oben übersteigen. Auch der Größenzuwachs ist durchaus mäßig zu nennen, er beträgt nicht einmal 60 % der Ausgangsstreuung. Die genauen Zahlen ergibt die folgende Aufstellung:

m	1	2	3	4	5
$W(x_m)$	$1-1{,}10^{-5}$	$1-2{,}10^{-5}$	$1-3.10^{-5}$	$1-4.10^{-5}$	$1-5.10^{-5}$
$\Theta(x_m)$	$1-2{,}10^{-5}$	$1-4{,}10^{-5}$	$1-6.10^{-5}$	$1-8.10^{-5}$	$1-1\cdot10^{-4}$
x_m	3,02	2,90	2.84	2.79	2.75
$\frac{1}{2m\sqrt{2\pi}} \cdot \frac{m!}{e^{-m} m^m}$	0,5422	0,3685	0.2968	0.2552	0.2274
s_m	0,180	0,127	0.104	0.092	0.083

Ich kann nicht finden, daß diese Resultate unbedingt mit der Erfahrung in Widerspruch stehen müßten.

Die Rechnung, die wir eben durchgeführt haben, ist allerdings eine Art Gedankenexperiment. Die Anwendung der Formel (6) hat in praktischen Fällen ihre Bedenken. Denn selbst wenn die Masse der Beobachtungen durch eine normale Verteilung gut dargestellt wird, besteht kein zwingender Grund, eine solche Uebereinstimmung auch noch für die extremen Werte zu vermuten. Diese Schwierigkeit läßt sich aber umgehen. Eine genauere Untersuchung zeigt, daß die Verteilung der äußersten Werte weitgehend

von der Ausgangsverteilung unabhängig ist. Dadurch ist es möglich, eine für den besonderen Zweck geeignete Normalverteilung einzuführen, welche die Form

$$e^{-x-e^{-x}}$$

hat. Sie kommt bereits in der Arbeit von FISHER und TIPPET vor. Für sie kann man Erwartungswerte und Streuungen der m äußersten Werte exakt berechnen. Indem man diese Ergebnisse mit den m äußersten Beobachtungen vergleicht, ist es möglich, die zunächst unbestimmt gelassene Längeneinheit zu normieren. Damit ist die heikle Lösung von (6) vermieden und (7) durch einen strengen Ausdruck ersetzt. Von diesem Kunstgriff habe ich in meiner Theorie Gebrauch gemacht. Mir ist nicht bekannt, daß er von anderer Seite verwandt wäre.

§ 4. Nach dieser Abschweifung kehren wir zur BERNOULLI-Formel (1) zurück. Wir haben sie bisher nur behandelt für den Fall

$$10 < np < (n-10) \tag{4c}$$

Jetzt wollen wir die gegenteilige Voraussetzung

$$o < np \tag{4d}$$

machen. Durch Vertauschung von p und q wird das zweite Außengebiet miterfaßt. Die in Frage kommende Näherungsformel hat POISSON angegeben; sie lautet:

$$\mathfrak{w}(n, p; x) = \binom{n}{x} p^x q^{n-x} \sim \frac{(np)^x e^{-(np)}}{x!} \tag{8}$$

Diese Verteilung ist linksseitig begrenzt. Nach rechts gibt es zwar keine allgemeingültige Schranke, doch werden wir darin nach den Bemerkungen des vorhergehenden Paragraphen keinen Fehler sehen. Wichtig ist es, daß die POISSON-Formel ebenso wie die von BERNOULLI nur für ganzzahlige Werte von x definiert ist. Denn man muß bedenken, daß bei der Auswertung der Summe (4b) zwei Ungenauigkeiten begangen werden, einmal durch die Ersetzung der BERNOULLIschen Formel durch den Ausdruck von LAPLACE, dann aber eine zweite durch den Uebergang von der Summation zur Integration. Man kann freilich die Gleichung (8) sofort allgemeingültig machen, indem man $x!$ durch $\Gamma(x+1)$ ersetzt und einen Normierungsfaktor c hinzufügt. Auch diese Form wird gelegentlich verwendet. Doch wollen wir uns den Vorzug der diskreten Form wahren, die sich auch bei einer wichtigen theoretischen Untersuchung als überlegen erweisen wird.

Für die Statistik der seltenen Ereignisse hat erst L. VON BORTKIEWICZ [3] die Formel (8) fruchtbar gemacht, der er den Namen „Gesetz der kleinen Zahlen" gab. Es ist wichtig, daß n und p nur in der Verbindung np vorkommen. Wir setzen $np = a$, erhalten also

$$\mathfrak{w}(a; x) = \frac{a^x e^{-a}}{x!}, \qquad a = np. \tag{8a}$$

L. VON BORTKIEWICZ hat die Funktion $\mathfrak{w}(a; x)$ tabuliert. K. PEARSON [9a S. 113—121] hat seiner Tafel eine größere Genauigkeit und Ausdehnung gegeben. Während es beim LAPLACEschen Ausdruck üblich ist, nicht diesen selbst, sondern sein Integral zu tabulieren, haben die bisherigen

Bearbeiter des POISSONschen Falles, soweit mir bekannt ist, den umgekehrten Weg eingeschlagen. Wenn wir aber eine Tafel besäßen für

$$S(a; k) = \sum_{x=o}^{k} \mathfrak{w}(a; x) = \sum_{x=o}^{k} \frac{a^x e^{-a}}{x!}, \tag{9}$$

so würde diese einer Tabelle des Wahrscheinlichkeitsintegrals entsprechen. Die ersten Differenzen, die ohne weiteres abzulesen sind, ergeben die Funktion $\mathfrak{w}(a; x)$, falls diese gebraucht wird. Aus diesen Erwägungen habe ich als Anhang eine Tafel für die Summen $S(a; k)$ beigegeben. Im Verlaufe der Untersuchung wird sich noch zeigen, wie gute Dienste sie zu leisten vermag.

Für spätere Anwendungen seien noch die bekannten Werte von Erwartungswert und Streuungsquadrat der POISSONschen Verteilung notiert:

$$\begin{cases} E(x) = \sum\limits_{x=o}^{\infty} x\mathfrak{w}(a; x) = a \\ s^2 \quad = \sum\limits_{x=o}^{\infty} x^2\mathfrak{w}(a; x) - [E(x)]^2 = a^2 + a - a^2 = a. \end{cases} \tag{10}$$

Es ist also $E(x) = s^2$. Diese Beziehung muß man sich merken. Ist sie annähernd erfüllt, so weiß man, daß eine POISSONsche Verteilung eine brauchbare Näherung gibt.

II. Zusammengesetzte Probleme.

§ 1. Die bisher genannten Verteilungen sind durch ausführliche Tafeln so bekannt, daß es unnötig wäre, sie durch irgendwelche Zahlwerte vorläufig zu kennzeichnen. Es lassen sich aber nicht alle Aufgaben auf den Fall der Alternative mit bekannter Grundwahrscheinlichkeit p zurückführen. Wenn man auf zunächst unbekannte Verteilungen stößt, ist es wertvoll, diese in bestimmter Weise charakterisieren zu können. Dazu dienen die Momente. Wir unterscheiden Momente um $x = o$ und um $x = E(x) = a_1$.

$$\begin{array}{lll} \Sigma\mathfrak{w}(x) & = 1 & \\ \Sigma x\mathfrak{w}(x) & = a_1 & \Sigma(x-a_1)\,\mathfrak{w}(x) = \alpha_1 = 0 \\ \Sigma x^2\mathfrak{w}(x) & = a_2 & \Sigma(x-a_1)^2\mathfrak{w}(x) = \alpha_2 = s^2 \\ \Sigma x^3\mathfrak{w}(x) & = a_3 & \Sigma(x-a_1)^3\mathfrak{w}(x) = \alpha_3 = s^3\varrho \\ \Sigma x^4\mathfrak{w}(x) & = a_4 & \Sigma(x-a_1)^4\mathfrak{w}(x) = \alpha_4 = s^4(\varepsilon+3) \end{array} \tag{11}$$

Die Summation hat über den gesamten Wertevorrat von x zu erfolgen; ist x stetig, so tritt an Stelle der Summation die Integration. Die Momente um $x = o$ sind in der Regel einfacher zu berechnen. Wie man von ihnen zu denen um $x = E(x)$ übergeht, steht in jedem Lehrbuch der Wahrscheinlichkeitsrechnung und leuchtet auch unmittelbar ein. Es gilt

$$\alpha_k = a_k - \binom{k}{1} a_{k-1}a_1 + \binom{k}{2} a_{k-2}a_1^2 - + \cdots + (-1)^k a_1^k.$$

Rechts werden die Größen ϱ und ε neu eingeführt. Beide sind reine Zahlen, also von der Längeneinheit unabhängig. Wir nennen ϱ die Schiefe. Für symmetrische Verteilungen verschwindet sie. Bei der Poissonschen Verteilung (8a) ist $\varrho = \frac{1}{\sqrt{a}}$ oder $a = \frac{1}{\varrho^2}$. Da wir zu der Formel von Poisson erst übergehen, wenn $a < 10$ ist, so haben wir es beim Gesetz der kleinen Zahlen mit Schiefen zu tun, die größer als $\frac{1}{\sqrt{10}} = 0.316$ sind. Das gibt einen wichtigen Anhalt zur Beurteilung der Schiefe, von dem wir schon im ersten Abschnitt in § 2 Gebrauch gemacht haben. Die Größe ε heißt Exzeß. Für die normale Verteilung verschwindet sie. Ein positiver Exzeß zeigt an, daß der Gipfel der Frequenzkurve höher aufragt als der einer Normalkurve gleicher Streuung. Das ist in der Praxis natürlich sehr zu begrüßen, während man einen negativen Exzeß möglichst vermeiden soll.

§ 2. Wir betrachten zwei ganz beliebige, voneinander unabhängige Verteilungen $\mathfrak{w}(x)$ und $\mathfrak{w}(y)$, zu denen die Größen a_{1x}, s_x^2, ϱ_x, ε_x und a_{1y}, s_y^2, ϱ_y, ε_y gehören mögen. Ein Element x und ein Element y werde willkürlich herausgegriffen und aus beiden der Ausdruck $(y-x)$ gebildet. Dieser Differenz muß eine wohldefinierte Verteilung zukommen. Wir wollen sie durch die Momente kennzeichnen. Die Rechnung ist elementar [1]), sie mag daher unterdrückt werden. Das Ergebnis lautet:

$$
(12)\qquad
\begin{aligned}
a_{1(y-x)} &= a_{1y} - a_{1x} \\
s^2{}_{y-x} &= s_y^2 + s_x^2 \\
\varrho_{y-x} &= \frac{s_y^3\varrho_y - s_x^3\varrho_x}{(s_y^2 + s_x^2)^{\frac{3}{2}}} \\
\varepsilon_{y-x} &= \frac{s_y^4\varepsilon_y + s_x^4\varepsilon_x}{(s_y^2 + s_x^2)^2}
\end{aligned}
$$

Gewöhnlich findet man nur die beiden ersten Zeilen. Doch ist es wesentlich, daß sich auch die nächst höheren Kennwerte elementar und allgemeingültig angeben lassen. Aus der dritten Gleichung entnehmen wir, daß die Schiefe klein ausfällt, wenn die Ausgangsverteilungen Schiefen gleichen Vorzeichens besitzen. In der Praxis wird das oft zutreffen, weil man in der Regel nur ähnliche Verteilungen miteinander vergleicht. Die vierte Gleichung ermöglicht es, rasch das Vorzeichen des Exzesses ε_{y-x} zu ermitteln, auf dessen Bedeutung wir hingewiesen haben. Sind die Ausgangsverteilungen beide normal, ist also $\varrho_y = \varrho_x = \varepsilon_y = \varepsilon_x = 0$, so folgt $\varrho_{y-x} = \varepsilon_{y-x} = 0$. Die Vermutung liegt nahe, die Differenzverteilung sei auch normal; sie wird sich bestätigen.

1) Es ist $a_{k(y-x)} = \int\int (y-x)^k \mathfrak{w}(x)\mathfrak{w}(y)dxdy$. Nach Entwicklung des Binoms ist die Integration möglich. Dann erfolgt der Uebergang zu den $\alpha_{k(y-x)}$.

Die Anwendung, die von den Formeln (12) gemacht zu werden pflegt, ist in der Regel eine sehr beschränkte. Sie erstreckt sich meist nicht auf die ursprünglichen Elemente zweier gegebener Verteilungen, sondern auf die Verteilungen ihrer Erwartungswerte, denen eine sehr kleine Streuung zugehört. Nach der $3s$-Regel wird untersucht, ob die Differenz der Erwartungswerte den dreifachen Betrag der Streuung übersteigt. Trifft das zu, so sagt man, die Differenz sei „statistisch gesichert".

Wir werden im vierten Abschnitt die Aufgabe gestellt bekommen, aus nur zwei Versuchen statistische Schlüsse zu ziehen. Dabei handelt es sich also um die Differenz beobachteter Elemente, nicht um den Unterschied recht gut bestimmter Mittelwerte. Kaum je wird die Differenz den Betrag ihrer dreifachen Streuung übersteigen. Dieses Kriterium führt also nicht zu einer positiven Aussage. W. Schäfer [13b] hat darauf hingewiesen, daß in der Praxis nicht nur der absolute Wert der Differenz interessiert, sondern fast mehr noch ihre Lage. Es ist also eine ganz neue Frage zu beantworten, deren Behandlung ich nirgends gefunden habe.

§ 3. Wir setzen voraus, die Differenz $z = y - x$ habe den festen Wert $z = z_0$. Sie wird durch eine Strecke repräsentiert, die von $x = x$ bis $x = x + z_0$ reicht. Wie lautet die Verteilung für x, für das linke Ende dieser Strecke?

Die Antwort ist sofort gefunden; sie lautet:

$$
(13)\qquad \mathfrak{W}(z_0;\, x) = C\mathfrak{w}(x)w(x+z_0),
$$

wobei C durch $\sum_x \mathfrak{W}(z_0;\, x) = 1$ zu bestimmen ist.

Es ist nicht möglich, diese Verteilung durch ihre Momente zu kennzeichnen, wenn wir nicht über die Ausgangsverteilungen $\mathfrak{w}(x)$ und $w(y)$ bestimmte Voraussetzungen machen. Es liegt nahe, für beide die gleiche Bauart anzunehmen, da in der Praxis gleichartige Verteilungen zu vergleichen sein werden. Wir beginnen damit, $\mathfrak{w}(x)$ und $w(y)$ als normal zu betrachten. Das ergibt mit $y = x + z_0$ folgende Formeln:

$$
(14)\qquad
\begin{aligned}
\mathfrak{w}(x) &= \frac{1}{s_x\sqrt{2\pi}}\, e^{\frac{-(x-a_{1x})^2}{2s_x^2}} \quad ; \quad w(y) = \frac{1}{s_y\sqrt{2\pi}}\, e^{\frac{-(y-a_{1y})^2}{2s_y^2}} \\
\mathfrak{W}(z_0;\, x) &= C \cdot \frac{1}{2\pi s_x s_y}\, e^{-\frac{1}{2s_x^2 s_y^2}\left(s_y^2(x-a_{1x})^2 + s_x^2(y-a_{1y})^2\right)}
\end{aligned}
$$

Der Exponent ist in x quadratisch. Wir bringen ihn auf die rein quadratische Form, schlagen das konstante Glied zu C und normieren. Das Ergebnis ist:

$$
(14a)\qquad
\begin{aligned}
&\mathfrak{W}(z_0;x) = \frac{1}{s^*\sqrt{2\pi}}\, e^{-\frac{(x-a_1^*)^2}{2s^{*2}}} \quad \text{mit} \\
&a_1^* = \frac{a_{1x}s_y^2 + (a_{1y} - z_0)s_x^2}{s_x^2 + s_y^2} \quad \text{und} \quad s^{*2} = \frac{s_x^2 s_y^2}{s_x^2 + s_y^2}
\end{aligned}
$$

Wie wir bereits ankündigten, ist die Verteilung wieder normal. Ihre Streuung ist von der Größe z_0, der Differenz $(y-x)$, ganz unabhängig. Das ist ein unerwartetes Resultat, das eine der vielen speziellen Eigenschaften der normalen Verteilung widerspiegelt. Es war zu vermuten, der Erwartungswert $a_1{}^*$ für x, das linke Ende der festen Differenz $y-x=z_0$, werde ein gewogenes Mittel von a_{1x} und $(a_{1y}-z_0)$ sein. Wenn n_x und n_y die Anzahl der Beobachtungen beider Reihen bedeuten, hätte man an die Gewichte

$$\frac{n_x}{n_x+n_y}, \quad \frac{n_y}{n_x+n_y}$$

denken können. Stattdessen treten die Faktoren

$$\frac{1}{s_x{}^2}:\left(\frac{1}{s_x{}^2}+\frac{1}{s_y{}^2}\right), \quad \frac{1}{s_y{}^2}:\left(\frac{1}{s_x{}^2}+\frac{1}{s_y{}^2}\right)$$

auf. Wenn die Veränderlichen x und y Relativzahlen, nicht absolute Zahlen sind, so ist

$$\frac{1}{s_x{}^2}=\frac{n_x}{p_x q_x} \quad \text{und} \quad \frac{1}{s_y{}^2}=\frac{n_y}{p_y q_y}$$

Die beiden Gewichtssätze ähneln sich dann stark, ohne indessen völlig übereinzustimmen. Auch sind die Formeln (14a) keineswegs auf diesen Fall beschränkt.

Einen wirklichen Nutzen werden wir von unseren Formeln erst bei Behandlung des Bayesschen Problems im 3. Abschnitt haben. Wenn ich hier ein Beispiel gebe, so geschieht es nur, um alle Besonderheiten der vielleicht neuartigen Fragestellung klar hervortreten zu lassen. Westergaard und Nybolle [17, S. 267—272] behandeln eine Statistik über die Körpergröße von Rekruten aus Sardinien (x) und aus Venedig (y). Die Einzelverteilungen sind annähernd normal. Es ist:

$n_x = 6687$	$n_y = 28509$	
$a_{1x} = 161.9$	$a_{1y} = 166.6$	$a_{1(x-y)} = +4.7$
$s_x{}^2 = 19.185$	$s_y{}^2 = 30.470$	$s^2{}_{y-x} = 49.655$
$s_x = 4.38$	$s_y = 5.52$	$s_{y-x} = 7.05$

Danach läßt sich mit Bestimmtheit sagen, daß die Rekruten aus Venedig im Durchschnitt größer sind als die aus Sardinien. Wir greifen zwei Rekruten aus beiden Gruppen beliebig heraus. Der zu erwartende Größenunterschied ist erheblich kleiner als die zugehörige Streuung. Wer größer sein wird, ist also bestimmt nicht zu sagen. Wir setzen nun voraus, beide Rekruten wären gleich groß, es wäre also $y-x=z_0=0$. Die wahrscheinliche Größe von ihnen ist gesucht. (Nach (14a) erhalten wir

$$a_1{}^* = 163.7$$
$$s^{*2} = 11.772$$
$$s^* = 3.43$$

Die gemeinsame Größe wird also $163{,}7 \pm 3.43$ cm betragen. Bei der Herleitung dieses Ergebnisses haben wir die Ziffern der Einzelerhebungen in Sardinien und Venedig benutzt. Wir verfügten also über genauere Kenntnisse, als wenn uns nur die durcheinandergemengten Messungen von Rekruten aus beiden Herkunftsgebieten bekannt gewesen wären. Dann hätten wir nämlich vermuten müssen, daß die Körpergröße unserer Rekruten dem arithmetischen Durchschnitt aller Rekruten gleich wäre. Dieser aber beträgt 165,7 cm, weicht also von unserem Resultat um ganze zwei Zentimeter ab! Dieser Unterschied zeigt dringlich, daß unsere Fragestellung von denen abweicht, die gemein-

hin behandelt werden. Es muß ein Prinzip sein, die meist nur allzu knappen Beobachtungsdaten bis zum Letzten heranzuziehen. Wenn zwei Versuche oder Versuchsreihen zur Verfügung stehen, sollte man sie einzeln verwenden und nicht nur einen irgendwie gearteten Durchschnitt benutzen.

Wir hätten natürlich auch voraussetzen können, die beiden zusammentreffenden Rekruten aus Sardinien und Venedig unterschieden sich in ihrer Größe um einen bestimmten Betrag. Dann hätten wir für die zu erwartende Größe $a_1{}^*$ des Sardiniers nach (14a) natürlich einen anderen Wert erhalten, die zugehörige Streuung wäre aber mit $s^* = 3{,}43$ cm die gleiche geblieben.

§ 4. Als zweites Beispiel zu der Formel (13) wollen wir $\mathfrak{w}(x)$ und $w(y)$ als Poissonsche Verteilungen ansetzen. Im folgenden bedeuten x, y und z_0 ganze, nicht negative Zahlen. Der Fall eines negativen $z_0 = y-x$ erledigt sich durch Vertauschung der Buchstaben x und y. Wir schreiben also

$$\mathfrak{w}(x) = \frac{a^x e^{-a}}{x!} \quad ; \quad w(y) = \frac{b^y e^{-b}}{y!}$$

(15)
$$y = x + z_0$$
$$\mathfrak{W}(z_0\,;\,x) = C\,\frac{(ab)^x}{x!\,(x+z_0)!}$$

Die Bestimmung von C gelingt ebenso wie die Berechnung der Momente mit Hilfe von Besselschen Funktionen. Es würde zu weit führen, hier zunächst einen Abriß derselben zu geben. Die benötigten Formeln stehen in Jahnke-Emde: Funktionentafeln (Leipzig 1933) auf den Seiten 194 und 212; in dem gleichen Werk finden sich auch auf S. 282—283 Tafeln, von denen wir Gebrauch zu machen haben werden. Aus (15) ergibt sich zunächst aus der üblichen Definition der Besselschen Funktionen[1]) unmittelbar

$$\sum_{x=0}^{\infty} \mathfrak{W}(z_0\,;\,x) = 1 = C \cdot \frac{\mathfrak{J}_{z_0}(2i\sqrt{ab})}{(i\sqrt{ab})^{z_0}}$$

Somit erhalten wir:

(15a)
$$\mathfrak{W}(z_0\,;\,x) = \frac{(i\sqrt{ab})^{z_0}}{\mathfrak{J}_{z_0}(2i\sqrt{ab})} \cdot \frac{(ab)^x}{x!(x+z_0)!}.$$

Dabei bedeutet $\mathfrak{J}_{z_0}$ eine Besselsche Funktion erster Art der Ordnung z_0. Die Größe i ist die imaginäre Einheit. Für sie gilt, woran mir zu erinnern erlaubt sei,

$$i^{4k} = +1,\ i^{4k+1} = +i,\ i^{4k+2} = -1,\ i^{4k+3} = -i;\ k = 0, +1, \pm 2, \ldots.$$

Das Auftreten der imaginären Einheit braucht nicht zu erschrecken. Der Ausdruck (15a) ist stets reell. Es handelt sich nur um eines der vielen Beispiele, daß ein an sich reelles Problem nur mit Hilfe von imaginären Größen geschlossen gelöst werden kann. Mit Besselschen Funktionen vermag man zu rechnen wie mit Winkelfunktionen, soweit sie tabuliert vorliegen.

1) $\mathfrak{J}_p(2i\sqrt{t}) = (i\sqrt{t})^p \sum_{x=0}^{\infty} \frac{t^x}{x!\,(x+p)!}$

Für reelle Argumente scheint das sehr weitgehend der Fall zu sein. Wir brauchen sie für rein imaginäre Argumente. Da sind die Tafeln von JAHNKE-EMDE leider nur bis $\sqrt{ab} \leqq 3$ benutzbar.

Sehr elegant lassen sich die sogenannten faktoriellen Momente von $\mathfrak{W}(z_0; x)$ für jede Ordnung geschlossen ausdrücken:

$$(16)\quad \sum_{x=o}^{\infty} x(x-1)(x-2)\ldots(x-k+1)\mathfrak{W}(z_0; x) = (-1)^k (i\sqrt{ab})^k \frac{\mathfrak{J}_{z_0+k}(2i\sqrt{ab})}{\mathfrak{J}_{z_0}(2i\sqrt{ab})}$$

Aus ihnen kann man selbstverständlich auf elementarem Wege die Elemente um $x = 0$ und um $x = a_1$ berechnen. Die BESSELschen Funktionen höherer Ordnung können auf die Ordnung z_0 und $(z_0 + 1)$ reduziert werden durch wiederholte Anwendung der bekannten Formel[1])

$$(17)\quad \mathfrak{J}_{z_0+k}(2i\sqrt{ab}) = \frac{z_0+k-1}{i\sqrt{ab}}\,\mathfrak{J}_{z_0+k-1}(2i\sqrt{ab}) - \mathfrak{J}_{z_0+k-2}(2i\sqrt{ab})$$

Die Gleichung (16) ergibt für $k = 1$ direkt den Erwartungswert

$$(16a)\qquad a_1^* = \sum_{x=o}^{\infty} x\mathfrak{W}(z_0; x) = \sqrt{ab}\,\frac{\mathfrak{J}_{z_0+1}(2i\sqrt{ab})}{i\mathfrak{J}_{z_0}(2i\sqrt{ab})}$$

Für $k = 2$ erhalten wir das nächst höhere faktorielle Moment, aus dem wir mit Hilfe von (17) die Streuung finden:

$$(16b)\qquad s^{*2} = ab - a_1^* z_0 - a_1^{*2}$$

Wir können leicht auch Schiefe und Exzeß bestimmen. Doch werden die Ausdrücke etwas lang. Bei dem kurzen Variationsbereich, der POISSONschen Verteilungen eigen ist, besteht kein besonderes Bedürfnis dafür.

Wenn wir die Formeln (15) und (10) vergleichen, so erkennen wir, daß $a = s_x^2$ und $b = s_y^2$ ist. Nach (15a) hängt $\mathfrak{W}(z_0; x)$ nur von $\sqrt{ab} = s_x s_y$, nicht einzeln von den Streuungen ab. Bei normalen Ausgangsverteilungen bestand diese Eigentümlichkeit nicht. Dagegen war bei diesen die Streuung s^{*2} von der Differenz $y - x = z_0$ unabhängig, während diese Größe in (16b) sowohl explizite wie auch implizite in a_1^* vorkommt. Am besten zeigt dies ein Zahlenbeispiel. Es sei also

$$\sqrt{ab} = s_x s_y = 2$$

ohne damit $a = s_x$ und $b = s_y$ einzeln festzulegen. Die Auswertung der Formeln (16a) und (16b) ergibt mit Hilfe der Tafel im JAHNKE-EMDE, S. 282—283, die folgende Tabelle:

z_0	0	1	2	3	4	5	6	7	8
a_1^*	1.727	1.316	1.039	0.849	0.713	0.612	0.535	0.475	0.429
s^{*2}	1.018	0.952	0.842	0.732	0.640	0.566	0.504	0.449	0.384
s^*	1.009	0.976	0.918	0.856	0.800	0.752	0.710	0.670	0.620

1) Man bestätigt sie sofort, wenn man die drei BESSELschen Funktionen nach der mitgeteilten Definition als Reihen anschreibt.

Wenn wir also zum Beispiel wissen, zwei beliebige Elemente der beiden Reihen unterscheiden sich um $z_0 = 3$, so sind die Werte $x = 0{,}849$, $y = 3{,}849$ zu erwarten, wobei die zugehörige Streuung $s^* = 0.856$ beträgt. Da x und y ganze Zahlen sein müssen, so werden wir auf $x = 1$ und $y = 4$ geführt. Wegen der vollen Symmetrie in a und b ist aber auch die Lösung $x = 4$ und $y = 1$ denkbar. Wegen der recht bedeutenden Streuung ist mit dem Ergebnis an sich wenig anzufangen. Trotzdem wird uns das Formelsystem (15) und (16) beim BAYESschen Problem wertvoll werden.

Wir haben die Entwicklung mit dem unstetigen Ansatz

$$\mathfrak{w}(x) = \frac{a^x e^{-a}}{x!}\ ;\ x = 0, 1, 2, 3, \ldots.$$

durchgeführt. Für die kontinuierliche Verteilung

$$\mathfrak{w}(x) = c\,\frac{a^x e^{-a}}{\Gamma(x+1)}\ ;\ 0 < x < \infty$$

hätte ich die Konstante C in Formel (13) und die Momente von $\mathfrak{W}(z_0; x)$ nicht zu bestimmen vermocht. Auch in dieser Hinsicht erweist sich also der diskrete Ansatz der POISSONschen Formel als entschieden überlegen. Die Berechnung eines Sonderfalles hat mir gezeigt, daß die stetige und die unstetige Form für x_1^* verschiedene Werte ergeben. Der nicht notwendige Uebergang von $a!$ zu $\Gamma(x+1)$ bringt also eine weitere Ungenauigkeit mit sich, wie es zu erwarten war.

§ 5. Zum Schluß dieses vorbereitenden Abschnittes wollen wir eine Verteilung untersuchen, die weniger bekannt ist, nämlich

$$(18)\qquad \mathfrak{w}(t) = \frac{1}{n_1!}\,t^{n_1}e^{-t};\ n_1 \text{ ganz und nicht negativ.}$$

Sie besitzt den Vorzug, daß für sie der Flächeninhalt

$$(19)\qquad \int_o^t \mathfrak{w}(t)dt = \frac{1}{n_1!}\int_o^t t^{n_1}e^{-t}\,dt$$

schon tabuliert vorliegt, da er, vom Faktor $\frac{1}{n_1!}$ abgesehen, durch die sogenannte unvollständige Gammafunktion gegeben ist. Diese hat K. PEARSON [9a] in Tafeln gebracht. Die Momente um $t = o$ lassen sich leicht berechnen, es sind EULERsche Integrale zweiter Gattung. Wir erhalten:

$$(20)\qquad a_k = \int_o^{\infty} t^k \mathfrak{w}(t)\,dt = \frac{1}{n_1!}\int_o^{\infty} t^{k+n_1}e^{-t}dt = \frac{(n_1+k)!}{n_1!}$$

Genau wie bei der POISSONschen Verteilung haben Erwartungswert und Streuungsquadrat den gleichen Wert, nämlich:

$$(21)\qquad a_1 = s^2 = n_1 + 1$$

Bei beiden Verteilungen lassen sich Erwartungswert, Schiefe und Exzeß allein durch die Streuung ausdrücken. Wir erhalten:

	Erwartungswert	Schiefe	Exzeß
Nach (8a) (Poisson)	s^2	$\frac{1}{s}$	$\frac{1}{s^2}$
Nach (18)	s^2	$\frac{2}{s}$	$\frac{6}{s^2}$

Die Abweichungen von einer normalen Verteilung sind also noch stärker ausgeprägt als bei der Frequenzkurve von Poisson.

Wir werden gleichzeitig mit (18) eine zweite ebenso gebaute Verteilung betrachten:

$$w(\vartheta) = \frac{1}{\nu_1!}\,\vartheta^{\nu_1} e^{-\vartheta};\ \nu_1 \text{ ganz und nicht negativ.} \tag{18a}$$

Es werde nach der Wahrscheinlichkeit für das gemeinsame Auftreten von t und ϑ gefragt, wenn beide Größen durch die lineare Gleichung

$$\vartheta = \alpha^2 t + \beta^2 \tag{22}$$

gebunden sind. Dieselbe verallgemeinert den Ansatz des zweiten Paragraphen. Das ist hier möglich, weil die Unbekannten stetige Veränderliche sind, während sie bei der Poissonschen Verteilung ganzzahlige Werte annehmen mußten. Wenn in einem praktischen Fall β imaginär ausfällt, kann man durch Vertauschung der Unbekannten ein reelles β erzwingen; α ist von selbst stets reell. Für die gewünschte Wahrscheinlichkeit finden wir:

$$\begin{aligned}\mathfrak{W}(\alpha^2, \beta^2; t) &= C'\,\mathfrak{w}(t)\,w(\vartheta) = C'\,\mathfrak{w}(t)\,w(\alpha^2 t + \beta^2)\\ &= C\left((1+\alpha^2)t\right)^{n_1}\left[(1+\alpha^2)t + \frac{1+\alpha^2}{\alpha^2}\cdot\beta^2\right]^{\nu_1} e^{-(1+\alpha^2)t}\,(1+\alpha^2)\end{aligned} \tag{23}$$

Der Normierungsfaktor C ist durch $\int\limits_0^\infty \mathfrak{W}(\alpha^2, \beta^2; t)\,dt = 1$ festzulegen. Dazu entwickeln wir die eckige Klammer nach dem binomischen Lehrsatz und erhalten dann eine Summe von Eulerschen Integralen zweiter Gattung. Das Ergebnis ist:

$$C = \frac{1}{\sum\limits_{i=0}^{\nu_1} \binom{\nu_1}{i} (n_1 + \nu_1 - i)! \left(\frac{1+\alpha^2}{\alpha^2}\beta^2\right)^i} \tag{24}$$

Auf die gleiche Art lassen sich die Momente um $t = o$ allgemein bestimmen. Wir finden:

$$\alpha^k = \int\limits_0^\infty t^k \mathfrak{W}(\alpha^2, \beta^2; t)\,dt = \frac{1}{(1+\alpha^2)^k}\,\frac{\sum\limits_{i=0}^{\nu_1} \binom{\nu_1}{i} (k + n_1 + \nu_1 - i)! \left(\frac{1+\alpha^2}{\alpha^2}\beta^2\right)^i}{\sum\limits_{i=0}^{\nu_1} \binom{\nu_1}{i} (n_1 + \nu_1 - i)! \left(\frac{1+\alpha^2}{\alpha^2}\beta^2\right)^i} \tag{25}$$

Diese Formeln sehen sehr kompliziert aus. Doch pflegt man die Verteilung (18) in der Regel nur zu verwenden, wenn n_1 und ν_1 sehr kleine Zahlen sind.

Die Reihen haben also praktisch nur wenige Glieder und lassen sich elementar ohne irgendwelche Tafeln auswerten, was in gewisser Hinsicht einen Vorzug hat. Es hätte keinen Zweck, die allgemeinen Formeln für Streuung, Schiefe und Exzeß anzuschreiben. Wir wollen nur noch darauf aufmerksam machen, daß der Erwartungswert $a_1 = E(t)$ merkwürdig wenig auf Aenderungen von β^2 reagiert. Für $\beta^2 = 0$ hat er den Wert $\frac{n_1 + \nu_1 + 1}{1+\alpha^2}$, für $\beta^2 = \infty$ dagegen ist $a_1 = \frac{n_1 + 1}{1+\alpha^2}$. Vor allem fällt auf, daß die zweite Größe nicht verschwindet.

Mit diesen drei Beispielen wollen wir die Behandlung der im zweiten Paragraphen angeschnittenen Frage hier enden lassen, weil der Kern der Untersuchung das Bayessche Problem ist, dem wir uns nun zuwenden. Alles, was wir bisher ausführlich brachten, diente nur zu seiner Vorbereitung. Es sei aber betont, daß die Bedeutung des Ansatzes (13) sich nicht in diesen Beispielen erschöpft. So wird er z. B. auch für die im dritten Paragraphen des ersten Abschnittes gestreifte Statistik der extremen Elemente wertvoll werden. Es ließe sich etwa die Frage behandeln: In einer deutschen Großstadt von 235000 Einwohnern unterscheidet sich das Lebensalter der ältesten Bewohner um 16 Monate. Welches ist ihr wahrscheinlichstes Alter, wenn die jüngste Sterbetafel für das Deutsche Reich zugrunde gelegt wird? Diese Frage soll nur die Möglichkeiten klar machen, welche der Ansatz (13) in sich schließt, die praktische Bedeutungslosigkeit dieses Beispiels spricht nicht dagegen, daß in anderen Fällen die Statistik der extremen Elemente wertvoll werden könnte.

III. Das Bayessche Problem.

§ 1. Bernoulli fragt nach der Wahrscheinlichkeit dafür, daß unter n Fällen ein Ereignis $x$mal eintritt, wenn die Einzelwahrscheinlichkeit desselben den bekannten Wert p hat. Bayes dreht das Problem um. Unter n Fällen ist $n_1$mal ein bestimmtes Ereignis beobachtet worden, seine unbekannte Einzelwahrscheinlichkeit x wird gesucht. Man hat sich klarzumachen, daß im ersten Fall n Einzelversuche zur Diskussion stehen, während im zweiten Falle die ganze Reihe aus n Elementen als ein einziger Versuch angesehen werden muß. Der Grund, auf den eine Theorie aufgebaut werden soll, ist also sehr schmal. Ohne eine gewisse Hypothese läßt sich überhaupt nichts Bestimmtes aussagen. Gewöhnlich ergänzt man die Bayessche Frage durch den Zusatz: „. . . . wobei jeder Wert von x zwischen 0 und 1 als gleichwahrscheinlich angesehen wird“. Diese Annahme ist willkürlich, oft sogar wenig plausibel. Trotzdem ist sie nicht so bedenklich, wie sie auf den ersten Blick wirkt. Laplace hat nämlich durch seine Näherungsdarstellung der allgemeinsten Bayesschen Formel gezeigt, daß bei großem n der Einfluß der Hypothese über x immer mehr

zurücktritt. Darin liegt das Hauptverdienst von LAPLACE in dieser Frage. Im Lehrbuch von R. v. MISES findet sich auf S. 153 die instruktive Abbildung 45. Sie zeigt, daß schon bei $n = 100$ praktisch kein Unterschied besteht, ob nach der Zusatzannahme jeder Wert von x zwischen 0 und 1 gleichmöglich ist oder ob die Wahrscheinlichkeit für x mit x proportional zunimmt. Wenn also eine Reihe aus 100—125 Versuchen besteht, kann man die Hypothese einer gleichen Wahrscheinlichkeit für jeden Wert zwischen 0 und 1 für die Größe x ohne große Bedenken wagen. Sie ist am einfachsten. Die Aufgabe bietet an sich erhebliche mathematische Schwierigkeiten, so daß man jede mögliche Vereinfachung ausnutzen muß.

Die Fragestellung von BAYES war lange Zeit von einem gewissen Geheimnis umwittert. Philosophisch anmutende Termini, wie Wahrscheinlichkeit der Ursachen oder Wahrscheinlichkeit a posteriori, trugen dazu erheblich bei. Erst H. BRUNS stellt in seinem Buche „Wahrscheinlichkeitsrechnung und Kollektivmaßlehre" (Leipzig 1906) klar, daß es sich mathematisch und logisch um keinen Sonderfall handelt. Er ist aber wohl zu weit gegangen mit der Behauptung, eine Behandlung der BAYESschen Regel sei nur zum Verständnis älterer Arbeiten erwünscht, an sich könne sie ohne Schaden aus den Lehrbüchern ausgemerzt werden. Begründet wird dieser Standpunkt in der Hauptsache mit der erwähnten Notwendigkeit einer Zusatzhypothese. „Aus Nichtwissen läßt sich kein Wissen erzeugen, über diesen Satz hilft keine Kunst der Wahrscheinlichkeitsrechnung hinweg!" Bei sehr kleinem n mag dieser bittere Ausspruch nicht ganz unberechtigt sein, bei $n = 100$ ist er sicher stark übertrieben. Jedenfalls soll er uns nicht abhalten, die durch die Mitteilungen von R. PRIGGE [10b] und W. SCHÄFER [13b] wieder in Fluß gekommene BAYESsche Frage einer ins einzelne gehenden Prüfung zu unterziehen. Wie in der Einleitung betont ist, entscheidet über den praktischen Wert eines Formelsystems der Wahrscheinlichkeitslehre allein und endgültig eine ausgedehnte Erfahrung. Eine mathematische Theorie, mag sie logisch auch einwandfrei sein, ist ein idealisiertes Schema, das mit der vielgestaltigen Wirklichkeit verglichen werden muß. Ob sich befriedigende Uebereinstimmungen ergeben werden, läßt sich nicht voraussagen. Jedenfalls aber sind Fingerzeige zu einer Verfeinerung der Theorie zu erwarten. Ein ausgedehnter Vergleich zwischen Theorie und Erfahrung ist also sehr zu wünschen. Im Gegensatz zu manchen mathematischen Untersuchungen wird es mein Bestreben sein, die verschiedenen Ansätze, deren Brauchbarkeit geprüft werden soll, bis zu einer möglichst einfachen numerischen Verwendung in praktischen Einzelfällen durchzubilden. Diesem Zweck dient ja auch die Tafel der Funktion $S(a; k)$. Die Benutzung der Formeln soll auch mathematisch weniger Geübten möglich sein. Um solche nicht zu verwirren und den Text lesbarer zu gestalten, sind die oft langwierigen, wenn auch nicht schweren Herleitungen der Formeln unterdrückt.

§ 2. Es sei also unter n Fällen eine Ereignis n_1-mal beobachtet worden. Wir suchen die unbekannte Einzelwahrscheinlichkeit x dieses Ereignisses, wobei wir jeden Wert zwischen 0 und 1 für x als gleichmöglich ansehen. Die gewünschte Wahrscheinlichkeitsverteilung wird durch die BAYESsche Regel gegeben (v. MISES, Lehrbuch S. 153):

$$\mathfrak{w}(n, n_1; x) = (n+1)\binom{n}{n_1} x^{n_1}(1-x)^{n-n_1} \tag{26}$$

Wir setzen dabei die Unbekannte x als stetig veränderlich voraus. Um einen ersten Eindruck zu gewinnen, wollen wir die Momente berechnen. Es sind EULERsche Integrale erster Gattung, die geschlossen anzugeben sind. Zur Bestimmung der Momente um den Erwartungswert $E(x) = a_1$ ist die Darstellung durch eine Rekursionsformel aber vorteilhafter. Diese lautet:

$$\begin{aligned} a_1 &= \int_{x=0}^{1} x\mathfrak{w}(n, n_1; x)\,dx = \frac{n_1+1}{n+2} \\ \vdots \\ a_k &= \int_{x=0}^{1} x^k\mathfrak{w}(n, n_1; x)\,dx = \left(a_1 + \frac{(k-1)(1-a_1)}{n+k+1}\right) a_{k-1} = \frac{n_1+k}{n+k+1}\, a_{k-1} \end{aligned} \tag{27}$$

für $k = 2, 3, 4 \ldots\ldots$

Danach ist es möglich, nacheinander Erwartungswert, Streuung, Schiefe und Exzeß zu bestimmen. Wir finden:

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{n_1+1}{n+2} \\ s^2 &= \frac{a_1(1-a_1)}{n+3} \\ \varrho &= \frac{2(1-2a_1)}{s\cdot(n+4)}; \quad \varepsilon = \frac{6(1-5a_1(1-a_1)-s^2)}{s^2\cdot(n+4)\cdot(n+5)} \end{aligned} \tag{28}$$

Betrachten wir uns diese Formeln etwas näher. Der Erwartungswert $a_1 = \frac{n_1+1}{n+2}$ fällt mit dem beobachteten Wert $\frac{n_1}{n}$ nicht zusammen. Differentiation der Formel (26) zeigt dagegen, daß der beobachtete Wert gleichzeitig der dichtste Wert D ist. An dieser Stelle hat die Verteilungskurve ihr Maximum. Für $n_1 = 0$ erhalten wir $a_1 = \frac{1}{n+2}$. Was in 98 Fällen nicht passiert ist, mag beim 100. Male vorkommen. So spricht wohl das Volk, wie wir sehen, nicht ohne Grund. Der Zähler des Streuungsquadrates ist höchstens gleich 0.25. Somit ist $s \leqq \frac{1}{2\sqrt{n+3}}$. Bei $n = 100$ bis 125 kann s immerhin auf 4—5 Proz. ansteigen. Die Verteilung ist schief, wenn der Erwartungswert von $\frac{1}{2}$ verschieden ist. Der Sinn der Schiefe wechselt an dieser Stelle. Ueber das wichtige Vorzeichen des Exzesses können wir eine einfache Aussage machen, sobald n groß gegenüber 0.8 ist. Dazu er-

setzen wir im Zähler von ε die Größe s^2 durch $\frac{a_1(1-a_1)}{n+3}$. Unter der angegebenen Voraussetzung ist der Exzeß negativ im Bereich

$$\frac{5-\sqrt{5}}{10} < a_1 < \frac{5+\sqrt{5}}{10} \quad \text{oder}$$
$$0.2764 < a_1 < 0.7236,$$

außerhalb dieser Grenzen aber positiv. Für die Praxis ist ein positiver Exzeß vorzuziehen. Dieser einfache Schluß ist also wichtig. Ich habe ihn nirgends vorgefunden, wie überhaupt wohl nur die beiden ersten Zeilen von (28) in der Literatur anzutreffen sind. In der Praxis werden auch die oft nicht beachtet.

§ 3. Es ist das große Verdienst von R. Prigge, es einmal in aller Schärfe gegeißelt zu haben, daß Experimentatoren ihre Versuche immer wieder in der Form $x = \frac{n_1}{n} \pm \frac{1}{n}\sqrt{\frac{n_1(n-n_1)}{n}}$ bekanntmachen. Sie übersehen dabei nämlich ganz, daß das Bayessche Problem grundsätzlich von dem von Bernoulli verschieden ist. Formeln, die für das letztere gelten, dürfen nicht kritiklos bei dem ersteren angewandt werden. Vor allem ist die Bayessche Verteilung asymmetrisch, der dichteste Wert $D = \frac{n_1}{n}$ fällt mit dem Erwartungswert $a_1 = \frac{n_1+1}{n+2}$ nicht zusammen. Auch gelten nicht die gleichen Ausdrücke für die Streuungen in den Fällen von Bernoulli und von Bayes.

Wir wollen mit einigen Betrachtungen über allgemeine schiefe Verteilungen beginnen. Eine solche sei kurz mit $\mathfrak{w}(x)$ bezeichnet, ihre Summenfunktion mit $\int_0^x \mathfrak{w}(x)dx = W(x)$. Ziel von Wahrscheinlichkeitsüberlegungen ist es häufig, Bereiche für die Unbekannte abzugrenzen, außerhalb derer ein Auftreten fast ausgeschlossen gelten muß. Man fordert etwa

(29) $$W(x_2) - W(x_1) = 1 - \varepsilon,$$

wobei ε eine bestimmte, sehr kleine positive Größe ist. Das ist eine Gleichung für die zwei Unbekannten x_1 und x_2. Bei symmetrischen Verteilungen ist es selbstverständlich, daß man x_1 und x_2 symmetrisch zur Mitte wählen wird, wodurch sie nun bestimmt sind. Wie soll man aber bei schiefen Verteilungen vorgehen? Verschiedene Wege sind denkbar, im allgemeinen ist aber nur einer sicher gangbar. Es ist zu begrüßen, wenn (x_2-x_1) möglichst klein ausfällt. Das legt die Zusatzbedingung

(29a) $$x_2 - x_1 = \text{Minimum}$$

nahe, die im Falle symmetrischer Verteilungen automatisch erfüllt ist.

Wir erkennen das, indem wir den Ausdruck

$$u = (x_2 - x_1) + \lambda\,[W(x_2) - W(x_1) - 1 + \varepsilon]$$

bilden, ihn partiell nach den Größen x_1 und x_2 differentiieren und die Ableitungen gleich null setzen. Das ergibt

$$\frac{\delta u}{\delta x_1} = -1 - \lambda\mathfrak{w}(x_1) = 0$$
$$\frac{\delta u}{\delta x_2} = +1 + \lambda\mathfrak{w}(x_2) = 0$$

Durch Addition finden wir $\mathfrak{w}(x_2) = \mathfrak{w}(x_1)$. Schneiden wir die Frequenzkurve durch horinzontale Geraden, so ergeben die Abszissen der Schnittpunkte jeweils zusammengehörige Grenzpunkte. Die Bereichgrenzen sind also aus den beiden Gleichungen

(29b) $$W(x_2) - W(x_1) = 1 - \varepsilon \text{ und } \mathfrak{w}(x_2) - \mathfrak{w}(x_1) = 0$$

zu bestimmen. Wenn ε nach 1 geht, rücken die Punkte x_1 und x_2 nach D zusammen.

Diese Lösung der Aufgabe ist theoretisch wohl die beste. Praktisch versagt sie aber oft, weil die exakte Lösung der beiden Gleichungen (29b) nicht möglich ist.

Es wäre auch denkbar, die Restfläche ε zu gleichen Teilen auf die beiden Außenbezirke zu verteilen. Auch dann würden wir uns zu der Regelung bei symmetrischen Verteilungen nicht in Widerspruch setzen. Bei diesem Verfahren rücken die Punkte x_1 und x_2 gegen den Zentralwert C zusammen. Doch erfordert auch diese Methode eine scharfe Integration, die gerade in den extremen Bereichen oft nur schwer zu bewerkstelligen ist.

Im Grunde benötigt man nicht die unendliche Schar von Punktpaaren (x_1, x_2), sondern nur das am weitesten auseinanderliegende Paar, mit dem man gerade noch zu rechnen hat. Wenn die Schiefe der Verteilung $\varrho \leqq 0.316$ ist, wird man nach einer Bemerkung im zweiten Paragraphen des ersten Abschnittes $x_2 - x_1 = 6s$ ansetzen dürfen. Ein solcher Abstand der Grenzpunkte ist nur bei einer genau definierten Lage der Strecke $\overline{x_1x_2}$ noch zu erwarten. Bei einer auch noch so kleinen Verschiebung sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine Strecke der Länge $6s$ unter die in Betracht gezogene Grenze. Diese Wahrscheinlichkeit ist proportional der Größe $f(x) = \mathfrak{w}(x)\mathfrak{w}(x+6s)$. Das Maximum von $f(x)$, das hier interessiert, erhalten wir durch Differentiation nach x und anschließendes Nullsetzen der Ableitung. Das führt auf

(30) $$\mathfrak{w}'(x_1)\mathfrak{w}(x_1+6s) + \mathfrak{w}(x_1)\mathfrak{w}'(x_1+6s) = 0$$

Wir haben somit nur eine Gleichung für die eine Unbekannte x_1. Integrationen treten nicht auf. Differentiationen sind stets exakt durchführbar. Die Auflösung einer Gleichung mit einer Unbekannten ist durch Interpolation leicht möglich. Ist x_1 gefunden, so haben wir sofort auch x_2 aus $x_2 = x_1 + 6s$.

Diese Methode hat den unschätzbaren Vorzug, numerisch leicht durchführbar zu sein. Vielleicht erscheint sie ungewohnt. Es sei deshalb erlaubt, als Beispiel zu zeigen, wie sie im Falle der normalen Verteilung

$$\mathfrak{w}(x) = \frac{1}{s\sqrt{2\pi}}\, e^{\frac{-(x-a_1)^2}{2s^2}}$$

auf die gewohnten Grenzen führt. Wir haben

$$f(x) = \frac{1}{2\pi s^2}\, e^{\frac{-(x-a_1)^2-(x+6s-a_1)^2}{2s^2}}$$

Die logarithmische Ableitung ergibt $x_1 - a_1 + x_1 + 6s - a_1 = 0$ oder $x_1 = a_1 - 3s$ und $x_2 = a_1 + 3s$. Damit ist der Nachweis schon gelungen.

§ 4. Unsere bisherigen Ueberlegungen galten für beliebige schiefe Verteilungen, wenn auch im letzten Falle die Benutzung der $3s$-Regel der Asymmetrie gewisse Schranken auferlegte. Wir werden nachher sehen, welche Folgerungen sich speziell für die Bayessche Verteilung daraus ziehen lassen. Vorher wollen wir noch eine Lösung der Aufgabe kennenlernen, die R. Prigge [10b] angegeben hat. Er argumentiert, wie folgt. Der beobachtete Anteil kann eine Plus- oder Minusvariante des wahren, aber unbekannten Anteils x sein. Zu x gehört eine Streuung, die sich nach der Formel von Bernoulli berechnet. Denn es handelt sich um eine Alternative mit der Grundwahrscheinlichkeit x. Also kommen wir zu dem Ansatz $\frac{n_1}{n} = x \pm k\sqrt{\frac{x(1-x)}{n}}$, wobei k freigelassen wird; als Grenzfall pflegt man $k = 3$ anzusetzen, was der $3s$-Regel entspricht. Die Auflösung nach x ergibt die beiden Lösungen:

$$(31)\qquad \begin{aligned} x_1 &= \frac{1}{n+k^2}\left(n_1 + \frac{k^2}{2} - k\sqrt{\frac{n_1(n-n_1)}{n} + \frac{k^2}{4}}\right) \\ x_2 &= \frac{1}{n+k^2}\left(n_1 + \frac{k^2}{2} + k\sqrt{\frac{n_1(n-n_1)}{n} + \frac{k^2}{4}}\right) \end{aligned}$$

Das sind, von der Bezeichnung abgesehen, die Formeln von Prigge. Mit abnehmendem k konvergieren die Punkte x_1 und x_2 gegen den dichtesten Wert $D = \frac{n_1}{n}$, ohne deswegen mit dem durch (29b) definierten Punktepaar identisch zu sein. Später werden wir sehen, in welcher Beziehung die Priggeschen Punkte zu den verschiedenen von uns erwähnten Punktpaaren stehen.

Der Ansatz von Prigge erreicht, wie sich zeigen wird, mit den allereinfachsten Mitteln ein sehr zuverlässiges Ergebnis[1]). Das gilt allerdings

1) Besonders wichtig ist es, daß für beliebige Werte von n, n_1 und vor allem von k die Berechnung möglich ist. Die in der angloamerikanischen Literatur üblichen sogenannten „fiducial limits", die sich von einem ähnlichen Gedanken herleiten, sind sehr mühsam zu bestimmen, so daß nur für ganz spezielle Werte des

nur so lange, wie nicht x_1 zu nahe an 0 oder x_2 zu nahe an 1 heranrückt. Denn dann dürfen wir auch für Bernoullische Verteilungen mit den Grundwahrscheinlichkeiten x_1 und x_2 die $3s$-Regel nicht mehr verwenden. Die genauen dadurch gezogenen Schranken werden sich nachher als Nebenergebnis zeigen, schon jetzt können wir aber sagen, daß die Priggeschen Formeln für $n_1 = 0$ quantitativ nicht ganz befriedigende Resultate geben können, so lehrreich dieses Beispiel in der Priggeschen Mitteilung auch in qualitativer Hinsicht ist. Auf diesen Umstand hat Prigge selbst in einer Fußnote aufmerksam gemacht.

§ 5. Wir kehren jetzt zur Bayesschen Verteilung

$$(26)\qquad \mathfrak{w}(n, n_1; x) = (n+1)\binom{n}{n_1} x^{n_1}(1-x)^{n-n_1}$$

zurück. In den Lehrbüchern der Wahrscheinlichkeitsrechnung wird es stets so dargestellt, als ob diese exakte Formel ungeeignet wäre, die Summenfunktion $W(x) = \int_0^x \mathfrak{w}(x)dx$ zu berechnen. Das Gegenteil ist richtig. Für $W(x)$ ergibt sich ein eleganter Ausdruck, den ich nach einem mir eigentümlichen Verfahren ableiten will. Ich habe, nachdem ich ihn gefunden hatte, erfahren, daß van der Waerden [16b] das gleiche Resultat durch Rückführung auf Eulersche Integrale erster Gattung erhalten hat. Ich schreibe ausführlich:

$$(32)\qquad \Big[W(n, n_1; x)\Big]_{x_1}^{x} = \int_{x_1}^{x} \mathfrak{w}(n, n_1; x)dx\text{; dann gilt}$$

$$(33)\qquad \Big[W(n, n_1; x)\Big]_{x_1}^{x} = \Big[W(n, n_1-1; x)\Big]_{x_1}^{x} - \binom{n+1}{n_1}\Big[x_1^{n_1}(1-x)^{n-n_1+1}\Big]_{x_1}^{x}$$

Beweis: Differentiiert man diese Beziehung nach x, so hat man nach (26)

$$(n+1)\binom{n}{n_1} x^{n_1}(1-x)^{n-n_1} = (n+1)\binom{n}{n_1-1}\frac{1-x}{x}\, x^{n_1}(1-x)^{n-n_1} -$$
$$-n_1\binom{n+1}{n_1}\frac{1-x}{x}\, x^{n_1}(1-x)^{n-n_1} + (n-n_1+1)\binom{n+1}{n_1} x^{n_1}(1-x)^{n-n_1}$$

Dividiert man durch $x^{n_1}(1-x)^{n-n_1}$ und bringt das letzte Glied der rechten Seite nach links, so erhält man

$$(n+1)\binom{n}{n_1} - (n-n_1+1)\binom{n+1}{n_1} = \frac{1-x}{x}\left[(n+1)\binom{n}{n_1-1} - n_1\binom{n+1}{n_1}\right]$$

Beide Seiten verschwinden. Bis auf eine eventuelle Integrationskonstante ist (33) also schon bewiesen. Diese Konstante muß aber verschwinden, da (33) für $x = x_1$ sicher erfüllt ist.

der Größe k entsprechenden Parameters Tabellen oder Nomogramme vorliegen, die zudem nicht jeder greifbar hat. Diesen entschiedenen Vorzug der Priggeschen Formel hat W. Ludwig (s. Einl.) in seiner Kritik gänzlich verkannt.

Wir wenden die Formel (33) wiederholt an und beachten

$$\left[W(n,\,0;\,x)\right]_{x_1}^{x} = -\left[(1-x)^{n+1}\right]_{x_1}^{x} \tag{34}$$

Dann erhalten wir die streng gültige Formel von VAN DER WAERDEN, in der wir zum Schluß $x = x_2$ schreiben:

$$\left[W(n,n_1;x)\right]_{x_1}^{x_2} = -\left[\sum_{k=0}^{n_1}\binom{n+1}{k}x^k(1-x)^{n+1-k}\right]_{x_1}^{x_2} \tag{35}$$

Links steht die Fläche der BAYESschen Verteilung zwischen den Abszissen x_1 und x_2, rechts sehen wir die Differenz zweier BERNOULLIscher Summen mit den verschiedenen Grundwahrscheinlichkeiten x_1 und x_2, wie ein Vergleich mit Formel (4) sofort lehrt. Dieses merkwürdige Resultat verdient es, allmählich in den Lehrbüchern der Wahrscheinlichkeitsrechnung Einzug zu halten. Das BAYESsche Problem aus diesen zu verbannen, wie es BRUNS als Ziel vorschwebte, dürfte nicht mehr zeitgemäß sein.

Es sei erlaubt, eine historische Bemerkung einzuschieben. Die Originalabhandlungen von BAYES sind in OSTWALDS Klassiker Nr. 169 heute leicht zugänglich. Die Klarheit der Gedankenführung macht ihre Lektüre so lange zum Genuß, als nicht allzu schwerfällige mathematische Entwicklungen ermüdend wirken. Zu Lebzeiten von BAYES war in England das von LEIBNIZ stammende Integralzeichen noch verpönt, Integrationen wurden durch mühselige geometrische Ueberlegungen ersetzt. Das erschwert den Ueberblick. In der genannten Ausgabe steht auf S. 22 in Art. 3 eine Formel, die an sich mit unserem Ausdruck (35) für den Fall $x_2 = 1$ identisch ist. Nur weil BAYES bei der Integration den Normierungsfaktor $(n+1)\binom{n}{n_1}$ weg ließ und eine etwas umständliche Schreibweise verwandte, erkannte er es nicht, daß er es mit einer BERNOUILLIschen Summe zu tun hatte. Der Herausgeber H. E. TIMERDING beweist den BAYESschen Ausdruck geschickt durch partielle Integration. Er paßt sich aber in der Bezeichnungsweise seinem Autor so an, daß, so merkwürdig es auch scheinen mag, selbst ihm das schöne Resultat entging.

Für $x_1 = 0$ ergibt die Formel (35)

$$\left[W(n,\,n_1;\,x)\right]_0^x = 1 - \sum_{k=0}^{n_1}\binom{n+1}{k}x^k(1-x)^{n+1-k} = 1 - \left[W(n,n_1;x)\right]_x^1 \tag{35a}$$

Ist speziell $x = \frac{1}{2}$, so finden wir

$$\left[W(n,\,n_1;\,x)\right]_0^{\frac{1}{2}} = 1 - \frac{1}{2^{n+1}}\sum_{k=0}^{n_1}\binom{n+1}{k} \tag{35b}$$

Dieses Integral hat VAN DER WAERDEN [16a] für $n = 1$ bis $n = 15$ tabuliert soweit sein Wert über $\frac{1}{2}$ liegt. Auch für $x = 0.7$ findet man an der gleichen Stelle das Integral (35a) für eine Reihe kleiner Werte von n und n_1 berechnet. Zwar sollte man so kleine Werte von n nach Möglichkeit vermeiden, da die Bedenken von BRUNS dann ins Gewicht fallen. Wenn man aber gezwungen ist, aus ganz kurzen Reihen vorläufige Schlüsse zu ziehen, mag man auf die Tafel von VAN DER WAERDEN zurückgreifen.

§ 6. Die Formel (35) ist exakt. Ihre strenge numerische Auswertung ist im allgemeinen kaum möglich. Wenn jedoch n von der Größenordnung 100 ist, so können wir die Näherungsformeln des ersten Abschnittes verwenden. Zunächst machen wir die Annahme

$$10 < (n+1)x < (n+1) - 10 \tag{4c}$$

Dann läßt sich Formel (4b) unmittelbar benutzen

$$\left[W(n,n_1;x)\right]_0^x \overset{(35c)}{\sim} 1 - \tfrac{1}{2}\left(\Theta\left(\frac{(n_1+\frac{1}{2})-(n+1)x}{\sqrt{2(n+1)x(1-x)}}\right) + \Theta\left(\frac{\frac{1}{2}+(n+1)x}{\sqrt{2(n+1)x(1-x)}}\right)\right)$$
$$\sim 1 - \left[W(n,\,n_1;\,x)\right]_x^1$$

Das ist eine Näherungsformel. Es wäre also zwecklos, bei der numerischen Anwendung mehr als vier Dezimalen mitzunehmen. Unter diesen Umständen wird eine Vereinfachung in den meisten Fällen möglich. Für $y > 2.87$ ist $\Theta(y) = 1.0000$. Das Argument der zweiten Θ-Funktion in (35c) ist größer als $\sqrt{\frac{(n+1)x}{2(1-x)}}$. Wir können diese Θ-Funktion also durch die Einheit ersetzen, falls

$$\frac{(n+1)x}{2(1-x)} > (2.87)^2 = 8.24 \text{ ist.}$$

Das ergibt die Bedingung

$$x > \frac{16.48}{n+17.48}$$

Ist diese neben (4c) erfüllt, so haben wir also die Darstellung

$$\left[W(n,\,n_1;\,x)\right]_0^x \sim \tfrac{1}{2}\left(1 - \Theta\left(\frac{(n_1+\frac{1}{2})-(n+1)x}{\sqrt{2(n+1)x(1-x)}}\right)\right) \sim 1 - \left[W(n,n_1;x)\right]_x^1 \tag{35d}$$

Als erste Anwendung dieser Formel wollen wir den Zentralwert C berechnen, für den der Ausdruck (35d) den Wert $\frac{1}{2}$ annimmt. Wir erinnern uns an die Gleichung $\Theta(0) = 0$; mit ihrer Hilfe erhalten wir sofort

$$C = \frac{n_1+\frac{1}{2}}{n+1}$$

Wie üblich, liegt der Zentralwert C zwischen dem dichtesten Wert $D = \frac{n_1}{n}$ und dem Erwartungswert $a_1 = \frac{n_1+1}{n+2}$. Doch ist C nur genähert bestimmt, während die beiden anderen Angaben streng gültig sind.

Es möge jetzt ein Punktepaar $(x_1,\,x_2)$ so bestimmt werden, daß mit der Genauigkeit der Formel (35d)

$$\left[W(n,\,n_1;\,x)\right]_0^{x_1} = \left[W(n,\,n_1;\,x)\right]_{x_2}^1 = \frac{\varepsilon}{2}$$

ausfällt, also von außen her gleiche Restflächen abgetrennt werden. Dazu hat man die Gleichung $\Theta(y) = 1 - \varepsilon$ nach y aufzulösen, was mit der Tafel

sofort glückt. Das Ergebnis sei $y_\varepsilon = \frac{k}{\sqrt{2}}$. Dann sind x_1 und x_2 die Wurzeln der Gleichung

$$y_\varepsilon^2 = \frac{1}{2} k^2 = \frac{((n_1 + \frac{1}{2}) - (n+1)x)^2}{2(n+1)\,x(1-x)}$$

Die Auflösung liefert

$$(36) \qquad x_1, x_2 = \frac{1}{n+1+k^2}\left((n_1 + \tfrac{1}{2}) + \frac{k^2}{2} \mp k\sqrt{\frac{(n_1+\frac{1}{2})\,(n-n_1+\frac{1}{2})}{n+1} + \frac{k^2}{4}}\right)$$

Diese Formeln können mit denen von Prigge (31) unmittelbar verglichen werden. Bei großem n und n_1 sind die Unterschiede geringfügig. Sie rühren daher, daß das Punktpaar (31) gegen den dichtesten Wert D, das Punktpaar (36) dagegen den Zentralwert C zusammenrückt. Für die Gültigkeit von (36) hatten sich die beiden Voraussetzungen

$$10 < (n+1)\,x < (n+1) - 10 \text{ und } x > \frac{16.48}{n + 17.48}$$

ergeben. An sie werden wohl auch die praktisch beinahe gleichen Formeln von Prigge gebunden sein.

Wir hatten als idealste Festlegung der Grenzen x_1 und x_2 die Gleichungen (29b) gefunden:

$$W(x_2) - W(x_1) = 1 - \varepsilon$$
$$\mathfrak{w}(x_2) - \mathfrak{w}(x_1) = 0$$

Dieses System kann für die Bayessche Verteilung unmöglich scharf gelöst werden. Drücken wir aber $W(x)$ durch die Näherungsformel (35d) aus, so ergibt die zusätzliche Bedingung $x_2 - x_1 =$ Minimum nicht $\mathfrak{w}(x_2) - \mathfrak{w}(x_1) = 0$ sondern $1 - W(x_2) = W(x_1)$. Wir kommen also auf den Fall gleicher äußerer Restflächen zurück, den wir durch die Formel (36) genähert behandelt haben. Dieser Umstand zeigt deutlich, wie mißlich es ist, bei der Bestimmung feiner Abgrenzungen auf Näherungsformeln angewiesen zu sein.

In dem Ansatz (30) haben wir eine Möglichkeit zur Verfügung, ohne Integrationen die Frage der Abgrenzung zu untersuchen. Nur mußten wir wegen der Benutzung der 3s-Regel die Schiefe ϱ auf die Werte $|\varrho| < \frac{1}{\sqrt{10}} =$ 0.316 beschränken. In jedem Einzelfall wird man sich sowieso die geringe Mühe machen, die Schiefe zu berechnen. Der Vollständigkeit halber geben wir aber doch die Grenzen von n_1 bei vorliegendem n an, innerhalb derer die Bayessche Verteilung eine Schiefe $|\varrho| < 0.316$ aufweist. Diese Grenzen sind

$$\frac{1}{2}\left(n - \frac{(n+2)\,(n+4)}{\sqrt{160(n+3) + (n+4)^2}}\right) < n_1 < \frac{1}{2}\left(n + \frac{(n+2)\,(n+4)}{\sqrt{160(n+3) + (n+4)^2}}\right)$$

Um eine Vorstellung zu vermitteln, wählen wir das Beispiel $n = 100$; die Grenzen lauten dann $18 \leqq n_1 \leqq 82$. Der Anwendungsbereich für den Ansatz (30) ist also recht ausgedehnt. Die Verbindung der Formel (26)

und (30) ergibt für die Bayessche Verteilung zur Bestimmung von x_1 und x_2 die Gleichungen

$$(37) \qquad \frac{1}{x_1} + \frac{1}{x_1 + 6s} - \frac{n-n_1}{n_1}\left(\frac{1}{1-x_1} + \frac{1}{1-x_1-6s}\right) = 0,$$
$$x_2 = x_1 + 6s.$$

Die Größe s ist die Bayessche Streuung, die sich unmittelbar durch n und n_1 in folgender Weise ausdrückt:

$$s = \frac{1}{n+2}\sqrt{\frac{(n_1+1)\,(n-n_1+1)}{n+3}}$$

Würde man in (37) die Brüche beseitigen, so erhielte man eine Gleichung dritten Grades, deren numerische Auflösung nicht besonders erfreulich ist. Wenn dagegen eine Reziprokentafel und gar noch eine Rechenmaschine zur Verfügung steht, können wir die linke Seite von (37) ohne jede Mühe rasch für eine Reihe von Werten x_1 anschreiben. Interpolation liefert dann die Lösung x_1 mit jeder gewünschten Genauigkeit. Durch Addition von $6s$ bekommen wir x_2. Diese Grenzziehung arbeitet also mit genau definierten Werten, während bei den anderen Verfahren schwer übersehbare Ungenauigkeiten durch die Approximation eingehen.

§ 7. An einem Beispiel wollen wir die verschiedenen Formeln erproben. In $n = 100$ Versuchen sei ein bestimmtes Ereignis $n_1 = 30$mal eingetreten. Das sind die einzigsten Daten, die uns die Beobachtungen liefern. Gewünscht werden Aussagen über die Grundwahrscheinlichkeit x des Ereignisses.

Zunächst berechnen wir nach den Formeln (28) die Momente:

$$a_1 = 0.3039$$
$$s^2 = 0.002053 \qquad \varrho = +0.1665$$
$$s = 0.0453 \qquad \varepsilon = -0.0173$$

An diesen Ziffern finden wir unsere Voraussagen bestätigt. Die Schiefe ist absolut kleiner als 0,316. Wir hatten ja gezeigt, daß bei $n = 100$ im Intervall $18 \leqq n_1 \leqq 82$ damit zu rechnen sei. Wir wissen, daß im Bereich $0.2764 < a_1 < 0.7236$ der Exzeß negativ ausfällt. In unserem Beispiel liegt a_1 in diesem Gebiet, und zwar nahe an der unteren Grenze. Also war ein kleiner negativer Exzeß zu erwarten.

Die als Anwendung von (35d) gebrachte Näherungsformel für den Zentralwert $C = \frac{n_1 + \frac{1}{2}}{n+1}$ ergibt in unserem Beispiel $C = 0.3020$. Die charakteristischen Punkte der Verteilung haben also die folgende Lage:

Dichtester Wert D (Maximum der Kurve)	0.3000
Zentralwert C $[W(C) = \frac{1}{2}]$	0.3020
Erwartungswert a_1	0.3039

Die erste und dritte Ziffer ist streng, die mittlere nur genähert bestimmt.

Wir werden jetzt nach den verschiedenen Methoden die Schranken für x festlegen, zwischen die der wahre Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 99.73 % fallen muß. In unseren Formeln haben wir also $k = 3$ zu setzen. Das ergibt

nach (31) (Prigge)	$x_1 = 0.1838$	$x_2 = 0.4492$
nach (36)	$x_1 = 0.1859$	$x_2 = 0.4505$

Alle Voraussetzungen für die Anwendbarkeit dieser Formeln sind erfüllt gewesen. Die Unterschiede zwischen ihnen sind gering. Das Punktepaar (31) konvergiert mit $k \to o$

gegen D, das Punktepaar (36) dagegen nach dem um 0.0020 höheren Wert C. Daher kommt es im wesentlichen, daß die Ziffern der zweiten Zeile um etwa 0.0017 höher sind, als die der ersten. Die ganz elementare Schlußweise PRIGGES führt also zu einer sehr zuverlässigen Begrenzung.

Der sechsfache Betrag der Streuung beträgt in unserem Beispiel $6s = 0.2718$. die Differenz $x_2 - x_1$ ist in beiden Darstellungen etwas kleiner. Das spricht dafür, daß die $3s$-Regel ohne Bedenken angewandt werden kann. Dies ist übrigens nach unseren Festsetzungen selbstverständlich, da die Schiefe $|\rho| < 0.316$ ist. Wir wollen also der Strecke der Länge $6s$ die wahrscheinlichste Lage geben. Nach (37) handelt es sich um die Auflösung von

$$F(x_1) = \frac{1}{x_1} + \frac{1}{x_1 + 0.2718} - \frac{7}{3}\left(\frac{1}{1-x_1} + \frac{1}{1-(x_1+0.2718)}\right) = 0.$$

Wir berechnen die Werte

x_1	$F(x_1)$		
0.190	+ 0.2126	— 2167	
0.195	— 0.0041	— 1867	+ 300
0.200	— 0.1908		

Durch Interpolation bekommen wir

$$x_1 = 0.1949, \quad x_2 = x_1 + 6s = x_1 + 0.2718 = 0.4667.$$

Die Fläche ist deutlich nach rechts verschoben. Wenn wir nach (35d) die Restflächen berechnen, erhalten wir

$$\left[W(100, 30; x)\right]_0^{0.1949} = 0.0033, \quad \left[W(100, 30; x)\right]_{0.4667}^{1} = 0.0005$$

Die Gesamtwahrscheinlichkeit ist mit 0.0038 um ein Promille höher als der geforderte Wert von 0.0027. Doch müssen wir bei diesen kleinen Ziffern bedenken, daß die Unsicherheit der Näherung einen fühlbaren Einfluß ausüben wird.

Wollen wir ganz sicher gehen, so werden wir den kleinsten Wert von x_1 und den größten Wert für x_2 aus unseren Resultaten entnehmen. Das gibt den Bereich von $x_1 = 0.1838$ bis $x_2 = 0.4667$, der eine Länge von 0.2829 oder von $6.245s$ besitzt. Von D aus gerechnet entfällt dabei auf die linke Seite nur $2.565s$, auf die rechte dagegen $3.680s$. Wie recht hatte PRIGGE, den gedankenlosen Ansatz $D \pm 3s$ zu tadeln, bei dem auch noch die BERNOULLIsche statt der BAYESschen Streuung benutzt wird!

Wenn wir das Ergebnis dieses Beispiels kurz zusammenfassen, so können wir sagen, daß in diesem Durchschnittsfall die verschiedenen Methoden praktisch fast gleichwertige Resultate ergeben haben. Unter ihnen genießt die von PRIGGE den Vorzug der elementaren Herleitung und das Vorrecht der ersten Veröffentlichung.

§ 8. Wir haben uns mit dem Fall zu beschäftigen, daß die bei (35d) angegebenen Beschränkungen nicht mehr erfüllt sind. Ist nur die Bedingung $x > \frac{16.48}{n + 17.48}$ verletzt, so greifen wir auf (35c) zurück. Das macht etwas mehr Arbeit, bietet aber keine grundsätzlichen Schwierigkeiten und wird meistens nur eine kleine Korrektur der Ziffern nach sich ziehen. Wenn dagegen

$$10 < (n+1)\,x < (n+1) - 10$$

nicht befriedigt wird, so ist ein neues Verfahren einzuschlagen. Wir können annehmen, daß eine Grenzüberschreitung nach unten stattfindet. Im anderen Falle brauchen wir nur statt der Wahrscheinlichkeit x für das

Eintreten des Ereignisses die für sein Nichteintreten zu untersuchen, die $1 - x$ beträgt.

Nach der strengen Formel (35a) von VAN DER WAERDEN ist

$$\left[W(n, n_1; x)\right]_0^x = 1 - \sum_{k=o}^{n_1} \binom{n+1}{k} x^k (1-x)^{n+1-k}$$

Nach der Formel (8) des ersten Abschnittes benutzen wir die Näherung:

$$1 - \sum_{k=o}^{n_1} \frac{[(n+1)\,x]^k e^{-(n+1)x}}{k!}$$

Dieselbe läßt sich nach der Definitionsgleichung (9) schreiben

$$\left[W(n, n_1; x)\right]_0^x = 1 - S\Big((n+1)\,x;\, n_1\Big) \tag{38}$$

Für die Methode gleicher Restflächen haben wir also zur Bestimmung von x_1 die Gleichung

$$S\Big((n+1)x_1;\, n_1\Big) = 1 - \frac{\varepsilon}{2},$$

die mit Hilfe der beigegebenen Tafel sofort aufzulösen ist. Die obere Schranke bestimmt sich, wie bisher, nach Formel (35d). In diesem Ausnahmefall wird uns in der Regel nur die Methode gleicher Restflächen zur Verfügung stehen. Zwar hat PRIGGE Gültigkeitsgrenzen für seine Formeln nicht angegeben. Aber wir sahen, daß ihre Zuverlässigkeit in solchen extremen Fällen zurückgehen muß. Da die Schiefe einen absolut großen Wert erreichen dürfte, kann die wahrscheinlichste Plazierung einer Strecke der Länge $6s$ keine befriedigenden Ergebnisse liefern, da die Anwendung der $3s$-Regel nicht mehr erlaubt ist.

Ein Beispiel möge alles erläutern. Wir wählen

$$n = 100 \qquad n_1 = 4$$

Die strengen Formeln (28) liefern wieder die Momente

$$a_1 = 0.0490$$
$$s^2 = 0.000466 \qquad \rho = +0.8034$$
$$s = 0.0216 \qquad \varepsilon = +0.9038$$

Die Schiefe liegt weit über $\rho = 0.316$. Wir befinden uns tief im Gebiet eines positiven Exzesses.

Mit der Gültigkeit von (35d) entfällt auch die Bestimmung des Medians. Nach (38) erhalten wir jetzt aus

$$1 - S\Big((n+1)\,C;\, n_1\Big) = \tfrac{1}{2}$$

Das ergibt $101\,C = 4.671$ oder $C = 0.0462$. Die Aufeinanderfolge der charakteristischen Punkte ist daher

Dichtester Wert D	0.0400
Zentralwert C	0.0462
Erwartungswert a_1	0.0490

Wir trennen jetzt rechts und links Restflächen der Größe 0.0014 ab. Rechts geschieht das nach Formel (35d), links nach der neuen Formel (38). Das Ergebnis ist

$$x_1 = 0.0079 \qquad x_2 = 0.1509$$

Die Differenz $x_2 - x_1$ hat den Wert $0.1430 = 6.624s$. Die Länge der sechsfachen Streuung wird also übertroffen. In Anbetracht des ganz extrem liegenden Falles verdient es aber hervorgehoben zu werden, daß die Ueberschreitung nur rund 10 % beträgt.

Die Formeln (31) von PRIGGE liefern in unserem Beispiel die Werte

$$x_1 = 0.0101 \qquad x_2 = 0.1459$$

Sie umspannen einen Bereich von 0.1358, der zwar auch noch größer als $6s = 0.1295$ ist, aber dennoch merklich zu kurz geraten ist. Berechnen wir die Restflächen, so finden wir für die linke den Betrag 0.0037, für die rechte 0.0020, zusammen also 0.0057. Das ist drei Promille mehr als verlangt wird. Trotzdem wird man sich praktisch in der Regel damit begnügen können. Auch in diesem Ausnahmefall hat also die PRIGGEsche Formel ein recht befriedigendes Ergebnis geliefert.

Ganz versagen muß bei der großen Schiefe der Ansatz (30). Um dies klar vor Augen zu führen, schreibe ich die Werte an, zu denen wir mit ihm gelangen

$$x_1 = 0.0216 \qquad x_2 = 0.1511.$$

Der obere Wert ist zwar sehr befriedigend. Aber die linke Restfläche berechnet sich nach (38) zu 0.0704! Dieser Fall möge als deutliche Warnung vor einer kritiklosen Anwendung der $3s$-Regel dienen!

In unserem Beispiel werden wir uns für die Schranken $x_1 = 0.0079$ und $x_2 = 0.1509$ entscheiden. Von der Gesamtstrecke der Länge $6.624s$ liegt nur $1.487s$ links von D, dagegen $5.137s$ rechts vom dichtesten Punkt. Der Unterschied gegen die gedankenlose Schreibweise $\pm\, 3s$ ist wirklich groß!

§ 9. In seiner Mitteilung hat R. PRIGGE [10b] auch den Fall $n_1 = 0$ herangezogen. Dieser läßt sich nun sehr einfach direkt behandeln. Die BAYESsche Verteilung (26) lautet dann nämlich

$$\text{(26a)} \qquad \mathfrak{w}(n, 0; x) = (n+1)\,(1-x)^n.$$

Daraus folgt

$$\Big[W(n, 0; x)\Big]_0^x = -\Big[(1-x)^{n+1}\Big]_0^x = 1-(1-x)^{n+1}$$

Wir wollen eine zu 99.73 % sichere Angabe machen, daß zukünftig $x < x_1$ ausfällt. Dann bestimmt sich x_1 also aus der Gleichung $(n+1)\ \lg_{10}(1-x_1) = \lg_{10} 0.0027 = -2.56864$. Das ergibt folgende kleine Tabelle:

n	x_1	nx_1 (abgerundet)
9	0.4465	4
99	0.0574	6
999	0.0059	6
9999	0.0006	6

Wenn also eine Sache $n$mal gut abgelaufen ist, wobei $n > 100$ ist, so können wir mit 99.73 %. Wahrscheinlichkeit nur aussagen, daß sie bei den nächsten n Wiederholungen höchstens sechsmal schlecht ausgehen wird. Diese Feststellung folgt klar aus der BAYESschen Regel. Sie wird schon oft gemacht worden sein. Es handelt sich aber natürlich um einen Grenzfall, der einem unvoreingenommenen Laien unbegreiflich vorkommen muß. Wenn in n Fällen kein Unglück eingetreten ist, also keine diesbezügliche Erfahrung vorliegt, erscheint es sonderbar, eine Wahrscheinlichkeit künftiger Unfälle herauszurechnen. Nichtwissen gibt hier wirklich die

Berechnungsgrundlage ab. Aber gerade weil der Fall logisch bedenklich ist, wäre es wichtig, einwandfreies Erfahrungsmaterial zu dieser Frage zu sammeln. Ueber den Wert des Ansatzes (26a) vermag einzig und allein die Erfahrung zu entscheiden.

§ 10. Die Eigenschaften einer einzelnen BAYESschen Verteilung dürften jetzt im wesentlichen herausgearbeitet sein. Es handelt sich nur noch darum, abschließend festzustellen, welche Lehren ein Experimentator daraus ziehen könnte. Nur zwei Größen vermag er zu variieren, die Anzahl der Versuche n und bis zu einem gewissen Grade auch die Anzahl der positiven Reaktionen n_1. Dem Wachsen von n ziehen äußere Umstände in der Regel enge Schranken. Wenn n im Bereich von 100 bis 125 liegt, muß man sehr zufrieden sein. Durch die Versuchsanordnung läßt sich der Anteil $n_1 : n$ in gewissen weiten Grenzen vorausschätzen. Es erhebt sich also die Frage, welchen Spielraum wir anstreben sollen, damit aus einer festen Anzahl von n Versuchen möglichst sichere Schlüsse gezogen werden können. Von VAN DER WAERDEN wird die Ansicht vertreten, im Idealfall müßten gerade die Hälfte der Versuche positiv ausfallen. Ich vermag mich dieser Schlußfolgerung aus der sonst so bewundernswerten Arbeit nicht ohne Bedenken anzuschließen. Aus unseren Formeln (28) liest man doch ab, daß die Streuung s für $a_1 = \frac{1}{2}$ ihr Maximum erreicht. Dazu kommt als ungünstig zu wertende Tatsache der sicher erheblich negative Exzeß. Mir scheint eine Bestimmung von x sicherer auszufallen, wenn a_1 zwischen 0.15 und 0.25 oder zwischen 0.75 und 0.85 liegt. Zur kleineren Streuung gesellt sich der Vorteil eines positiven Exzesses, der die Wahrscheinlichkeit der Werte in der Nachbarschaft von D überhöht. Voraussetzung ist dabei allerdings, daß die Alternative ganz eindeutig entscheidbar ist, weil bei kleinem n_1 eine Fehldeutung von stärkerem Einfluß sein würde. Ich verkenne nicht die Schwierigkeit, vorauszuschätzen, daß $n_1 : n$ in die genannten engen Bereiche fällt. Mir liegt nur an dem Hinweis, daß diese Gebiete als günstig anzusehen sind, wenn $n_1 : n$ zufällig einmal in sie fällt. Noch extremere Werte führen zu stark asymmetrischen Verteilungen, deren Studium, wie wir gesehen haben, gewisse theoretische Schwierigkeiten mit sich bringt.

Mancher Leser wird finden, daß das praktische Ergebnis dieses Abschnittes dem mathematischen Aufwand nicht entspricht. Die abgegrenzten Spielräume in den Beispielen erscheinen ihm vielleicht zu hoch. Daran läßt sich nichts ändern. Die Versuchsanordnung nach BAYES ist undankbar, sie gibt nicht mehr her. Ziel dieses Abschnittes sollte es sein, das Aeußerste aus ihr herauszuholen. Aber gleichzeitig galt es auch, klar festzustellen, was aus solchen Versuchen nicht geschlossen werden kann. Bei dem Bemühen um eine saubere statistische Methodik ist die Warnung vor voreiligen Fehlschlüssen fast eben so wichtig wie die Angabe einwandfreier Formeln, die vielleicht wegen ihrer angeblich geringen Leistung enttäuschen mögen.

IV. Zwei Bayessche Verteilungen.

§ 1. Eine für die Praxis wichtige Frage bleibt noch zu erledigen, das Differenzenproblem. Im zweiten Abschnitt konnten wir es für drei spezielle Beispiele lösen. Der Ansatz (13), der dort etwas gekünstelt wirkte, ist uns jetzt bitter nötig. Denn, wie wir schon betonten, repräsentiert im BAYESschen Fall eine ganze Versuchsreihe nur eine einzige Beobachtung, zwei solcher Reihen daher zwei Beobachtungen. Die Differenz zweier Beobachtungsergebnisse soll also beurteilt werden. Grade das bezweckte unser Ansatz (13). Es ist sehr bedauerlich, aber nicht zu ändern, daß er im Falle zweier BAYESscher Verteilungen zu numerisch unbrauchbaren Ausdrücken führt. Die Integrationen sind zwar durchführbar, aber mit den auftretenden Doppelsummen ist praktisch nichts anzufangen. So kann die Aufgabe leider nur in roher Annäherung behandelt werden.

Die beiden Versuchsreihen mit den unbekannten wahren Anteilen x und y bestehen aus n_x und n_y Elementen. Von ihnen tragen n_{1x} bzw. n_{1y} das Merkmal, auf das es grade ankommt. Es soll geprüft werden, ob die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieses Merkmals in den beiden Reihen wesentlich verschieden ist. Dazu werden wir nach (28) die Erwartungswere von x und y und die zugehörigen Streuungen berechnen. Darauf bilden wir nach (12) Erwartungswert und Streuung der Differenzverteilung. Kaum je wird es vorkommen, daß $|a_{1(y-x)}| > 3\, s_{y-x}$ ausfällt. Dazu sind die Streuungen wohl stets zu groß. Der übliche Weg, einen Unterschied statistisch zu sichern, versagt also in der Regel. Immerhin gewinnen wir, wenn $|\varrho_{y-x}| < 0.316$ bleibt, nach dem 3s-Verfahren einen Ueberblick, mit welchen extremen Differenzen verschiedenen Vorzeichens wir geradenoch zu rechnen haben. Diese Differenzen müssen dann nach der im zweiten Abschnitt ausgearbeiteten Methodik richtig gelagert werden.

Dabei sind wir, wie schon gesagt, auf Näherungen angewiesen. Solange die Schiefen der einzelnen BAYESschen Verteilungen kleiner als 0.316 sind, benutzen wir zur Approximation normale Verteilungen mit den charakteristischen Größen a_{1x}, s_x^2 und a_{1y}, s_y^2. Ich weiß, daß diese Näherung grob ist, aber sie wird auch sonst viel verwandt und dürfte für den vorliegenden Zweck ausreichen. Wir setzen also $y = x + z_0$ und erfahren aus (14a), daß der Erwartungswert von x gleich

$$a_1^* = \frac{a_{1x} s_y^2 + (a_{1y} - z_0) s_x^2}{s_x^2 + s_y^2}$$

ist, der von y also $a_1^* + z_0$. Das zugehörige Streuungsquadrat ist

$$s^{*2} = \frac{s_x^2 s_y^2}{s_x^2 + s_y^2}$$

unabhängig von dem Betrage von z_0. Damit ist die Aufgabe gelöst.

Unter den bisherigen Voraussetzungen läßt sich aber auch ein anderer Weg gehen, nämlich der gleiche, der uns zu Formel (30) geführt hat. Die größten Differenzen von $y-x$, mit denen noch zu rechnen ist, betragen nach der 3s-Regel

$$z_0 = a_{1y} - a_{1x} \pm 3 \sqrt{s_x^2 + s_y^2} \tag{39}$$

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer solchen Differenz ist proportional zu

$$x^{n_{1x}} (1-x)^{n_x - n_{1x}} (x + z_0)^{n_{1y}} (1 - x - z_0)^{n_y - n_{1y}}$$

Nur in ihrem Maximum ist sie noch inbetracht zu ziehen. Durch Nullsetzen der logarithmischen Ableitung finden wir die untere Schranke x; die obere ist dann $y = x + z_0$. Auf diese Weise gelangen wir zu der Gleichung:

$$F(x) = \frac{n_{1x}}{x} + \frac{n_{1y}}{x + z_0} - \frac{n_x - n_{1x}}{1-x} - \frac{n_y - n_{1y}}{1 - x - z_0} = 0. \tag{40}$$

Für verschiedene Werte von x legen wir uns eine kleine Tabelle für $F(x)$ an, Interpolation liefert dann x. Dieser Ansatz hat den beträchtlichen Vorzug, eine strenge Lösung zu sein. Er ist allerdings von der Gültigkeit der 3s-Regel für die Differenzenverteilung abhängig. Die Schiefe $|\varrho_{y-x}|$ soll nicht über 0.316 hinausgehen. Grade um hier nicht im Dunklen tappen zu müssen, ist durch Formel (12) die selten gegebene Möglichkeit geboten worden, den Ausdruck ϱ_{y-x} schnell und exakt zu berechnen.

§ 2. Wie immer, werden wir an einem Beispiel unsere Formeln erläutern. Zwei Versuche seien angestellt worden mit dem Ergebnis

$$n_x = 100,\ n_{1x} = 25; \qquad n_y = 120,\ n_{1y} = 40.$$

Die x-Reihe ergibt also $\frac{n_1}{n} = \frac{1}{4}$, die y-Reihe $\frac{n_1}{n} = \frac{1}{3}$. Was ist zu diesem Unterschied zu sagen?

Auf dem angegebenen Wege erhalten wir die charakteristischen Größen

$a_{1x} = 0.2549$	$a_{1y} = 0.3361$	$a_{1(y-x)} = +0.0812$
$s^2_x = 0.001844$	$s^2_y = 0.001814$	$s^2_{y-x} = 0.003658$
$s_x = 0.0429$	$s_y = 0.0426$	$s_{y-x} \quad 0.0605$
$\rho_x = +0.0560$	$\rho_y = +0.0417$	$\rho_{y-x} = -0.0064$
$\varepsilon_x = +0.0145$	$\varepsilon_y = -0.0250$	$\varepsilon_{y-x} = -0.0025$

Zu den Ziffern darf bemerkt werden, daß ρ_{y-x} und ε_{y-x} so klein sind, daß die Differenzverteilung praktisch normal ist. Wir finden nach der also sicher erlaubten 3s-Regel

$$z_0 = +0.0812 \pm 0.1815 \text{ oder}$$
$$z_0 = -0.1003 \text{ bzw. } +0.2627$$

Im ersten Falle bekommen wir für den Erwartungswert von x nach der Formel des vorangegangenen Paragraphen

$$a_1^* = x = 0.3464;\ y = x + z_0 = x - 0.1003 = 0.2461.$$

Im zweiten Falle finden wir

$$a_1^* = x = 0.1634;\ y = x + z_0 = x + 0.2627 = 0.4261.$$

Man wird den Wunsch haben, das gleiche Beispiel nach der Formel (40) durchzurechnen.

Ich führe nur das Ergebnis an:

Für $z_0 = -0.1003$	$x = 0.3583$	$y = 0.2580$
Für $z_0 = +0.2627$	$x = 0.1759$	$y = 0.4386$

Die Ziffern der ersten Zeile liegen um 0.0119, die der zweiten Zeile um 0.0124 höher als die früheren Werte. Da es sich bei dem ersten Verfahren um eine Näherung handelte, ist der Unterschied nicht verwunderlich. Seine Bedeutung ist gering. Der Experimentator wird die großen Spielräume von x und y mit Mißfallen betrachten. Sie lassen sich aber leider nicht hinabdrücken.

§ 3. Wenn die Asymmetrie der einzelnen Bayesschen Verteilungen so groß wird, daß ihre Schiefen $|\varrho_x|$ und $|\varrho_y|$ den Wert 0.316 übersteigen ist die Annäherung durch normale Verteilungen unstatthaft. Um zu beurteilen, welche Approximation sich dann empfiehlt, schreiben wir die Momente der Bayesschen Verteilung (28) in der Form:

$$na_1 = (n_1+1)\cdot\frac{n}{n+2} \sim n_1+1$$

$$(ns)^2 = na_1\,(1-a_1)\,\frac{n}{n+3} \sim na_1\,(1-a_1)$$

$$\rho = \frac{2}{ns}\,(1-2a_1)\,\frac{n}{n+4} \sim \frac{2}{ns}\,(1-2a_1)$$

$$\varepsilon = \frac{6}{(ns)^2}\left(1-5a_1(1-a_1)-s^2\right)\frac{n}{n+4}\cdot\frac{n}{n+5} \sim \frac{6}{(ns)^2}\left(1-5a_1(1-a_1)-s^2\right)$$

Die bisher vorgenommenen Vernachlässigungen sind bei großem n belanglos. Betrachten wir statt der Veränderlichen x die Variable $t = nx$, so hat diese den Erwartungswert na_1, das Streuungsquadrat $(ns)^2$, die Schiefe ρ und den Exzeß ε, da die beiden letzten Ausdrücke vom Maßstab unabhängig sind. Ist a_1 sehr klein, so gilt genähert

$$(na_1) = n_1+1\,,\quad (ns)^2 = n_1+1\,,\quad \rho = \frac{2}{ns}\,,\quad \varepsilon = \frac{6}{(ns)^2}$$

Ein Vergleich mit dem fünften Paragraphen des zweiten Abschnitts zeigt, daß mit abnehmendem n_1 die Verteilung der Grenzform

$$\mathfrak{w}(t) = \frac{1}{n_1!}\,t^{n_1}e^{-t}\,,\quad t>0$$

zustrebt, wobei $t = nx$ ist. Zum ersten Male hat das Frau H. Pollaczek-Geiringer [11] erkannt. Da aber ρ und ε sich ihren Grenzwerten steigend nähern, kann man nach der gleichen Tabelle die Bayessche Verteilung mit ziemlich demselben Recht bei kleinem n_1 durch die vertrautere Poissonsche Verteilung

$$\mathfrak{w}(t) = \frac{(n_1+1)^t e^{-(n_1+1)}}{t!}\,,\quad t = 0, 1, 2, \ldots$$

ersetzen, wobei wieder t für nx geschrieben ist.

Wir beginnen mit diesem Ansatz. Den zwei Bayesschen Verteilungen, denen die Ausdrücke x, n_x, n_{1x} und y, n_y, n_{1y} zugehören, stellen wir die beiden Poissonschen Verteilungen

$$\mathfrak{w}(t_x) = \frac{(n_{1x}+1)^{t_x}e^{-(n_{1x}+1)}}{t_x!}\,,\quad w(t_y) = \frac{(n_{1y}+1)^{t_y}e^{-(n_{1y}+1)}}{t_y!}$$

zur Seite. In ihnen müssen $t_x = n_x x$ und $t_y = n_y y$ ganze Zahlen sein. Nach II § 4 können wir die wahrscheinlichste Lage von $z_0' = t_y - t_x > 0$ bestimmen. Es ist leider nicht möglich, dadurch die wahrscheinlichste Lage der eigentlich vorgegebenen Differenz $z_0 = y - x$ festzulegen. Wenn wir von einem ganzzahligen $t_y = n_y y$ ausgehen, würden wir bei beliebigem $z_0 = y - x$ nicht zu einem ganzzahligen $t_x = n_x x$ gelangen, wie es doch notwendig ist. Wir helfen uns damit, daß wir $z_0 = y - x$ mit $\sqrt{n_x n_y}$ multiplizieren und die zu $\sqrt{n_x n_y}\,(y-x)$ nächstgelegene ganze Zahl als $z_0' = t_y - t_x$ einführen. Wenn n_x und n_y nicht allzu verschieden sind, ist dieser Ausweg immerhin erträglich. Jetzt können wir die Formeln (16a) und (16b) anwenden, wobei wir $\sqrt{ab}$ durch $\sqrt{(n_{1x}+1)\,(n_{1y}+1)}$ zu ersetzen haben. Der wahrscheinlichste Wert von t_x bei festem $z_0' = t_y - t_x$ ist also nach (16a)

$$a_1^* = \sqrt{(n_{1x}+1)\,(n_{1y}+1)}\;\frac{\mathfrak{J}_{z_0'+1}\left(2i\sqrt{(n_{1x}+1)\,(n_{1y}+1)}\right)}{i\,\mathfrak{J}_{z_0'}\left(2i\sqrt{(n_{1x}+1)\,(n_{1y}+1)}\right)}$$

Die zugehörige Streuung finden wir aus (16b) zu

$$s^{*2} = (n_{1x}+1)\,(n_{1y}+1) - a_1^*\,z_0' - a_1^{*2}$$

Der wahrscheinlichste Wert von t_y ist $a_1^* + z_0'$. Zu x und y kehren wir zurück, indem wir durch $\sqrt{n_x n_y}$ dividieren. Die wahrscheinlichsten Werte von x und y sind also

$$\frac{a_1^*}{\sqrt{n_x n_y}} \quad\text{und}\quad \frac{a_1^* + z_0'}{\sqrt{n_x n_y}}$$

Da alle Formeln in x und y symmetrisch sind, können wir diese beiden Variablen miteinander vertauschen, um ein positives z_0' zu erzwingen.

Die andere Approximation bietet den Vorteil, wirklich von $z_0 = y - x$ ausgehen zu können. Die beiden Verteilungen lauten:

$$\mathfrak{w}(t_x) = \frac{1}{n_{1x}!}\,t_x^{n_{1x}}e^{-t_x}\,,\quad w(t_y) = \frac{1}{n_{1y}!}\,t_y^{n_{1y}}e^{-t_y}$$

Es soll der Strecke $z_0 = y - x = \frac{t_y}{n_y} - \frac{t_x}{n_x}$ die wahrscheinlichste Lage gegeben werden. Hierbei kommt es auf das Vorzeichen von z_0 an. Ist $z_0 > 0$, so schreiben wir nach (22)

$$t_y = \frac{n_y}{n_x}\,t_x + z_0 n_y = \alpha^2 t_x + \beta^2 \text{ mit } \alpha^2 = \frac{n_y}{n_x} \text{ und } \beta^2 = z_0 n_y$$

Bei negativem z_0 haben wir

$$t_x = \frac{n_x}{n_y} t_y - z_0 n_x = \alpha^2 t_y + \beta^2 \text{ mit } \alpha^2 = \frac{n_x}{n_y} \text{ und } \beta^2 = -z_0 n_x$$

zu setzen. Die wahrscheinliche Lage des linken Endes der Strecke erhalten wir dann aus (25) für $k = 1$. Das ergibt

$$\text{für } z_0 > 0 \quad E(t_x) = \frac{n_x}{n_x + n_y} \frac{\sum_{i=0}^{n_{1y}} \binom{n_{1y}}{i} (n_{1x} + n_{1y} + 1 - i)! \; (z_0 (n_x + n_y))^i}{\sum_{i=0}^{n_{1y}} \binom{n_{1y}}{i} (n_{1x} + n_{1y} - i)! \; (z_0 (n_x + n_y))^i}$$

$$\text{für } z_0 < 0 \quad E(t_y) = \frac{n_y}{n_x + n_y} \frac{\sum_{i=0}^{n_{1x}} \binom{n_{1x}}{i} (n_{1x} + n_{1y} + 1 - i)! \; (-z_0 (n_x + n_y))^i}{\sum_{i=0}^{n_{1x}} \binom{n_{1x}}{i} (n_{1x} + n_{1y} - i)! \; (-z_0 (n_x + n_y))^i}$$

Daraus finden wir

$$\text{für } z_0 > 0 \quad x = \frac{E(t_x)}{n_x} \qquad y = \frac{E(t_x)}{n_x} + z_0$$

$$\text{für } z_0 < 0 \quad x = \frac{E(t_y)}{n_y} - z_0 \qquad y = \frac{E(t_y)}{n_y}$$

als die Endpunkte der Strecke z_0 bei ihrer wahrscheinlichsten Lage.

Ob wir nun die Darstellung von Poisson oder die von Pollaczek-Geiringer heranziehen, Schwierigkeiten bereitet immer die Wahl der Größe z. Wenn diese Approximationen in Frage kommen, werden die einzelnen Bayessschen Verteilungen stark asymmetrisch sein. Die Schiefe $|\varrho_{y-x}|$ ist zwar wesentlich geringer, kann aber doch gelegentlich über 0.316 hinausgehen. Die Anwendung der $3s$-Regel ist dann eigentlich nicht mehr zulässig. Es bliebe der Ausweg, der Strecke die Länge $2\,ks$ zu geben und dabei $k > 3$ zu wählen. Doch das ist willkürlich. Im anschließenden Beispiel bin ich bei $k = 3$ geblieben, obwohl ϱ_{y-x} etwas jenseits der zulässigen Grenze liegt. Der Aussage kommt also eine Wahrscheinlichkeit zu, die geringer als 99.73 % ist. Bei der nicht sehr erheblichen Ueberschreitung ist aber immerhin noch mit einer Wahrscheinlichkeit von vielleicht 95 % zu rechnen.

§ 4. Auch für den Fall sehr seltener Ereignisse wollen wir ein Beispiel vorführen. Dazu wählen wir

$$n_x = 125 \quad n_{1x} = 1 \quad n_y = 100 \quad n_{1y} = 2$$

Genau wie früher erhalten wir die Momente:

$a_{1x} = 0.0157$	$a_{1y} = 0.0297$	$a_{1(y-x)} = +0.0140$
$s^2_x = 0.00012073$	$s^2_y = 0.00027979$	$s^2_{y-x} = 0.00040052$
$s_x = 0.0110$	$s_y = 0.0167$	$s_{y-x} = 0.0200$
$\rho_x = +1.3664$	$\rho_y = +1.0812$	$\rho_{y-x} = +0.4053$
$\varepsilon_x = +2.7342$	$\varepsilon_y = +1.6802$	$\varepsilon_{y-x} = +1.0684$

Zwar ist die Schiefe der Differenzverteilung erheblich geringer als bei den Einzelverteilungen. Immerhin ragt sie über $|\rho_{y-x}| = 0.316$ etwas hinaus. Trotzdem werden wir, wie erwähnt, die $3s$-Regel benutzen. Wir erhalten

$$z_0 = y - x = +0.0140 \pm 0.0600 \quad \text{oder}$$
$$z_0 = -0.046 \quad \text{bzw.} \quad z_0 = +0.074.$$

Das auf Differentiation beruhende Verfahren (40) liefert

für $z_0 = -0.046$	$x = 0.0554$	$y = 0.0094$
für $z_0 = +0.074$	$x = 0.0049$	$y = 0.789$

Wenn wir die Poissonsche Näherung verwenden, müssen wir z_0 mit $\sqrt{n_x n_y} = 111.8$ multiplizieren. Das ergibt -5.1 bzw. $+8.3$, auf ganze Zahlen abgerundet also

$$|z_0'| = 5 \text{ bezw. } |z_0'| = 8.$$

Jetzt steht der Anwendung der Formeln nichts mehr im Wege. Wir finden

$$\text{für } |z_0'| = 5 \quad a_1^* = \sqrt{n_x n_y} \cdot y = 2.45 \; \frac{\mathfrak{J}_6(4.9i)}{i\mathfrak{J}_5(4.9i)} = 0.8853,$$

$$y = 0.0079, \; x = \frac{a_1^* + 5}{111.8} = 0.0526;$$

$$\text{für } |z_0'| = 8 \quad a_1^* = \sqrt{n_x n_y} \cdot x = 2.45 \; \frac{\mathfrak{J}_9(4.9i)}{i\mathfrak{J}_8(4.9i)} = 0.6276$$

$$x = 0.0056, \; y = \frac{a_1^* + 8}{111.8} = 0.0772.$$

Ehe wir diese Werte mit den früheren vergleichen, soll auch noch die dritte Methode herangezogen werden. Für die beiden Werte von z_0 gelten dabei verschiedene Formeln. Für $z_0 = -0.046$ setzen wir

$$t_x = \tfrac{5}{4} t_y + 5.75$$

Dagegen für $z_0 = +0.074$

$$t_y = \tfrac{4}{5} t_x + 7.40$$

Im ersten Falle erhalten wir

$$E(t_y) = \frac{1}{2.25} \; \frac{24 + 6 \cdot (10.35)}{6 + 2 \cdot (10.35)} = 1.4332,$$

$$x = \frac{E(t_y)}{n_y} - z_0 = 0.0603, \; y = \frac{E(t_y)}{n_y} = 0.0143$$

Etwas umständlicher finden wir im zweiten Falle

$$E(t_x) = \frac{1}{1.8} \; \frac{24 + 12 \cdot (16.65) + 2 \cdot (16.65)^2}{6 + 4 \cdot (16.65) + (16.65)^2} = 1.2359,$$

$$x = \frac{E(t_x)}{n_x} = 0.0099, \quad y = \frac{E(t_x)}{n_x} + z_0 = 0.0839.$$

Jetzt wollen wir die Ergebnisse nach den drei Methoden zusammenstellen:

	$z_0 = -0.046$		$z_0 = +0.074$	
	x	y	x	y
Maximumsverfahren . . .	0.0554	0.0094	0.0049	0.0789
Poisson	0.0526	0.0079	0.0056	0.0772
Pollaczek-Geiringer . .	0.0603	0.0143	0.0099	0.0839

Die Werte der beiden ersten Zeilen stimmen recht gut überein. Die Ziffern der letzten Zeile liegen deutlich höher. Das Beispiel ist aber ganz extrem gewählt. Berücksichtigt man diesen Umstand, so wird man die Uebereinstimmung als durchaus befriedigend betrachten können. Gerade weil die Methoden mit ganz verschiedenen Mitteln arbeiten, gewähren sie gegenseitig eine gute Kontrolle.

§ 5. Wir haben versucht, alles herauszuholen, was sich über die Differenz $y - x$ aussagen läßt. Es ist herzlich wenig. Wir dürfen dabei aber nicht vergessen, daß aus nur zwei Versuchen Schlüsse gezogen werden mußten. Das ist in der Wahrscheinlichkeitslehre ein ungewöhnlicher Fall, ist es doch die Regel, eine große Anzahl von Beobachtungen statistisch auszuwerten. Ich fürchte, praktisch wertvollere Schlüsse werden sich aus so dürftigem Material nicht ziehen lassen. Andere Methoden sind zwar denkbar. So hat W. Schäfer [13b] „Grenzdifferenzen" berechnet. Er betont aber ausdrücklich, damit kein Kriterium zu geben, ob die beobachteten Werte x und y als Abweichungen von einem und demselben „wahren Wert" aufgefaßt werden können.

Wenn nur festgestellt werden soll, ob die Bedingungen des x-Versuches stärker mit dem fraglichen Ereignis gekoppelt sind als die des y-Versuches, oder ob das Umgekehrte der Fall ist, ließe sich das Kontigenzmaß φ^2 von K. Pearson heranziehen, das von 0 bis $+1$ variiert. An anderer Stelle [14b] habe ich gezeigt, daß dieser Ausdruck kein wirkliches Maß für die Wahrscheinlichkeit der Koppelung ist. Dem gleichen Wert von φ^2 kommt je nach Größe von $(n_x + n_y)$ ganz verschiedene Bedeutung zu. Unter bestimmten Voraussetzungen hat dagegen die Größe

$$T = \varphi \sqrt{n_x + n_y - 1}$$

Maßcharakter. In unserem Falle wird

$$T = (n_y n_{1x} - n_x n_{1y}) \sqrt{\frac{n_x + n_y - 1}{n_x n_y (n_{1x} + n_{1y})\ (n_x + n_y - n_{1x} - n_{1y})}}$$

Eine statistisch gesicherte Koppelung liegt nur vor, wenn der absolute Wert von T größer als 3 ist. Ich habe T für die Beispiele im zweiten und vierten Paragraphen dieses Abschnittes berechnet. Die Ergebnisse sind

$$T = -1.346 \text{ bzw. } T = -0.778.$$

In beiden Fällen ist der Nichteintritt des Ereignisses im x-Versuch wahrscheinlicher als im y-Versuch, statistisch gesichert ist die Koppelung aber nicht, denn der absolute Wert von T ist jedesmal weit kleiner als 3. So führt auch dieser Weg, der vielleicht manchem Leser aussichtsvoll erschienen sein mag, nicht zu klaren Entscheidungen. Zu gering sind eben die Daten, die uns die Beobachtung liefert.

Schlußbemerkungen.

Der kleine Streifzug durch das Gebiet der Wahrscheinlichkeitslehre sollte auf Punkte aufmerksam machen, die nicht in jedem Lehrbuch stehen. Die Auswahl konnte nur eine beschränkte sein. Immerhin dürfte sie vielleicht genügen, Fernerstehenden klar zu machen, daß die Wahrscheinlichkeitslehre bedeutsame Fragen birgt, die ein ernstes Nachdenken verdienen und deren

Bewältigung nicht ganz unerhebliche mathematische Kenntnisse erfordert. Ich weiß, daß mathematische Formeln vielfach abschreckend wirken. Darum habe ich ihre Entwicklung zum Teil nur skizziert und den Nachdruck auf die numerische Anwendung der Ergebnisse gelegt, die sich mit Hilfe von Tafeln einfach gestaltet.

Groß ist oft der Aufwand an Scharfsinn, Zeit und Geld für Versuche irgendwelcher Art. Gering, ja primitiv, muten dagegen manchmal die Mittel an, die für die statistische Ausdeutung der Versuche benutzt werden. Es würde mich freuen, wenn meine Studie dazu beitrüge, dieses Mißverhältnis allmählich auszugleichen.

Literatur.

Soweit in der vorstehenden Arbeit Sätze der Wahrscheinlichkeitslehre vorausgesetzt werden, finden sie sich in den größeren Werken über dieses Gebiet abgeleitet. Von diesen möchte ich nur auf das Lehrbuch von R. von Mises (8b) hinweisen. An Tafeln sind neben einer Reziprokentafel die Funktionentafeln von Jahnke-Emde (7) notwendig. Wenn diese nicht ausreichen, greift man auf die Tafeln von Anding (1), insbesondere auf die S. 45—72, zurück. Die in der Einleitung nur gestreifte Bedeutung des Wahrscheinlichkeitszusammenhanges ist in (14a) vom Verf. näher untersucht worden.

Einzelnachweise.

1) Anding, Sechsstellige Tafeln der Besselschen Funktionen imaginären Arguments. Leipzig 1911.
2) Bayes, Thomas, Versuch zur Lösung eines Problems der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Herausg. von H. E. Timerding. Leipzig 1908. Ostwalds Klassiker Nr. 169.
3) von Bortkiewicz, Ladislaus, Das Gesetz der kleinen Zahlen. Leipzig 1898.
4) Bruns, Heinrich, Wahrscheinlichkeitsrechnung und Kollektivmaßlehre. Leipzig 1906.
5) de Finetti, B., Sulle lege di probabilità degli estremi. Metron, Vol. 9, No. 3—4, 1932.
6) Fisher, R. A., a. Tippet, L. H. C., Limiting forms of the frequency distribution of the largest and smallest member of a sample. Cambridge Phil. Soc., Vol. 24, Part 2, 1928, p. 180.
7) Jahnke-Emde, Funktionentafeln, 2. Aufl. Leipzig 1933.
8a) von Mises, Richard Edler, Ueber die Variationsbreite einer Beobachtungsreihe. Sitzungsber. der Berl. math. Ges., Bd. 22, 1923, S. 3.
8b) — Vorlesungen aus dem Gebiete der angewandten Mathematik. 1. Band, Wahrscheinlichkeitsrechnung. Leipzig und Wien 1931.
9a) Pearson, Karl, Tables of the incomplete Γ = function. London, H. M. Stationary Office, 1922.
9b) — Tables for statisticians and biometricians. Part 1; 2. ed. London 1924.
10a) Prigge, Richard, Ueber den Toxongehalt des Diphtheriegiftes. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 81, 1934, S. 185.
10b) — Fehlerrechnung bei biologischen Messungen. Naturwiss., Bd. 25, 1937, S. 169.
11) Pollaczek-Geiringer, Hilde, Zeitschr. f. angew. Mathem. u. Mechanik, Bd. 5, 1925, S. 493. (Zitiert nach 8b, S. 163.)

12a) Rietz, H. L., Handbook of mathematical statistics, 1924.
12b) Rietz-Baur, Handbuch der mathematischen Statistik. Leipzig 1930.
13a) Schäfer, Wilhelm, Variationsstatistische Untersuchungen zur Wertbestimmung von Diphtherieimpfstoffen. Arbeiten aus dem Staatsinst. f. exper. Therapie, H. 32, 1935, S. 51.
13b) Fehlerrechnungen bei biologischen Messungen. Naturwiss., Bd. 25, 1937. S. 218
14a) von Schelling, Hermann, Note über den Zusammenhang zwischen dynamischer und statistischer Gesetzlichkeit. Zeitschr. f. Physik, Bd. 74, 1932, 140.
14b) — Die Beurteilung der Treffsicherheit von Prognosen. Dtsch. Statist. Zentralbl. Bd. 27, S. 141.
15) Timerding, H. E., Siehe Bayes, Thomas.
16a) van der Waerden, B. L., Empirische Bestimmung von Wahrscheinlichkeiten und physiologische Konzentrationsauswertung. Ber. d. Sächs. Akad. d. Wiss., Bd. 57, 1936, S. 353.
16b) — Messungen von Wahrscheinlichkeiten, insbesondere Mortalität von Krankheiten, Operationen usw. Berichte d. Sächs. Akad. d. Wiss., Bd. 58, 1936, S. 21.
17) Westergaard, H., u. Nybolle, H. C., Grundzüge der Theorie der Statistik. Jena 1928.

Anschrift des Verfassers:
Dr. Hermann von Schelling,
Berlin-Charlottenburg 2,
Bismarkstraße 11.

$$S(a;\ k) = \sum_{x=0}^{k} \frac{a^x e^{-a}}{x!};\ a = np.$$

k	a									
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
0	.90484	.81873	.74082	.67032	.60653	.54881	.49658	.44933	.40657	.36788
1	.99532	.98248	.96306	.93845	.90980	.87810	.84420	.80879	.77248	.73576
2	.99984	.99885	.99640	.99207	.98561	.97688	.96586	.95258	.93714	.91970
3	1.00000	.99994	.99973	.99922	.99825	.99664	.99425	.99092	.98654	.98101
4		1.00000	.99998	.99994	.99983	.99961	.99932	.99859	.99766	.99634
5			1.00000	1.00000	.99999	.99996	.99991	.99982	.99966	.99940
6					1.00000	1.00000	.99999	.99998	.99996	.99992
7							1.00000	1.00000	1.00000	.99999
8										1.00000
	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0
0	.33287	.30119	.27253	.24660	.22313	.20190	.18268	.16530	.14957	.13534
1	.69903	.66263	.62682	.59183	.55782	.52493	.49325	.46284	.43375	.40601
2	.90042	.87949	.85711	.83350	.80885	.78336	.75722	.73062	.70372	.67668
3	.97426	.96623	.95690	.94628	.93436	.92119	.90681	.89129	.87470	.85712
4	.99456	.99225	.98934	.98575	.98142	.97632	.97039	.96359	.95692	.94735
5	.99903	.99850	.99777	.99680	.99554	.99396	.99200	.98962	.98678	.98344
6	.99985	.99975	.99960	.99938	.99907	.99866	.99812	.99743	.99655	.99547
7	.99998	.99996	.99993	.99989	.99983	.99974	.99961	.99944	.99921	.99890
8	1.00000	1.00000	.99999	.99998	.99997	.99996	.99993	.99989	.99984	.99976
9			1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999	.99998	.99997	.99995
10						1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999
11									1.00000	1.00000
	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8	2.9	3.0
0	.12246	.11080	.10026	.09072	.08208	.07427	.06721	.06081	.05502	.04979
1	.37962	.35457	.33085	.30844	.28730	.26738	.24866	.23108	.21459	.19915
2	.64963	.62271	.59604	.56971	.54381	.51843	.49362	.46945	.44596	.42319
3	.83864	.81935	.79935	.77872	.75758	.73600	.71409	.69194	.66962	.64723
4	.93787	.92750	.91625	.90413	.89118	.87742	.86291	.84768	.83178	.81526
5	.97955	.97509	.97002	.96433	.95798	.95096	.94327	.93489	.92583	.91608
6	.99414	.99254	.99064	.98841	.98581	.98283	.97943	.97559	.97128	.96649
7	.99851	.99802	.99741	.99666	.99575	.99467	.99338	.99187	.99012	.98809
8	.99966	.99953	.99936	.99914	.99886	.99851	.99809	.99757	.99694	.99620
9	.99993	.99990	.99986	.99980	.99972	.99962	.99950	.99934	.99914	.99890
10	.99999	.99998	.99997	.99996	.99994	.99991	.99988	.99984	.99978	.99971
11	1.00000	1.00000	.99999	.99999	.99999	.99998	.99997	.99996	.99995	.99993
12			1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999	.99998
13								1.00000	1.00000	1.00000
	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	4.0
0	.04505	.04076	.03698	.03337	.03020	.02732	.02472	.02237	.02024	.01832
1	.18470	.17120	.15860	.14684	.13589	.12569	.11620	.10738	.09918	.09158
2	.40116	.37990	.35943	.33974	.32085	.30275	.28543	.26890	.25312	.23810
3	.62484	.60252	.58034	.55836	.53663	.51522	.49415	.47348	.45325	.43347
4	.79819	.78061	.76259	.74418	.72544	.70644	.68722	.66784	.64837	.62884
5	.90567	.89459	.88288	.87054	.85761	.84412	.83009	.81556	.80056	.78513
6	.96120	.95538	.94903	.94215	.93471	.92673	.91819	.90911	.89948	.88933
7	.98579	.98317	.98022	.97693	.97326	.96921	.96476	.95989	.95460	.94887
8	.99532	.99428	.99309	.99171	.99012	.98833	.98630	.98402	.98147	.97864
9	.99860	.99824	.99780	.99729	.99668	.99598	.99515	.99420	.99311	.99187
10	.99962	.99950	.99936	.99919	.99898	.99873	.99843	.99807	.99765	.99716
11	.99990	.99987	.99983	.99978	.99971	.99963	.99953	.99941	.99926	.99908
12	.99998	.99997	.99996	.99994	.99992	.99990	.99987	.99983	.99978	.99973
13	1.00000	.99999	.99999	.99999	.99998	.99997	.99997	.99996	.99994	.99992
14		1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999	.99999	.99999	.99998
15						1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999
16										1.00000

$$S(a;\ k) = \sum_{x=0}^{k} \frac{a^x e^{-a}}{x!};\ a = np.$$

k	a									
	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7	4.8	4.9	5.0
0	.01657	.01500	.01357	.01228	.01111	.01005	.00910	.00823	.00745	.00674
1	.08452	.07798	.07191	.06630	.06110	.05629	.05184	.04773	.04394	.04043
2	.22381	.21024	.19736	.18514	.17358	.16264	.15230	.14254	.13333	.12465
3	.41418	.39540	.37715	.35945	.34230	.32571	.30968	.29423	.27934	.26503
4	.60931	.58983	.57044	.55118	.53210	.51323	.49461	.47626	.45821	.44049
5	.76931	.75314	.73666	.71991	.70293	.68576	.66844	.65101	.63350	.61596
6	.87865	.86746	.85579	.84364	.83105	.81803	.80460	.79081	.77666	.76218
7	.94269	.93606	.92897	.92142	.91341	.90495	.89603	.88667	.87686	.86663
8	.97551	.97207	.96830	.96420	.95974	.95493	.94974	.94418	.93824	.93191
9	.99046	.98887	.98709	.98511	.98291	.98047	.97779	.97486	.97166	.96817
10	.99659	.99593	.99517	.99431	.99333	.99222	.99098	.98958	.98803	.98630
11	.99888	.99863	.99833	.99799	.99760	.99714	.99661	.99601	.99532	.99455
12	.99966	.99957	.99946	.99934	.99920	.99902	.99882	.99858	.99830	.99798
13	.99990	.99987	.99984	.99980	.99975	.99969	.99962	.99953	.99942	.99930
14	.99997	.99996	.99995	.99994	.99993	.99991	.99988	.99985	.99982	.99977
15	.99999	.99999	.99999	.99998	.99998	.99998	.99997	.99996	.99994	.99993
16	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999	.99999	.99998	.99998
17						1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999
18										1.00000

	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5	5.6	5.7	5.8	5.9	6.0
0	.00610	.00552	.00499	.00452	.00409	.00370	.00335	.00303	.00274	.00248
1	.03719	.03420	.03145	.02891	.02656	.02441	.02242	.02059	.01890	.01735
2	.11648	.10879	.10155	.09476	.08838	.08239	.07677	.07151	.06658	.06197
3	.25127	.23807	.22541	.21329	.20170	.19062	.18005	.16996	.16035	.15120
4	.42312	.40613	.38952	.37331	.35752	.34215	.32722	.31272	.29866	.28506
5	.59842	.58091	.56347	.54613	.52892	.51186	.49498	.47831	.46187	.44568
6	.74742	.73239	.71713	.70167	.68604	.67026	.65437	.63839	.62236	.60630
7	.85598	.84492	.83348	.82166	.80948	.79698	.78415	.77102	.75763	.74398
8	.92518	.91806	.91055	.90265	.89436	.88568	.87662	.86718	.85739	.84724
9	.96440	.96033	.95594	.95124	.94622	.94087	.93518	.92916	.92279	.91608
10	.98440	.98230	.98000	.97749	.97475	.97178	.96856	.96510	.96137	.95738
11	.99367	.99269	.99159	.99037	.98901	.98751	.98586	.98405	.98207	.97991
12	.99761	.99719	.99671	.99616	.99555	.99486	.99408	.99321	.99224	.99117
13	.99916	.99899	.99880	.99857	.99831	.99802	.99768	.99730	.99686	.99637
14	.99972	.99966	.99959	.99950	.99940	.99928	.99915	.99899	.99881	.99860
15	.99991	.99989	.99987	.99984	.99980	.99976	.99971	.99964	.99957	.99949
16	.99997	.99997	.99996	.99995	.99994	.99992	.99990	.99988	.99986	.99982
17	.99999	.99999	.99999	.99998	.99998	.99997	.99997	.99996	.99995	.99994
18	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999	.99999	.99999	.99999	.99998
19					1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999
20										1.00000

$$S(a;\ k) = \sum_{x=0}^{k} \frac{a^x e^{-a}}{x!};\ a = np.$$

k	a									
	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	7.0
0	.00224	.00203	.00184	.00166	.00150	.00136	.00123	.00111	.00101	.00091
1	.01592	.01461	.01340	.01230	.01128	.01034	.00948	.00869	.00796	.00730
2	.05765	.05362	.04985	.04632	.04304	.03997	.03711	.03444	.03195	.02964
3	.14250	.13423	.12637	.11892	.11185	.10515	.09881	.09281	.08713	.08176
4	.27190	.25918	.24690	.23507	.22367	.21270	.20216	.19203	.18231	.17299
5	.42976	.41411	.39877	.38374	.36904	.35467	.34065	.32698	.31366	.30071
6	.59025	.57421	.55823	.54233	.52652	.51084	.49530	.47992	.46472	.44971
7	.73010	.71602	.70175	.68732	.67276	.65808	.64332	.62849	.61361	.59871
8	.83674	.82591	.81476	.80332	.79157	.77956	.76728	.75477	.74203	.72909
9	.90902	.90162	.89388	.88580	.87738	.86864	.85957	.85018	.84049	.83050
10	.95311	.94856	.94372	.93859	.93316	.92743	.92140	.91507	.90842	.90148
11	.97756	.97501	.97226	.96930	.96612	.96271	.95906	.95518	.95104	.94665
12	.99000	.98868	.98725	.98568	.98397	.98211	.98009	.97790	.97554	.97300
13	.99582	.99520	.99451	.99375	.99290	.99196	.99093	.98979	.98855	.98719
14	.99836	.99809	.99778	.99744	.99704	.99660	.99611	.99557	.99496	.99428
15	.99940	.99928	.99915	.99901	.99884	.99865	.99843	.99818	.99791	.99759
16	.99979	.99974	.99969	.99964	.99957	.99949	.99940	.99930	.99918	.99904
17	.99993	.99991	.99989	.99988	.99985	.99982	.99978	.99974	.99969	.99964
18	.99998	.99997	.99996	.99996	.99995	.99994	.99992	.99991	.99989	.99987
19	.99999	.99999	.99999	.99999	.99998	.99998	.99998	.99997	.99996	.99995
20	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999	.99999	.99999	.99998
21						1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000

	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5	7.6	7.7	7.8	7.9	8.0
0	.00082	.00075	.00068	.00061	.00060	.00050	.00045	.00041	.00037	.00034
1	.00668	.00612	.00561	.00513	.00470	.00430	.00394	.00361	.00330	.00302
2	.02748	.02547	.02361	.02187	.02026	.01876	.01736	.01607	.01487	.01375
3	.07670	.07192	.06741	.06315	.05914	.05537	.05182	.04848	.04533	.04238
4	.16406	.15552	.14734	.13952	.13206	.12494	.11814	.11167	.10550	.09963
5	.28812	.27590	.26404	.25256	.24144	.23068	.22029	.21025	.20057	.19124
6	.43492	.42036	.40603	.39196	.37815	.36462	.35137	.33841	.32574	.31337
7	.58382	.56894	.55411	.53933	.52464	.51004	.49556	.48121	.46700	.45296
8	.71596	.70267	.68922	.67565	.66197	.64819	.63434	.62044	.60650	.59255
9	.82021	.80965	.79882	.78773	.77641	.76485	.75308	.74111	.72895	.71663
10	.89423	.88668	.87882	.87068	.86224	.85351	.84451	.83523	.82569	.81589
11	.94200	.93710	.93192	.92647	.92076	.91477	.90851	.90197	.89516	.88808
12	.97027	.96735	.96422	.96088	.95733	.95356	.94957	.94535	.94090	.93620
13	.98571	.98410	.98236	.98047	.97843	.97624	.97390	.97138	.96869	.96582
14	.99354	.99272	.99181	.99082	.98974	.98856	.98727	.98588	.98438	.98274
15	.99724	.99685	.99642	.99593	.99539	.99480	.99414	.99342	.99264	.99177
16	.99889	.99871	.99852	.99829	.99804	.99776	.99745	.99710	.99671	.99628
17	.99957	.99950	.99942	.99932	.99921	.99908	.99894	.99879	.99861	.99841
18	.99984	.99982	.99978	.99974	.99970	.99964	.99958	.99952	.99944	.99935
19	.99995	.99994	.99992	.99990	.99989	.99987	.99984	.99982	.99979	.99975
20	.99998	.99998	.99997	.99997	.99996	.99995	.99994	.99993	.99992	.99991
21	.99999	.99999	.99999	.99999	.99999	.99998	.99998	.99998	.99997	.99997
22	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999	.99999	.99999
23							1.00000	1.00000	1.00000	1.00000

$$S(a;\ k) = \sum_{x=0}^{k} \frac{a^x e^{-a}}{x!};\ a = np.$$

k	a									
	8.1	8.2	8.3	8.4	8.5	8.6	8.7	8.8	8.9	9.0
0	.00030	.00028	.00025	.00022	.00020	.00018	.00017	.00015	.00014	.00012
1	.00276	.00253	.00231	.00211	.00193	.00177	.00162	.00148	.00135	.00123
2	.01272	.01176	.01087	.01005	.00928	.00858	.00792	.00731	.00675	.00623
3	.03961	.03700	.03456	.03226	0.3011	.02809	.02620	.02443	.02278	.02123
4	.09405	.08874	.08370	.07891	.07436	.07005	.06597	.06210	.05843	.05496
5	.18225	.17359	.16527	.15728	.14960	.14223	.13516	.12839	.12190	.11569
6	.30131	.28956	.27812	.26699	.25618	.24568	.23549	.22561	.21604	.20678
7	.43909	.42541	.41192	.39865	.38560	.37277	.36018	.34783	.33574	.32390
8	.57859	.56465	.55075	.53699	.52310	.50940	.49578	.48228	.46890	.45565
9	.70414	.69152	.67877	.66592	.65297	.63995	.62687	.61374	.60058	.58741
10	.80584	.79555	.78503	.77430	.76336	.75223	.74091	.72942	.71778	.70599
11	.88072	.87310	.86521	.85706	.84866	.84001	.83111	.82197	.81260	.80301
12	.93127	.92609	.92067	.91500	.90908	.90292	.89650	.88984	.88293	.87577
13	.96276	.95952	.95608	.95244	.94859	.94453	.94026	.93578	.93108	.92615
14	.98099	.97910	.97707	.97490	.97257	.97010	.96746	.96466	.96168	.95853
15	.99083	.98980	.98868	.98747	.98617	.98476	.98323	.98160	.97984	.97796
16	.99581	.99528	.99471	.99408	.99339	.99263	.99181	.99092	.98995	.98889
17	.99818	.99793	.99765	.99734	.99700	.99662	.99620	.99574	.99524	.99468
18	.99925	.99914	.99901	.99886	.99870	.99852	.99832	.99810	.99785	.99757
19	.99970	.99966	.99960	.99954	.99946	.99938	.99929	.99919	.99907	.99894
20	.99989	.99987	.99984	.99982	.99979	.99976	.99972	.99967	.99962	.99956
21	.99996	.99995	.99994	.99993	.99992	.99991	.99989	.99987	.99985	.99982
22	.99999	.99998	.99998	.99998	.99997	.99997	.99996	.99995	.99994	.99993
23	1.00000	.99999	.99999	.99999	.99999	.99999	.99999	.99998	.99998	.99997
24		1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999
25									1.00000	1.00000

	9.1	9.2	9.3	9.4	9.5	9.6	9.7	9.8	9.9	10.0
0	.00011	.00010	.00009	.00008	.00008	.00007	.00006	.00006	.00005	.00004
1	.00113	.00103	.00094	.00086	.00079	.00072	.00066	.00060	.00055	.00050
2	.00575	.00531	.00489	.00452	.00416	.00384	.00354	.00326	.00301	.00277
3	.01978	.01842	.01715	.01597	.01486	.01383	.01286	.01196	.01112	.01034
4	.05168	.04858	.04565	.04288	.04026	.03780	.03547	.03327	.03120	.02925
5	.10975	.10407	.09865	.09347	.08853	.08382	.07932	.07504	.07096	.06709
6	.19782	.18916	.18080	.17273	.16495	.15745	.15022	.14326	.13657	.13014
7	.31232	.30100	.28995	.27917	.26866	.25843	.24847	.23878	.22936	.22022
8	.44255	.42961	.41683	.40424	.39182	.37961	.36759	.35578	.34419	.33282
9	.57424	.56108	.54795	.53486	.52183	.50886	.49598	.48319	.47050	.45793
10	.69407	.68202	.66988	.65765	.64533	.63294	.62051	.60804	.59555	.58304
11	.79320	.78318	.77297	.76257	.75199	.74124	.73033	.71928	.70809	.69678
12	.86838	.86074	.85287	.84476	.83643	.82788	.81910	.81012	.80094	.79156
13	.92100	.91562	.91002	.90420	.89814	.89185	.88534	.87860	.87164	.86446
14	.95520	.95169	.94799	.94410	.94001	.93572	.93123	.92654	.92164	.91654
15	.97596	.97381	.97153	.96910	.96653	.96380	.96091	.95786	.95464	.95126
16	.98776	.98653	.98521	.98380	.98227	.98064	.97890	.97704	.97506	.97296
17	.99408	.99342	.99270	.99192	.99107	.99016	.98917	.98810	.98695	.98572
18	.99727	.99693	.99656	.99616	.99572	.99523	.99470	.99412	.99349	.99281
19	.99880	.99864	.99846	.99826	.99804	.99779	.99752	.99723	.99690	.99654
20	.99950	.99942	.99934	.99925	.99914	.99902	.99889	.99875	.99859	.99841
21	.99980	.99976	.99973	.99969	.99964	.99958	.99952	.99946	.99938	.99930
22	.99992	.99991	.99989	.99988	.99986	.99983	.99980	.99978	.99974	.99970
23	.99997	.99997	.99996	.99995	.99994	.99993	.99992	.99991	.99990	.99988
24	.99999	.99999	.99999	.99998	.99998	.99997	.99997	.99996	.99996	.99995
25	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999	.99999	.99999	.99999	.99998	.99998
26					1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000	.99999
27										1.00000

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena — 6545