

**208. Zur Organotropie der Rückfallfieber-Spirochäte *Borrelia duttoni*  
Novy et KNAPP in der Zecke *Ornithodoros moubata* MURRAY**

**Versuch einer Kennzeichnung der Substanz, welche die Organotropie  
verursacht**

von F. Grün und Chr. Blatter

(11. VIII. 60)

**1. Einleitung und Problemstellung.** – 1.1. Die Spirochätenkrankheit «Afrikanisches Rückfallfieber» wird durch die Zecke *Ornithodoros* übertragen: Beim Saugen auf einem infizierten Menschen nimmt die Zecke Spirochäten auf, und bei späterem Saugen überträgt sie einige davon auf einen unter Umständen noch nicht infizierten Menschen. In der vorliegenden Arbeit interessiert uns das Verhalten der Spirochäten in der Zecke: Sie gelangen aus dem Verdauungsapparat in die Hämolymphe und schliesslich in verschiedene Organe. Einzelne der Organe werden dabei wesentlich stärker als andere befallen; man spricht von einer Organotropie der Spirochäten. Organotropien sind bei vielen Krankheitserregern bekannt; bei den Rückfallfieber-Spirochäten erhält die Erscheinung dadurch eine besondere Bedeutung, dass bei weiblichen Zecken auch die Eizellen zu den bevorzugt befallenen Organen gehören. So können Spirochäten ohne Passage über den Menschen von einer Zeckengeneration auf die nächste übertragen werden. Vor allem aus diesem Grunde wurde die Organotropie von *Borrelia duttoni* schon von verschiedenen Autoren untersucht<sup>1)</sup>.

1.2. GEIGY & SARASIN<sup>2)</sup> sowie SARASIN<sup>3)</sup> haben kürzlich eine Technik entwickelt, um *in vitro* Versuche über die Organotropie durchzuführen, und es ist ihnen mit dieser Technik gelungen, die Erscheinung zum ersten Mal quantitativ zu erfassen: Die verschiedenen Organe der Zecke werden unter anderem durch ihre «maximale Wirkungsdistanz» und durch ihre «Latenzzeit» gekennzeichnet. In der vorliegenden Arbeit versuchen wir nun, die von GEIGY und SARASIN erhaltenen Zahlen zu deuten<sup>4)</sup>. Wir nehmen an, dass die Organe bei diesen Versuchen (und ebenso *in vivo*) eine Substanz X abgeben, die das Verhalten der Spirochäten beeinflusst, und wir setzen uns das Ziel, aus der maximalen Wirkungsdistanz und der Latenzzeit den Diffusionskoeffizienten D von X zu berechnen und so zu einer gewissen Kennzeichnung von X zu gelangen.

Wir schildern in Abschnitt 2 kurz die GEIGY-SARASINSchen Experimente, in 3 interpretieren wir diese Experimente als Diffusionsversuche, in 4 geben wir die Formeln, die zur Auswertung der Versuche auf Grund dieser Interpretation benötigt werden, und in Abschnitt 5 die Ergebnisse unserer Untersuchung, den Wert von D und seine Deutung.

<sup>1)</sup> Siehe die Literaturangaben in der Dissertation von G. SARASIN<sup>3)</sup>.

<sup>2)</sup> R. GEIGY & G. SARASIN, Rev. Suisse Zoologie 65, 329 (1958).

<sup>3)</sup> G. SARASIN, Acta tropica 16, 218 (1959).

<sup>4)</sup> Wir wurden durch Herrn Prof. R. GEIGY im Zusammenhang mit der Publikation<sup>2)</sup> auf dieses Problem aufmerksam gemacht. Hinweise auf Ergebnisse einer vorläufigen Untersuchung des einen von uns finden sich bereits in<sup>3)</sup>.

**2. Die Experimente von GEIGY und SARASIN<sup>5)</sup>.** – 2.1. Ein Teil des zu untersuchenden Organs der Zecke wird den Spirochäten als «Köder» K, d. h. in der Weise angeboten, dass K zwar den Spirochäten zugänglich, zunächst aber von ihnen räumlich getrennt ist. Im Laufe des Versuches bewegen sich die Spirochäten gegen den Köder und besiedeln ihn – vorausgesetzt, dass er genügend wirksam ist.

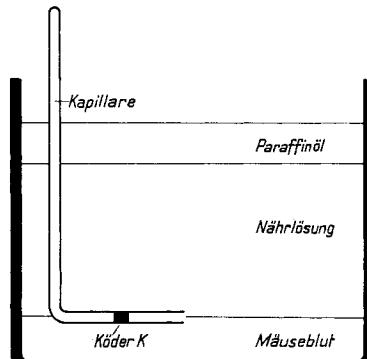


Fig. 1. Die Versuchsanordnung<sup>6)</sup> (nicht maßstäblich)

2.2. Versuchsanordnung (siehe Fig. 1): Der Köder K der Länge  $l$ , bei SARASIN etwa 0,1 cm<sup>7)</sup>, befindet sich in einer rechtwinklig gebogenen, am einen Ende offenen, am anderen verschlossenen Glaskapillare vom Innendurchmesser 2 m, bei SARASIN etwa 0,01 cm. K ist eingebettet in sogenannter Coxalflüssigkeit von Zecken, einer Flüssigkeit, die auf die Spirochäten nicht als Köder wirkt. Der Abstand  $a$  des Zentrums des Köders vom offenen Ende der Kapillare variiert in den Versuchen zwischen 0,5 und 1,2 cm. Die Spirochäten werden, in Mäuseblut suspendiert, in ein Gefäß G von ungefähr 5 ml Inhalt gebracht und mit einer Nährlösung überdeckt. Diese Lösung wird zur Verhinderung der Verdunstung und zur Sterilhaltung ihrerseits mit Paraffinöl überschichtet. Die Spirochäten sammeln sich dann nach kurzer Zeit zwischen Mäuseblut und Nährlösung. Man beginnt den Versuch, indem man die mit K beschickte Kapillare in G bringt und sie dort so befestigt, dass ihr offener Schenkel waagrecht in der Höhe der Spirochätenenschicht liegt. Der Versuch wird beendet, indem man die Kapillare nach einer bestimmten Zeit (2–24 Std.) aus G entfernt, ihr K entnimmt und prüft, ob sich Spirochäten in K befinden.

Auf diese Weise sind von SARASIN<sup>8)</sup> mit den einzelnen Organen der Zecke Versuche verschiedener Art durchgeführt worden. Die vorliegende Arbeit betrifft zwei Typen dieser Versuche; wir schildern sie in 2.3 und 2.4.

2.3. Es zeigt sich, dass K von den Spirochäten auch bei noch so langer Versuchsdauer  $t_v$  nicht besiedelt wird, falls  $a$  einen gewissen Wert  $a_R$  überschreitet; wir nennen deshalb  $a_R$  die *Reichweite* des getesteten Organs (in<sup>2)</sup> und<sup>3)</sup>: «maximale Wirkungsdistanz»). Die beobachteten Schwankungen von  $a_R$  spiegeln zum Teil (z. B. jahreszeitlich bedingte) Unterschiede in der Empfindlichkeit der Spirochäten wieder. Unter günstigen Bedingungen erhält SARASIN folgende Mittelwerte: für das Organ Ganglion  $a_R = 1$  cm, für das Organ Ovar  $a_R = 0,7$  cm<sup>8)</sup>.

2.4. Zweitens stellt man fest, dass es für festes  $a = a_L$  (natürlich muss  $a_L < a_R$  sein; bei SARASIN war  $a_L = 0,5$  cm) eine *Latenzzeit*  $t_L$  mit der folgenden Eigenschaft

<sup>5)</sup> Für alle Einzelheiten der Versuchstechnik siehe<sup>3)</sup>.

<sup>6)</sup> Die Figur ist eine vereinfachte Wiedergabe der Abb. 1 aus<sup>2)</sup>.

<sup>7)</sup> Herr SARASIN teilt uns mit, dass bei den Versuchen nicht darauf geachtet wurde,  $l$  konstant zu halten. Die im Text angegebene Zahl ist eine Schätzung des Mittelwertes von  $l$ .

gibt: Ist die Versuchsdauer  $t_V < t_L$ , so finden sich nachher nie, ist dagegen  $t_V > t_L$ , so finden sich nachher stets Spirochäten in K. Für das Ganglion ist nach SARASIN  $2,5 \text{ h} < t_L < 3 \text{ h}$ , für das Ovar  $3,5 \text{ h} < t_L < 4 \text{ h}$ <sup>8)</sup>.

**3. Interpretation der Experimente als Diffusionsversuche.** – 3.1. Wie erwähnt, befinden sich die Spirochäten zu Beginn des Versuchs gleichmässig verteilt in einem schmalen Bereich zwischen Mäuseblut und Nährösung und bewegen sich lebhaft und ungeordnet. Bei Abwesenheit eines Köders, oder falls die Kapillare einen unwirksamen Köder enthält, bleibt die Bewegung während des ganzen Versuchs ungeordnet. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Spirochäte zufällig in die Kapillare und nachher in den Köder eintritt, ist, wie Blindversuche zeigen, vernachlässigbar klein. Falls dagegen ein wirksamer Köder in der Kapillare und  $a \leq a_R$  ist, so wird er nach einiger Zeit besiedelt. Die Bewegung der Spirochäten in G, insbesondere derjenigen in der Nähe der Kapillaröffnung, ist dann nicht mehr ungeordnet; sie besitzt eine Komponente, die in die Kapillare und gegen den Köder weist. Offenbar wird dieser Wechsel im Verhalten der Spirochäten durch eine Information ausgelöst, die sie vom Köder erhalten.

3.2. Wir deuten den in 3.1 geschilderten Vorgang folgendermassen (siehe auch 3.3): Die Information wird durch eine Substanz X vermittelt, die aus dem Köder K stammt; wir betrachten nämlich K als einen «Schwamm», der mit Flüssigkeit vollgesogen ist und X in der Konzentration  $c_0$  enthält. Im Laufe des Versuchs diffundiert X aus K in die Kapillare und in das Gefäss G; makroskopisch bleibt dabei das System in allen Teilen in Ruhe. Unter der Annahme, dass die Gesamtmenge von X konstant ist, wird daher K im Laufe des Versuchs ausgelaugt. Wenn die Konzentration von X an der Kapillarmündung einen Schwellenwert  $\gamma$  übersteigt, so sprechen die dort befindlichen Spirochäten unverzüglich oder nach einer vernachlässigbaren Reaktionszeit an, und ihre Bewegung erhält eine Komponente in Richtung des Konzentrationsgradienten; sie dringen deshalb in die Kapillare ein und erreichen schliesslich K.

3.3. Hiezu ist noch zu bemerken: 1) Wir nehmen wohl zu Recht an, dass Lebewesen von der Art der Spirochäten in einem solchen Versuch nur auf Reize reagieren, die durch in sie eindringende oder wenigstens an ihre Oberfläche gelangende Substanzen ausgelöst werden. Wir machen daher eine Substanz X, die aus K stammt, für das Verhalten der Spirochäten verantwortlich. – 2) Wir können nicht belegen, dass es sich dabei nur um eine einzige Substanz X handelt. – 3) Dass die Substanz X in K als solche vorhanden ist und nicht während des Versuches durch eine «Drüse» produziert oder nachgeliefert wird, und dass X in K lediglich gelöst (und nicht chemisch gebunden) ist, konnte durch SARASIN (siehe <sup>9)</sup>, S. 239, Anm. 4) in gewissem Umfang bestätigt werden. – 4) Die Voraussetzung, dass im System keine Konvektion auftritt, ist sicher berechtigt, was das Innere der Kapillare betrifft. An der Öffnung der Kapillare sowie im Innern von G könnte eine gewisse Konvektion, u. a. durch die Bewegung der Spirochäten verursacht, auftreten. Wir können diesen Effekt wohl vernachlässigen, da die Ergebnisse der Versuche vor allem durch das Verhalten von X in der Kapillare bestimmt werden. – 5) Die Reaktionszeit setzt sich zusammen aus der Zeit, die es braucht, bis die am Ort der Spirochäte herrschende Schwellenkonzentration von dieser «empfunden» wird, und der Zeit, die die Spirochäte anschliessend braucht, um den Gradienten der Konzentration festzustellen. Beide Zeiten sind vermutlich kurz gegenüber  $t_L$ ; belegen können wir dies allerdings nicht.

<sup>8)</sup> Dies sind die einzigen Organe, für die beide Arten von Versuchen durchgeführt wurden.

<sup>9)</sup> Die grossen Intervalle für  $t_L$  erklären sich aus der Anlage der Versuche; es wurden nur alle 30 Min. Kapillaren entnommen. Vermutlich konnten u. a. deshalb Schwankungen, wie sie bei  $a_R$  beobachtet wurden, bei  $t_L$  nicht festgestellt werden.

**3.4.** Auf Grund unserer Deutung sind die Experimente von GEIGY und SARASIN als Diffusionsversuche zu bezeichnen; sie besitzen übrigens Ähnlichkeit mit der sogenannten Kapillarmethode<sup>10)</sup>. Wir wollen nun skizzieren, wie sich aus  $a_R$  und  $t_L$ , der Diffusionskoeffizient  $D$  von X berechnen lässt; durchführen werden wir die Rechnungen in Abschnitt 4.

Zunächst haben wir das zu den Experimenten gehörige mathematische Diffusionsproblem zu lösen, d. h. die Konzentration  $c$  von X als Funktion des Ortes  $\xi$  und der Zeit  $t$  anzugeben. Bei den niedrigen Konzentrationen, die wir voraussetzen dürfen, ist das Problem linear; deshalb gilt für seine Lösung

$$c(\xi, t) = c_0 u(\xi, t; a, D). \quad (1)$$

Dabei ist  $c_0$  die Konzentration von X in K zu Beginn des Versuches;  $u$  ist eine von  $c_0$  unabhängige, dimensionslose Funktion von  $\xi$  und  $t$ . Im übrigen gehen, wie in (1) angedeutet, noch  $a$  und  $D$  in  $u$  ein, ferner weitere Parameter, welche die Geometrie der Anordnung kennzeichnen. Wenn wir noch  $v(t; a, D)$  als Abkürzung für den über den Querschnitt der Kapillare gemittelten Wert von  $u$  an der Kapillarmündung einführen, ist die Latenzzeit  $t_L$  definiert durch

$$c_0 v(t_L; a_L, D) = \gamma. \quad (2)$$

Für die Reichweite  $a_R$  gilt

$$c_0 \max_{0 \leq t \leq \infty} v(t; a_R, D) = \gamma^{11)}. \quad (3)$$

In den Beziehungen (2) und (3) haben wir zwei Gleichungen zur Bestimmung der zwei Unbekannten  $\gamma/c_0$  und  $D$ . Damit ist das Problem der Berechnung von  $D$  aus Reichweite und Latenzzeit gelöst.

**3.5.** Unser Verfahren zur Ermittlung von  $D$  unterscheidet sich von den sonst üblichen insfern, als wir keine Konzentrationen messen, obwohl es um Diffusionserscheinungen geht. Dieser Mangel an Information wird dadurch kompensiert, dass wir die Ergebnisse zweier Versuche kombinieren; wir können so die unbekannten Konzentrationen  $\gamma$  und  $c_0$  eliminieren. Natürlich ist dieses Vorgehen nur sinnvoll, wenn ein für die Spirochäten und X charakteristischer Schwellenwert  $\gamma$  existiert und wenn ebenso für jedes Organ eine charakteristische Konzentration  $c_0$  existiert. Dass dies der Fall ist, können wir zur Zeit nicht direkt beweisen; es erscheint aber plausibel, da die für  $a_R$  und  $t_L$  gefundenen Werte nicht übermäßig streuen. Natürlich sind beide Konzentrationen Schwankungen unterworfen, ebenso (vgl. <sup>7)</sup>) die Länge  $l$  des Köders. Wir müssten deshalb strenggenommen die Beziehungen (2) und (3), resp. die Resultate der Rechnungen in Abschnitt 4, auf das Kollektiv der Werte von  $a_R$ ,  $t_L$  und  $l$  anwenden und erhielten dann ein Kollektiv von Werten von  $D$ , das statistisch auszuwerten wäre. Ein solches Vorgehen ist an sich möglich; wir werden jedoch – wie SARASIN – auf eine eigentliche statistische Behandlung verzichten und einfach mit den Mittelwerten von  $a_R$ ,  $t_L$  und  $l$  rechnen.

**4. Die Formeln zur Auswertung der Versuche.** – **4.1.** Wir schematisieren die in Abschnitt 2 geschilderten Versuche und beschreiben sie in mathematischer Form. Wie gut unsere Beschreibung die Versuchsanordnung und die darin sich abspielenden Vorgänge wiedergibt, werden wir in 4.5 besprechen.

Wir unterscheiden an der Versuchsanordnung den Innenraum  $I$  und den Außenraum  $A$ .  $I$  ist ein halb-unendlicher Kreiszylinder vom Radius  $m$ , seine (unendlich

<sup>10)</sup> Siehe z. B. J. S. ANDERSON & K. SADDINGTON, J. chem. Soc. 1949, Suppl. 381.

<sup>11)</sup> Für  $a > a_R$  ist  $c_0 \max_{0 \leq t \leq \infty} v(t; a, D) < \gamma$ .

dünne) Mantelfläche  $W$  ist für  $X$  undurchlässig;  $A$  erstreckt sich ins Unendliche. Beide Räume sind vom selben Diffusionsmedium erfüllt. Wir legen die  $x$ -Achse eines Zylinderkoordinatensystems  $(x, r, \varphi)$  in die Achse von  $I$ ; der Nullpunkt der  $x$ -Achse liege in der Grundfläche von  $I$ , und ihre positive Richtung weise ins Innere von  $I$ .

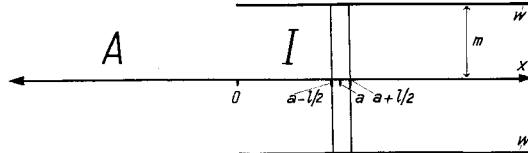


Fig. 2. Die Versuchsanordnung (schematisiert, nicht maßstäblich). Legende siehe Text.

Die Konzentration von  $X$  bezeichnen wir mit  $c(x, r, t) = c(\xi, t)$ ; aus Symmetriegründen hängt  $c$  nicht von  $\varphi$  ab. Für  $c$  gelten folgende Beziehungen:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \Delta c \quad (\xi \in I, A; t > 0), \quad (4)$$

$$\frac{\partial c}{\partial r} = 0 \quad (\xi \in W; t \geq 0), \quad (5)$$

$$c \rightarrow 0 \quad (r^2 + x^2 \rightarrow \infty; t \geq 0), \quad (6)$$

$$c = \begin{cases} c_0 & (a - l/2 < x < a + l/2, \quad 0 \leq r \leq m; t = 0) \\ 0 & (\text{sonst}; t = 0) \end{cases} \quad (7)$$

Durch seinen Gehalt an  $X$  (und nur dadurch) unterscheidet sich zu Beginn des Versuchs das Gebiet in  $I$  zwischen den Ebenen  $x = a - l/2$  und  $x = a + l/2$  vom übrigen Innenraum; es repräsentiert so den Köder K. Wir setzen  $l \ll a$  voraus und behandeln den Köder als unendlich dünne Schicht.

4.2. Durch die Gleichungen (4)–(7) wird ein mathematisches Diffusionsproblem  $\mathfrak{P}$  zwar eindeutig bestimmt; unseres Wissens ist es aber in der Literatur noch nicht behandelt worden. Seine exakte Lösung dürfte im übrigen einen Aufwand erfordern, der in diesem Zusammenhang nicht gerechtfertigt erscheint. Wir begnügen uns daher mit einer Näherungslösung. Wir ändern dazu die Geometrie des Versuches derart ab, dass das zum abgeänderten Versuch gehörende Problem  $\mathfrak{P}'$  explizit gelöst werden kann. Es zeigt sich, dass hiezu eine kleine Änderung ausreicht; und da erfahrungs-gemäss geringe Modifikationen eines Diffusionsproblems, vor allem solche der Geometrie, nur wenig Einfluss auf seine Lösung haben, betrachten wir die Lösung des abgeänderten Problems  $\mathfrak{P}'$  als Näherungslösung des ursprünglichen Problems  $\mathfrak{P}$ .

4.3. Um zu  $\mathfrak{P}'$  zu gelangen, ersetzen wir den Außenraum  $A$  durch ein Gebilde  $A'$ , das folgendermassen entsteht: Sind  $(s, \vartheta, \varphi)$  Kugelkoordinaten im euklidischen  $R^3$ , so werde zunächst aus  $R^3$  der Kegel  $\vartheta \leq \vartheta_0$  entfernt. Dieser Kegel repräsentiert den Raum, den im Gefäß G die Kapillare einnimmt; es ist also jedenfalls

$$\vartheta_0 \ll 1. \quad (8)$$

Zweitens werden aus dem Restraum die Punkte mit  $s \leq s_0$  entfernt. Dabei sei  $s_0$  so gewählt, dass der Inhalt der durch  $s = s_0, \vartheta_0 < \vartheta \leq \pi$  gegebenen Haubenfläche  $F$  gleich dem Querschnitt  $\pi m^2$  der Kapillaren wird; es ist daher wegen (8)

$$s_0 \approx m/2. \quad (9)$$

Die Wand  $s > s_0$ ,  $\vartheta = \vartheta_0$  bezeichnen wir mit  $W'$ ;  $W'$  sei wie  $W$  undurchlässig für X. Nun wird der unveränderte Innenraum mit seiner Grundfläche von innen an die Haube  $F$  «geheftet». X diffundiert dann aus K und I nicht mehr nach A sondern nach  $A'$ . Ein solcher Versuch ist zwar physikalisch nicht realisierbar, aber dennoch mathematisch sinnvoll, und das zugehörige Diffusionsproblem  $\mathfrak{P}'$  kann im Gegensatz zu  $\mathfrak{P}$  exakt gelöst werden.

Aus Symmetriegründen hängt beim Problem  $\mathfrak{P}'$  die Konzentration  $c(\xi, t)$  in I nur von  $x$ , in  $A'$  nur von  $s$  ab. Wir bezeichnen daher die Konzentration in I mit  $c_1(x, t)$ , in  $A'$  mit  $c_2(s, t)$ . Statt (4)–(7) gelten nun die Gleichungen

$$\frac{\partial c_1}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c_1}{\partial x^2} \quad (x > 0; t > 0) \quad \left| \begin{array}{l} \frac{\partial c_2}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 c_2}{\partial s^2} + \frac{2}{s} \frac{\partial c_2}{\partial s} \right) \quad (s > s_0; t > 0) \end{array} \right. , \quad (10)$$

$$c_1 \rightarrow 0 \quad (x \rightarrow \infty; t \geq 0) \quad \left| \begin{array}{l} c_2 \rightarrow 0 \quad (s \rightarrow \infty; t \geq 0) \end{array} \right. , \quad (11)$$

$$c_1 = \begin{cases} c_0 & (a - l/2 < x < a + l/2; t = 0) \\ 0 & (\text{sonst}; t = 0) \end{cases} \quad \left| \begin{array}{l} c_2 = 0 \quad (s \geq s_0; t = 0) \end{array} \right. , \quad (12)$$

Ferner gelten an der Verheftungsfläche  $F$  die Relationen

$$c_1(0, t) = c_2(s_0, t) \quad (t \geq 0) , \quad (13)$$

$$\left( \frac{\partial c_1}{\partial x} \right)_x=0 + \left( \frac{\partial c_2}{\partial s} \right)_{s=s_0} = 0 \quad (t \geq 0) . \quad (14)$$

Die Konzentration auf  $F$ , i.e. die Konzentration an der Kapillarmündung, bezeichnen wir mit  $\psi(t)$ .

Fügen wir nun zu der linken Spalte von (10)–(12) die Relation

$$c_1(0, t) = \psi(t) \quad (t \geq 0) \quad (15_1)$$

hinzzu, so erhalten wir ein völlig bestimmtes Diffusionsproblem für  $c_1$ <sup>12)</sup>; seine Lösung lautet (siehe<sup>13)</sup>, S. 33 und S. 47):

$$c_1(x, t) = \frac{c_0 l}{2\sqrt{\pi Dt}} \left[ \exp\left(-\frac{(x-a)^2}{4Dt}\right) - \exp\left(-\frac{(x+a)^2}{4Dt}\right) + \right. \\ \left. + \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_{x/2\sqrt{Dt}}^{\infty} \psi\left(t - \frac{x^2}{4D\mu^2}\right) e^{-\mu^2} d\mu \right] . \quad (16)$$

Analog erhalten wir, wenn wir zur rechten Spalte von (10)–(12) die Relation

$$c_2(s_0, t) = \psi(t) \quad (t \geq 0) \quad (15_2)$$

hinzufügen, ein völlig bestimmtes Diffusionsproblem für  $c_2$ . Seine Lösung lautet (siehe<sup>13)</sup>, S. 135 und S. 47):

$$c_2(s, t) = \frac{2s_0}{\sqrt{\pi}s} \int_{(s-s_0)/2\sqrt{Dt}}^{\infty} \psi\left(t - \frac{(s-s_0)^2}{4D\mu^2}\right) e^{-\mu^2} d\mu . \quad (17)$$

<sup>12)</sup> Dass  $\psi(t)$  vorderhand nicht bekannt ist, braucht uns nicht zu bekümmern.

<sup>13)</sup> H. S. CARSLAW, Conduction of Heat in Solids, 2d. Ed., New York 1945.

Durch (15<sub>1</sub>) und (15<sub>2</sub>) haben wir die Relation (13) befriedigt. Um nun die unbekannte und im übrigen einzig interessierende Funktion  $\psi(t)$  zu berechnen, setzen wir die Ausdrücke (16) und (17) in die noch nicht benützte Relation (14) ein und erhalten so eine Integralgleichung für  $\psi(t)$ . Es gelingt, diese Gleichung in die folgende Differentialgleichung überzuführen:

$$\psi'(t) - \frac{D}{4 s_0^2} \psi(t) = -\frac{c_0 l}{4 \sqrt{\pi D}} \exp\left(-\frac{a^2}{4 D t}\right) \left[ t^{-3/2} \left(\frac{a}{2 s_0} + 1\right) - t^{-5/2} \frac{a^2}{2 D} \right].$$

Ihre Lösung lautet

$$\psi(t) = \frac{c_0 l}{2 \sqrt{\pi}} \exp\left(-\frac{a^2}{4 D t}\right) \left[ \frac{1}{\sqrt{D t}} - \frac{\sqrt{\pi}}{2 s_0} e^{q^2} (1 - \Phi(q)) \right]. \quad (18)$$

Dabei wurde

$$\frac{\sqrt{D t}}{2 s_0} + \frac{a}{2 \sqrt{D t}} = q \quad (19)$$

gesetzt, und es ist

$$\Phi(q) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^q e^{-\tau^2} d\tau.$$

Zusammen mit (18) stellen (16) und (17) die vollständige Lösung des Diffusionsproblems  $\mathfrak{P}$ , bzw. die gesuchte Näherungslösung des ursprünglichen Problems  $\mathfrak{P}$  dar.

Wir leiten noch eine Näherungsformel für  $\psi(t)$  her, die wir in 4.4 brauchen werden. Zunächst bemerken wir, dass aus (19)  $q \geq \sqrt{a/s_0}$  folgt. Aus (9) und den Angaben über  $a$  und  $m$  in 2.2 ergibt sich

$$a/s_0 \geq 200; \quad (20)$$

somit wird  $q > 14$ . Die asymptotische Entwicklung

$$\sqrt{\pi} e^{q^2} (1 - \Phi(q)) = \frac{1}{q} - \frac{1}{2 q^3} + \frac{3}{4 q^5} - \dots$$

kann daher für alle  $t$  nach dem zweiten Glied abgebrochen werden. Der Ausdruck (18) vereinfacht sich so zunächst zu

$$\psi(t) = \frac{c_0 l a s_0}{2 \sqrt{\pi} (D t)^{3/2}} \exp\left(-\frac{a^2}{4 D t}\right) \frac{1}{1 + a s_0 / D t} \left(1 + \frac{2 s_0}{a} \left(\frac{D t}{D t + a s_0}\right)^2\right)$$

und dann wegen (20) zu

$$\psi(t) = \frac{c_0 l a s_0}{2 \sqrt{\pi} (D t)^{3/2}} \exp\left(-\frac{a^2}{4 D t}\right) \frac{1 + 2 s_0 / a}{1 + a s_0 / D t}. \quad (21)$$

**4.4.** Damit besitzen wir die Beziehungen, die wir brauchen, um  $D$  aus  $a_R$  und  $t_L$  zu berechnen: Aus der Definition von  $v(t; a, D)$  folgt zunächst

$$\psi(t) = c_0 v(t; a, D). \quad (22)$$

Aus (2), (21) und (22) wird dann für die Latenzzeit-Versuche

$$\gamma = \frac{c_0 l a_{L_0} s_0}{2 \sqrt{\pi} (D t_{L_0})^{3/2}} \exp\left(-\frac{a_{L_0}^2}{4 D t_{L_0}}\right) \cdot C_0, \quad (23)$$

wo  $C_0$  den dritten Faktor in (21) vertritt.

Für die Reichweite-Versuche berechnen wir aus (21), dass  $\psi(t)$  bei

$$t = \frac{a^2}{6D} \left( 1 + \frac{4s_0}{a} \right) \quad (24)$$

seinen maximalen Wert annimmt. Setzt man diesen Wert von  $t$  wieder in (21) ein, so erhält man zusammen mit (3) und (22):

$$\gamma = \frac{c_0 l s_0}{2\sqrt{\pi} a_R^2} \left( \frac{6}{e} \right)^{3/2} \left( 1 - \frac{4s_0}{a_R} \right). \quad (25)$$

Aus (23) und (25) folgt

$$\frac{1}{a_R^2} \left( \frac{6}{e} \right)^{3/2} \left( 1 - \frac{4s_0}{a_R} \right) = \frac{a_L}{(Dt_L)^{3/2}} \exp \left( - \frac{a_L^2}{4Dt_L} \right) \cdot C_0; \quad (26)$$

diese Gleichung enthält nun nur noch die gesuchte Grösse  $D$  als Unbekannte. Aus (26) ergibt sich

$$\left( \frac{6}{8e} \right)^{3/2} \left( \frac{8Dt_L}{a_L^2} \right)^{3/2} \exp \left( - \frac{a_L^2}{4Dt_L} \right) = \frac{a_R^2}{a_L^2} \frac{C_0}{1 - 4s_0/a_R},$$

und hieraus

$$0,381 \omega^{3/4} e^{1/\omega} = \chi(\omega) = \frac{a_R}{a_L} \cdot C. \quad (27)$$

Dabei wurde

$$8Dt_L/a_L^2 = \omega \quad (28)$$

gesetzt, und es ist

$$C = \sqrt{\frac{1 + 2s_0/a_L}{(1 + a_L s_0/Dt_L)(1 - 4s_0/a_R)}}.$$

Mit den in 2.2–2.4 gegebenen Daten, einem erwarteten  $D$ -Wert von  $1,5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{s}^{-1}$  und (9) erhält man  $0,965 \leq C \leq 1$ ;  $C$  kann also in Anbetracht der Unsicherheit von  $a_R$  durch 1 ersetzt werden.

Damit können wir nun die Versuche auswerten: Gleichung (27) liefert uns aus  $a_R$  und  $a_L$  den Wert von  $\omega$ , und anschliessend gibt (28) den Wert von  $D$ . Aus (25) erhalten wir noch

$$\gamma/c_0 = 0,925 \frac{l s_0}{a_R^2} \left( 1 - \frac{4s_0}{a_R} \right). \quad (29)$$

4.5. Wir haben bei der mathematischen Beschreibung und Behandlung der GEIGY-SARASIN-schen Versuche die tatsächlichen Verhältnisse in mehreren Punkten bewusst abgeändert: 1) Wir haben das endlich grosse Gefäss G durch den unendlich grossen Außenraum A ersetzt und weiter die Kapillare nach der einen Seite ins Unendliche verlängert. – 2) Wir haben angenommen, das ganze System sei von ein und demselben Diffusionsmedium erfüllt. In Wirklichkeit ist die Kapillare, bzw. I, mit Coxalflüssigkeit und das Gefäss G, bzw. A, mit einer Mischung aus Mäuseblut und Nährlösung gefüllt; der Köder K in I ist ein Zecken-Organteilchen. – 3) Wir haben die Länge  $l$  des Körpers gegenüber  $a$  vernachlässigt (in der Rechnung erscheint  $l$  nur aus Dimensionsgründen). – 4) Schliesslich haben wir  $\mathfrak{P}$  durch  $\mathfrak{P}'$  ersetzt.

Wir bemerken zu 1): Diese Änderung wirkt sich erst bei grossen Zeiten aus, wo die Spirochäten längst angesprochen, resp. nicht angesprochen haben. – Zu 2): Erfahrungsgemäss sind für wässrige Lösungen, ja sogar für wasserhaltige Gele wie den Köder, die Diffusionskoeffizienten nicht stark verschieden von denen, die für reines Wasser gelten – vor allem, wenn das Molekulargewicht der diffundierenden Substanz klein ist. – Zu 3): In Wirklichkeit ist (vgl. 2.2)  $l/a \sim 0,1$ ; der dadurch begangene Fehler ist aber von höherer Ordnung klein. – Zu 4) bemerken wir, das wir

bei der früheren, nicht publizierten Bearbeitung des Problems (siehe <sup>4)</sup>) ebenfalls den Kunstgriff der Abänderung der Geometrie (vgl. 4.2) verwendet haben, jedoch wurde dabei der Raum  $A$  nicht durch  $A'$  wie hier, sondern durch einen Raum  $A''$  ersetzt, der ein mit  $I$  kongruenter und zu  $I$  spiegelsymmetrisch gelegener Zylinder war. Aus der Lösung des zugehörigen Problems  $\mathfrak{P}''$  erhält man zur Berechnung von  $D$  eine zu (27) analoge Beziehung. Sie liefert bei gleichen Werten von  $a_R$  und  $a_L$  Werte von  $\omega$  (und damit bei gleichen  $t_L$  auch Werte von  $D$ ), die ungefähr dreimal grösser sind als die aus (27) erhaltenen. Da die Geometrie des Versuchs beim Ersatz von  $A$  durch  $A'$  nur wenig, beim Ersatz durch  $A''$  dagegen recht drastisch verändert wird, dürfen wir annehmen, dass die seinerzeit aus der Lösung von  $\mathfrak{P}''$  erhaltenen  $D$ -Werte stark, die hier aus der Lösung von  $\mathfrak{P}$  erhaltenen Werte dagegen nur wenig von demjenigen Wert von  $D$  abweichen, den man aus der vorderhand unbekannten Lösung des ursprünglichen Problems  $\mathfrak{P}$  erhalten würde. Leider können wir keine Zahlenangaben über die Grösse der Abweichung machen; sie wären umso mehr erwünscht, als wir die Lösung von  $\mathfrak{P}'$  als Näherung für die Lösung von  $\mathfrak{P}$  gerade in dem Gebiet verwenden, wo sich  $\mathfrak{P}$  und  $\mathfrak{P}'$  am stärksten voneinander unterscheiden.

**5. Ergebnisse.** – 5.1. Wir bilden für die Organe *Ganglion* und *Ovar* das Verhältnis  $\chi = a_R/a_L$  (vgl. 2.3 und 2.4), entnehmen einer graphischen Darstellung der Funktion  $\chi(\omega)$  (siehe Fig. 3) das zugehörige  $\omega$  und erhalten daraus mit den Werten von  $t_L$  (vgl. 2.4) nach (28) den gesuchten Diffusionskoeffizienten  $D$ ; aus  $a_R$ ,  $m$  und  $l$  (vgl. 2.2 und 2.3) errechnen wir andererseits nach (29) und (9)  $\gamma/c_0$  (siehe Tab.).

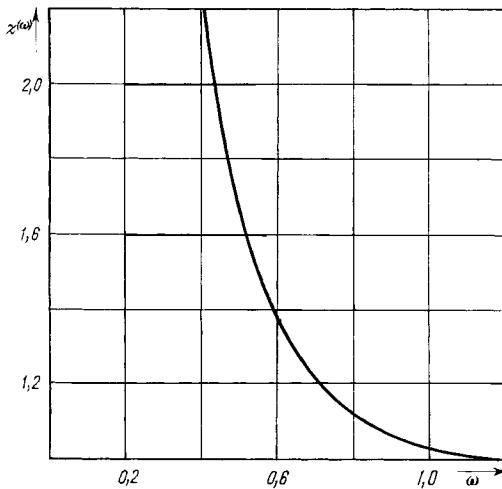


Fig. 3. Die Funktion  $\chi(\omega)$

	$\chi$	$\omega$	$D \cdot 10^6 \text{ cm}^{-2} \text{s}$	$(\gamma/c_0) \cdot 10^4$
Ganglion	2,0	0,44	1,39	2,3
Ovar	1,4	0,59	1,36	4,7

Die statistische Unsicherheit der  $D$ -Werte, die uns hier vor allem interessieren, dürfte 10–20% betragen; sie ist im wesentlichen durch die Unsicherheit der Werte von  $t_L$  (vgl.<sup>9)</sup>) bedingt. Systematische Fehler – ihre Grösse ist schwer abzuschätzen – können u.a. durch die in 3.3 und 4.5 besprochenen Vereinfachungen usw. zustandekommen. Bei neuen Versuchen<sup>14)</sup> könnte man durch

<sup>14)</sup> GEIGY und SARASIN konnten auf die Bedürfnisse der vorliegenden Arbeit nicht Rücksicht nehmen; ihre Versuche waren im wesentlichen abgeschlossen, als wir unsere Untersuchung begannen.

geringe Abänderungen der Bedingungen einzelne dieser Fehlerquellen eliminieren; gleichzeitig liesse sich auch die statistische Unsicherheit verkleinern. Durch ein näheres Studium des Problems  $\wp$  könnten schliesslich die Fehler beseitigt oder ermittelt werden, die durch das hier verwendete Näherungsverfahren verursacht sind.

5.2. Damit sind einige der von GEIGY und SARASIN gefundenen Zahlen auf Grund des in Abschnitt 3 vom Zustandekommen der Organotropie entworfenen Bildes gedeutet. Die erhaltenen Werte von  $D$  und auch die hier nicht näher betrachteten Werte von  $\gamma/c_0$  sind der Größenordnung nach vernünftig. Dass die für zwei verschiedene Organe gefundenen  $D$ -Werte gut übereinstimmen, ist erfreulich und bestätigt die Richtigkeit unserer Vorstellungen, im speziellen der Annahme, dass die Organotropie durch eine bestimmte Substanz X hervorgerufen wird. Es wäre nun lohnend, für weitere Organe die Grössen  $a_R$  und  $t_L$  zu bestimmen und daraus  $D$  und  $\gamma/c_0$  zu ermitteln. Man könnte dann an einem grösseren Material prüfen, ob  $D$  stets den gleichen Wert hat, und gleichzeitig den Variationsbereich von  $\gamma/c_0$  kennenlernen.

5.3. Der für  $D$  erhaltene Wert gestattet eine gewisse Kennzeichnung der Substanz X: Wir nützen aus, dass für ein gegebenes Diffusionsmedium eine enge Korrelation zwischen dem Wert von  $D$  und dem Molekulargewicht MG der diffundierenden Substanz besteht. In einer von HÖBER<sup>15)</sup> gegebenen Zusammenstellung findet man z. B. für Myoglobin mit MG 17500 im Diffusionsmedium Wasser bei 20° den Wert  $D = 1,1 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{s}^{-1}$ . Unsere Versuchstemperatur ist 28°, andererseits ist unser Diffusionsmedium etwas zäher als Wasser; dem Werte  $D = 1,4 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{s}^{-1}$  dürfte als Molekulargewicht der diffundierenden Substanz X ungefähr  $10^4$  zuzuordnen sein<sup>16)</sup>. Es muss aber betont werden, dass sich die in 5.1 besprochene Unsicherheit von  $D$  hier verstärkt auswirkt; der angegebene Wert ist also lediglich als Aussage über die Größenordnung von MG zu betrachten.

Aus neuen Versuchen wären zusammen mit genaueren Werten für  $D$  auch genauere und zuverlässigere Werte für MG zu erhalten. Immerhin ist zu bedenken, dass das Molekulargewicht allein eine Substanz natürlich nur sehr pauschal charakterisiert; es müssen deshalb noch andere, wirksamere Methoden zur Kennzeichnung der Substanz X gesucht werden.

Diese Untersuchung wurde in Basel begonnen und während eines Aufenthaltes des einen von uns (F.G.) am WEIZMANN-INSTITUT in Rehovoth zu Ende geführt. F.G. dankt Herrn Prof. GEIGY für die Anregung zu dieser Arbeit, ferner dankt er den zuständigen Stellen des WEIZMANN-INSTITUTS, die seinen Aufenthalt in Rehovoth ermöglicht haben, endlich der CIBA-STIFTUNG in Basel für einen Beitrag an die Kosten der Untersuchung.

#### SUMMARY

Experiments by GEIGY and SARASIN on the organotropism of Spirochetes are interpreted with the use of a diffusion model.

Physikalisch-Chemische Anstalt der Universität Basel,  
WEIZMANN Institute of Science, Polymer Department

<sup>15)</sup> R. HÖBER, Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe, Bern 1947, S. 14.

<sup>16)</sup> In der erwähnten früheren Untersuchung wurde für X ein Molekulargewicht zwischen 500 und 1000 gefunden (siehe den Schluss der Arbeit <sup>3</sup>)).