I. Aus der I. medicinischen Universitätsklinik des Herrn Geheimrath Prof. Dr. Leyden zu Berlin.

Zur Kenntniss der Aetiologie des Wundstarrkrampfes nebst Bemerkungen über das Choleraroth.

Von Prof. Dr. L. Brieger,¹⁾

Assistent der Klinik.

Meine Herren. Ueber das Wesen des Wundstarrkrampfes hatte man bis vor Kurzem allerlei Theorien aufgestellt, die aber sämmtlich, wie bereits Rosenbach²⁾ in seinem vor dem letzten Chirurgencongresse gehaltenen Vortrage betont, vor einer schärferen Kritik nicht Stand halten. So entnahm die descriptive Klinik einfach aus den äusseren Umständen, unter denen sie den Wundstarrkrampf sich entwickeln sah, das Causalmoment. Tetanus bricht nun am häufigsten nach Verletzungen von Händen, Fingern und unteren Extremitäten aus. In Folge dessen glaubte man, dass dieser Art der Wunden eine besondere Disposition für Tetanus anhafte, vergass aber, dass gerade diese peripher gelegenen Körperteile am ehesten verletzt werden, und dass demgemäss auch hier die Frequenz des Tetanus überwiegen muss. Wundstarrkrampf tritt ferner häufiger bei Farbigen als bei Weissen, seltener bei Frauen als bei Männern, überaus häufig aber unter ungünstigen atmosphärischen und tellurischen Einflüssen auf. Es sind dies allseitig beglaubigte Thatsachen, die inneren Ursachen für die Entstehung der Krankheit lassen sich daraus aber nicht herleiten.

Auch die pathologische Anatomie war nicht in der Lage, irgend welche thatsächlichen Ergebnisse über die Aetiologie der so schrecklichen Symptome des Tetanus traumaticus zu erheben. Denn die bisweilen beobachteten Blutextravasate in den Wirbelcanal oder die kleinen Hämorrhagieen zwischen den Meningen des Gehirns und auf die serösen Häute, sowie die von Monastyrsky³⁾ neuerdings wieder aufgefundenen Blutergüsse in die Binde substanz der Nerven der Umgebung der Wundfläche sind theils Folgezustände der Krankheit, theils sind sie überhaupt zu geringfügiger Natur, um die Schwere der gewaltigen Krankheitsäusserungen zu erklären.

Erst die exact naturwissenschaftliche Richtung der modernen Klinik bahnte auch hier wieder die Wege zur Erkenntniss.

Nachdem vergeblich versucht worden war, durch Einspritzungen von Blut und Eiter von tetanischen Menschen unter die Haut und in das Blutgefässsystem von Kaninchen und Hunden Tetanus zu erregen, glückte es im Jahre 1884 Carle und Rattone⁴⁾, durch Injection des Inhaltes einer Acnepustel, welche von einem zwei Stunden vorher an Tetanus verstorbenen Manne herrührte, in die Nervenscheide des Ischiadicus von Kaninchen bei der Mehrzahl ihrer Versuchsthiere tödtlichen Starrkrampf zu erzeugen. Auch wurde durch Aufschwemmungen von Nervensubstanz, welche diesen inficirten Thieren oberhalb der Injectionstelle entnommen worden, wiederum auf andere Kaninchen Tetanus übertragen. Ueber die etwaigen Krankheitsträger berichten die genannten Autoren nichts Näheres.

Arthur Nicolaier⁵⁾, der unter Leitung Flügge's arbeitete, fand nun in Erdproben einen anaëroben Bacillus, welcher bei Thieren subcutan einverleibt, einen Symptomencomplex hervorruft, welcher wohl nur als tetanischer aufgefasst werden kann. Wenn Flügge in seinem Buche über die Mikroorganismen mit einer gewissen Reserve diese Mikrobie als Bacillus tetani bezeichnet, so wird wohl das Bedenken über die Rolle dieses Bacillus nunmehr ziemlich beseitigt sein, nachdem auch der Göttinger Chirurg Rosenbach die gleiche Bacterie aus der Wundstelle eines am Wundstarrkrampfe verstorbenen Mannes züchtete. Allerdings bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um die Bedeutung des Rosenbach'schen Bacillus endgültig klarzulegen. Thiere, welche mit dem Rosenbach'schen Mikroorganismus geimpft worden waren, boten dieselben Symptome dar, wie sie Nicolaier nach Impfung mit Erde erhielt. Einstimmig bekundeten die Chirurgen die von Rosenbach an geimpften Thieren demonstirten Krankheitserscheinungen als identisch mit den Symptomen,

welche bei den an Wundstarrkrampf erkrankten Menschen zur Wahrnehmung gelangen. Mäuse, Meerschweinchen und Kauinchen sind gleich empfindlich, können aber den fürchterlichen Insulten des Tetanusträgers bis mehrere Tage lang trotzen. Hunde dagegen erweisen sich als refractär.

Der Erreger des Tetanus präsentirt sich als ein feines lineares Stäbchen, an dessen einem Ende sich ein anfangs noch färbbares Köpfchen, später eine noch kaum färbbare Spore befindet (Rosenbach). Eine absolute Reincultur dieses Bacillus ist bisher noch nicht gelungen. Flügge hat nun neuerdings eine solche, wie Rosenbach mittheilt, dadurch hergestellt, dass er seine Culturen fünf Minuten lang auf 100° C erhitzte, doch ist die Uebertragung derartiger Reinculturen in andere selbst gleichartige Nährböden mit bisher unüberwindlichen Schwierigkeiten verknüpft gewesen, während die Ueberpflanzung aus unreinen Culturen ohne weiteres von Statten ging. Möglicherweise spielt hier die Symbiose eine Rolle.

Nach Ansicht der Entdecker des Tetanusbacillus bildet dieser Krankheitsvermittler ein chemisches Gift, das die schrecklichen Reizerscheinungen von Seiten des Nervensystems erst auslöst. Zu Gunsten dieser Annahme spricht der sparsame Befund von Bacillen im Körper von Thieren, welche am künstlich erzeugten Tetanus eingingen, sowie der Umstand, dass Rosenbach aus dem Rückenmark, den Nerven und den Muskeln tetanischer Kaninchen keine Bacillen unter sonst günstigen Bedingungen zu züchten vermochte.

Nur mittelst der Methoden der reinen Chemie liess sich hoffen, jene Gifte zu isoliren. Da nun dieses Arbeitsgebiet durch seinen biologischen Theil von den Forschungswegen der reinen Chemiker sich wesentlich entfernt, so muss der Kliniker selbst zur Lösung dieser Frage, falls er dieselbe überhaupt für erwünscht hält, die Hilfsmittel der exacten Chemie heranziehen, ohne sich deshalb des Charakters als praktischer Arzt entkleiden zu müssen.

Behufs

Darstellung der chemischen Gifte des Bacilli tetani traumatici (Rosenbach)

wurden mir allerdings nicht ganz reine Culturen desselben von Herrn Geheimrath Koch durch Herrn Collegen Nietner gütigst zur Verfügung gestellt, welche von Rosenbach'schen Culturen entstammten.

Ich habe bereits im dritten Theile meiner Untersuchungen über Ptomaine erwähnt, dass ich aus sterilisirtem Fleischbrei, welcher mit jenen Culturen beschickt war, ein giftiges Ptomain, ein Toxin, wie ich dergleichen Gifte nenne, dargestellt habe, das bei Thieren nach hypodermatischen Einspritzungen die gleichen Symptome hervorruft, wie sie Nicolaier und Rosenbach von ihnen inficirten Thieren beschrieben haben. Auf die Culturanlagen, auf die Darstellungsweise, auf die chemischen und physiologischen Eigenschaften dieses specifischen Toxins, welches nach der Formel $C_{13}H_{30}N_2O_4$ zusammengesetzt ist und von mir „Tetanin“ genannt wurde, will ich hier nicht weiter eingehen, da ich mich hierüber bereits in meiner letzten Monographie geäussert habe. Ich trage nur nach, dass das Tetaninplatinat sich bei 197° C zersetzt. Weiteres über die chemische Constitution dieses in saurer Lösung ziemlich leicht zersetzlichen, in alkalischem Fluidum recht haltbaren Toxins konnte ich vorläufig nicht ermitteln, da aus Rücksicht auf meine Umgebung, — die Tetanusculturen stinken abscheulich —, vorläufig das Arbeiten mit grösseren Mengen von Nährmaterial nicht wohl durchführbar ist. Ich injicire hier wenige Milligramme einer Maus in die Lendengegend der hinteren Extremitäten und einer andern die gleiche Quantität am Humerus, um Ihnen allerdings in rascher Folge jene Symptombilder zu zeigen, welche Rosenbach an seinen an den gleichen Stellen mit dem Bacillus geimpften Mäusen demonstirte. An dem Ort, wo das Tetanin zuerst eingedrungen, nimmt man bald eine eigenthümliche Starre wahr, die sich allmählich über den ganzen Körper verbreitet, bis schliesslich die Versuchsthiere mit ausgespreizten Extremitäten, kyphotisch verkrümmtem Rücken hilflos zu Boden sinken. Des Oefftern durchzucken tetanische Stösse das Thier, wobei die Extremitäten nach hinten gestreckt und der Rumpf opisthotonisch verzogen wird. Krampfhaftes Aufeinanderpressen der beiden Kiefer, Zähneknirschen geben uns zeitweise Kunde von dem gleichzeitigen Vorhandensein von Trismus. In den krampflosen Intervallen erscheinen die Thiere ermattet und schlaff. Auf äussere Reize hin wird aber sofort wieder eine tetanische Attaque ausgelöst. Auf der Höhe der Krampfanfälle erlischt gewöhnlich das Leben dieser Thiere. Gelingt es, diese Erscheinungen durch Application einer passenden, sehr geringen Dose recht lange hinzuziehen, so kann man zweierlei Phasen der Vergiftungserscheinungen sehr wohl unterscheiden. In dem ersten längeren Abschnitte tritt mehr die paralytische Starre hervor, während in der zweiten kürzeren Phase klonische und tonische Krämpfe unaufhörlich auf einander folgen. Ehe dieser Vergiftungsactus aber in Scene tritt, braucht es immerhin eine geraume Zeit.

¹⁾ Vortrag mit Demonstration, gehalten im Verein für innere Medicin am 4. April 1887.

²⁾ v. Langenbeck's Archiv Bd. XXXIV, Heft 2.

³⁾ Conf. diese Wochenschrift 1885, p. 12.

⁴⁾ Giornale della R. Acad. di med. di Torino 1884, No. 3.

⁵⁾ Diese Zeitschrift 1884, p. 842.

Die Lebensthätigkeit des Tetanusbacillus offenbart sich nicht bloss durch das spezifisch wirkende Tetanin, sondern daneben werden in allerdings geringer Quantität noch andere Toxine geschaffen, die ebenfalls nur das Nervensystem als Angriffspunkt erwählen. Die Natur ist eben sehr verschwenderisch in ihren Gaben. Wie nun im Pflanzenreiche einzelne Individuen gleich eine ganze Reihe von verschiedenen Alkaloiden in ihrem Leibe aufstapeln, so scheint auch den pathogenen Bakterien die Macht verliehen zu sein, Ptomaine und Toxine in mannigfacher Anzahl ihrem Nährboden zu entziehen.

Ein zweites Toxin aus Tetanusculturen stellte ich dar sowohl nach den anderweitig geschilderten Fällungsmethoden als auch durch Destillation der alkalisirten Culturen in strömenden Wasserdämpfen. Denselben, Tetanotoxin von mir genannt, kommt gemäss der Analyse seines Platin- und Golddoppelsalzes die Formel $C_5H_{11}N$ zu. Die Details der Methodik, sowie die analytischen Daten habe ich bereits vor Kurzem in den Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft publicirt.¹⁾ Die reine Base ist flüchtig, siedet unter $100^\circ C$ und riecht ziemlich unangenehm. Auf die weiteren chemischen Eigenschaften dieses Toxins gehe ich hier nicht näher ein, nur möchte ich gegenüber Ladenburg, der diese Base für ein Imin zu halten geneigt ist, bemerken, dass das Tetanotoxin sowohl die Isonitril- als auch die Senföhlreaction giebt, somit also nur ein primäres Amin sein kann. Ob nun eines der vielen theoretisch möglichen Valerylamine vorliegt, lässt sich vorläufig nicht sagen. Das Tetanotoxin ist bei weitem nicht so giftig, als das Tetanin.

Nach subcutaner Einverleibung des Tetanotoxin erscheinen nicht sofort die charakteristischen Vergiftungssymptome, sondern es vergehen oft 10—20 Minuten bis zum Eintritt derselben. Es machen sich alsdann bei den Versuchsthiere (Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen) in den der Injectionsstelle benachbarten Muskelgruppen leicht flimmernde Bewegungen merklich, die allmählich in kräftigere Zuckungen übergehen und die überall am Rumpfe bald in der einen bald in der andern Muskelgruppe auftauchen. Die Thiere werden unruhig, versuchen zu entfliehen, zeitweise überfällt sie ein allgemeiner heftiger Schauer ähnlich einem Fieberfroste, wobei sich die Pupillen erweitern, reactionslos werden, und die Haare sich sträuben. Allmählich werden die Thiere immer schwerfälliger in ihren Bewegungen, wanken hin und her und bleiben schliesslich, wie festgebant auf einer Stelle stehen. Nunmehr gleiten die Extremitäten aus, der Kopf wird niedergedrückt, Bauch und Brust pressen sich gegen die Unterlage, schliesslich tritt totale Lähmung ein. Während Respiration und Herzaction anfänglich beschleunigt waren, werden dieselben bei Steigerung der Symptome immer langsamer. Mit der Zunahme der Lähmungserscheinung wächst auch die Intensität der Krämpfe unter Steigerung der Temperatur um $1-2^\circ C$. Alle Muskelgruppen werden in heftigster Weise von diesen Krämpfen ergriffen. Der Kopf wird nicht nur opisthotonisch verzogen, sondern krümmt sich auch gleich wie der Rumpf nach der Seite hin, in welche das Gift injicirt wurde, dabei führt das Thier mit den auf dem Boden ausgespreizten Beinen förmliche Schwimmbewegungen aus. Unter äusserst intensiven Krampfanfällen erfolgt schliesslich der Tod. Nicht immer verläuft die Application des Tetanotoxin so unglücklich. Manche Thiere sind merkwürdig widerstandsfähig gegen die Wirkung dieses Giftes. Selbst nach verhältnissmässig hohen Gaben erfolgen bisweilen nur leichte Vergiftungserscheinungen. Oder aber die Insulte dauern stundenlang an, und das Thier erholt sich dann wieder vollkommen. Worauf diese merkwürdige Zähigkeit gewisser Thiere beruht, vermag ich nicht zu sagen.

Im Laufe der weiteren Untersuchungen ergaben sich Anhaltspunkte für das Vorhandensein von noch anderen flüchtigen Toxinen in den Tetanusculturen. Nach Entfernung der Eiweiss- und Leimsubstanzen in saurer Lösung wurden diese Toxine mittelst Wasserdampf nach Alkalisierung der Lösung übergetrieben. Das durch Salzsäure genau neutralisirte und eingedampfte Destillat wurde mit Alkohol extrahirt und der Alkohol verjagt. Durch pikrinsaures Natron fiel aus dem alkoholischen Rückstande ein schwer lösliches Picrat aus, das umkrystallisirt bei $221^\circ C$ schmolz und $20,15\%$ N enthielt; mithin lag hier, wie auch die Reactionen des aus dem zerlegten Picrat dargestellten salzsauren Salzes lehrten, Cadaverin (Pentamethyldiamin) vor. Uebrigens hatte ich die Gegenwart dieses Ptomaines, sowie die des Putrescins bei der Anwendung der Fällungsmethoden bereits durch Reactionen und Analyse ihrer Golddoppelsalze dargethan.

Gefunden $50,38\%$ Au, Cadaveringoldchlorid $C_5H_{14}N_2 \cdot 2HCl \cdot AuCl_3$ verlangt $50,38\%$ Au und für Putrescinaurat $C_4H_{12}N_2 \cdot 2HCl \cdot AuCl_3 + 2H_2O$, das $H_2O = 4,47\%$ und Au = $51,30\%$ verlangt, gefunden $H_2O = 4,98\%$ und Au = $51,10\%$ Au.

Diese beiden Substanzen sind natürlich Producte der den Tetanus-

culturen beigemengten Fäulnisbakterien und waren nur in sehr geringer Menge erhältlich. Der von dem schwer löslichen Picrat abgetrennten Lauge wurde die Pikrinsäure nach dem Ansäuern mit Salzsäure durch Aether entzogen und durch Goldchlorid das Tetanotoxin ausgefällt. Diese nun restirende Lauge wurde durch Schwefelwasserstoff vom Gold befreit und nun zum eingeeengten Filtrat Platinchlorid hinzugefügt. Es fiel ein schwer lösliches Platinat mit einem Platingehalt von $41,30\%$ aus (Methylaminplatinchlorid verlangt $41,68\%$ Pt.). Das aus diesem Platindoppelsalze dargestellte salzsaure Salz ergab auch die für Methylamin charakteristischen Reactionen. Die Platinlauge schloss nun noch zwei spezifische Krampfgifte ein, allerdings in so geringer Quantität, dass die Feststellung der empirischen Formel dieser Körper sich nicht ermöglichen liess.

Das eine dieser Toxine krystallisirte beim Eindampfen der Platinlauge in Form von Blättchen heraus, die zweimal umkrystallisirt bei $240^\circ C$ sich zu zersetzen begannen, bei $260^\circ C$ aber noch nicht völlig zerstört waren. Die Analyse ergab:

$$\begin{aligned} \text{Pt} &= 38,06\% \\ \text{N} &= 5,55\% \end{aligned}$$

Das Chlorhydrat ist sehr leicht zerfliesslich. Von den Alkaloidreactiven gaben nur noch Goldchlorid und Pikrinsäure damit äusserst leicht lösliche Doppelsalze in Gestalt von Blättchen.

Dieses salzsaure Toxin bewirkt exquisiten Tetanus, regt daneben aber auch noch die Speichel- und Augensecretion sehr lebhaft an; Symptome, die bei den übrigen Toxinen der Tetanusgruppe nie beobachtet wurden.

Das vierte und letzte Glied der Toxine des Tetanus wurde aus der übrig bleibenden Platinlauge durch Alkohol ausgefällt, aus Alkohol und Wasser umkrystallisirt und zeigte den constanten Schmelzpunkt $210^\circ C$.

Dieses Platindoppelsalz enthielt

$$30,60\% \text{ Pt}, 21,23\% \text{ C}, \text{ und } 4,95\% \text{ H}.$$

Mit den übrigen Alkaloidreagentien verbindet sich dieses Toxin nicht. Sein leicht lösliches Chlorhydrat in minimalen Mengen Thieren beigebracht, streckt dieselben unter heftigen klonischen und tonischen Krämpfen nieder. Ich nenne dieses Toxin vorläufig Spasmodotoxin, während ich für das an dritter Stelle geschilderte, anscheinend nur in sehr geringen Mengen producirt Toxin keinen Namen proponire, da hier vermuthlich ein dem Cadaverin nahestehendes Diamin vorliegt.

Ausser auf Fleischbrei wurden auch noch auf zerquetschtem Pferde- und Rinderhirn, sowie auf Kuhmilch, die mit frisch gefälltem kohlensäurem Kalk versetzt worden war, die Tetanusmikroben unter Abhaltung der Luft cultivirt. Neben Tetanin resultirte aus dem Gehirnbrei vorzugsweise Tetanotoxin, während die Milch letzteres Toxin gänzlich, dagegen Spasmodotoxin enthielt, nachgewiesen durch Reactionen etc. und Analyse des Platindoppelsalzes mit $30,56\%$ Pt. Wir sehen also, dass das Nährsubstrat zum Theil von ausschlaggebender Bedeutung für die Entstehung der Toxine ist.

Die Bildung aller dieser Basen geht einher mit sehr lebhafter Schwefelwasserstoffentwicklung, so dass das als Ventil vorgelegte Quecksilber in Kürze sich in Schwefelquecksilber umwandelt. Es lässt sich nun voraussetzen, dass auch im erkrankten menschlichen Organismus der Tetanusbacillus im Vereine mit seinen Begleitern eine derartige Gasproduction anregen wird, doch übt dieselbe keine schädliche Wirkung aus, da meines Wissens Anzeichen, die auf eine Vergiftung mit Schwefelwasserstoff hindeuten, sowohl bei tetanischen Menschen als auch bei dergleichen Thieren bisher noch nie beobachtet wurden.

Die beste Ausbeute an Toxinen ergab Fleischbrei bei Temperaturen von $36-37,5^\circ C$, bei höheren Temperaturen sank die Production an diesen Körpern stetig und desto mehr Ammoniak trat auf. Bei den höheren Temperaturen werden also die gebildeten Zwischenproducte rasch zerstört und in ihre letzten Componenten zerspalt. Diese Thatsache dürfte dereinst, wenn auch bei der Bildung von Toxinen durch andere pathogene Bakterien ähnliche Verhältnisse obwalten sollten, Licht auf die Bedeutung des Fiebers werfen. Vielleicht ist gerade das Fieber jenes Mittel, dessen sich die Natur bedient, um die schädlichen Bakterienproducte rasch zu zerlegen und dadurch deren unheilvolle Wirksamkeit zu compensiren. Auffällig ist es doch immerhin, dass unter der schon stattlichen Zahl der von mir dargestellten Toxine kein einziges für längere Zeit Fieber zu unterhalten vermag.

Abgänge von den Tetanuserkrankten Individuen habe ich nur ein einziges Mal Gelegenheit gehabt zu untersuchen. Es handelte sich um einen Mann mit sogenanntem rheumatischen Tetanus, der wenige Stunden nach seiner Aufnahme auf unsere Klinik verstarb. Im Ganzen standen mir ca. 50 ccm Urin zur Verfügung. Derselbe, Thieren in geringer Menge injicirt, war absolut wirkungslos. Auch nach Destillation des alkalisirten Urins konnte in der Vorlage nur Trimethylamin nachgewiesen werden.

¹⁾ Jahrgang XIX, p. 3119.

Dass nun in der That die vier beschriebenen Toxine nur der Lebenskraft des Tetanusbacillus und nicht anderen beigemengten Bacterienspezies ihren Ursprung verdanken, geht daraus hervor, dass alte Culturen, die früher sicher die Tetanusmikrobien in grosser Zahl beherbergt hatten, zwar Fleisch unter widerlichem Geruche auflösten, indessen bei Thieren, denen derartige Fleischculturen subcutan injicirt worden waren, gar keinen Effect hervorriefen, und dass dieselben nur Ammoniak und Cadaverin aber kein specifisches Toxin enthielten.

Woher stammt nun die Tetanusmikrobie, von woher gelangt sie in den Erdboden?

Auf dem letzten französischen Chirurgencongress, wo über die Ursache des Wundstarrkrampfes eine lebhafte Discussion sich entspann, ist die infectiöse Natur des Tetanus, soweit ich aus den mir nur zugänglichen Referaten ersehen kann, nur von Verneuil, etwas eingehender erörtert worden. Verneuil macht nun auf die Häufigkeit des Wundstarrkrampfes bei Leuten aufmerksam, die viel mit Pferden verkehren und citirt ebenso wie Larger zur Erhärtung seiner Ansicht Fälle, bei denen unzweifelhaft eine Uebertragung des Tetanus von Pferden auf Menschen zu beweisen war. Zu Gunsten dieser Auffassung scheint auch der Umstand zu sprechen, dass ich aus menschlichen Leichentheilen, die übereinandergeschichtet Monate lang dicht oberhalb eines Pferdestalles faulten, neben mancherlei andern Ptomainen noch Tetanin fand. Die Recognoscirung des Tetanins geschah nicht nur durch seine chemischen und physiologischen Reactionen, sondern auch durch die Analyse.¹⁾ Durch Einspritzung von Pferde- und Kuhmist unter die Haut von Meerschweinchen und Kaninchen entstand aber kein Tetanus, sondern die Versuchsthiere wurden total gelähmt und gingen innerhalb 24 Stunden ein.

Auch die Beschickung von Fleischbrei und Milch mit Pferde- und Kuhmist ergab neben Methylamin, Ammoniak noch ein Toxin, das die Thiere nur unter allgemeiner Paralyse in kürzester Zeit tödtete. Von einer weiteren Charakterisirung dieser Curare ähnlichen Substanz musste aber vorläufig Abstand genommen werden, da derartige Culturen die Umgebung durch ihren Geruch gar zu arg belästigten.

In unserer Versammlung von praktischen Aerzten ist es nunmehr angezeigt, die therapeutischen Consequenzen, welche sich aus den demonstrirten Befunden ergeben, etwas näher zu beleuchten. Für den Augenblick kann ich Ihnen eine neue Behandlung des Wundstarrkrampfes nicht vorschlagen. Indessen will ich doch auf jene „Vorstellungen“ hier kurz eingehen, welche, wie Herr Geheimrath Leyden, mein hochverehrter Chef, in seiner bekannten klinischen Vorlesung über die Methoden der inneren Therapie hervorhob, „die genaue Kenntniss der Wirkung der pathogenen Bacterien über die einzuschlagenden therapeutischen Massnahmen liefert.“ Abgesehen von dem etwaigen Auffinden von specifischen Mitteln, das mehr oder minder das Werk des Zufalls sein wird, glaube ich, dass nach Kenntniss der Constitution der Toxine es ermöglicht sein wird, Atomgruppen dem kranken Organismus einzuverleiben, die sich mit den schädlichen Substanzen zu ungiftigen Verbindungen paaren; bereits liegen thatsächliche Anhaltspunkte für die Berechtigung derartiger Annahmen vor, in der Bildung von Aetherschwefelsäuren (Baumann), Glycoronsäuren (Schmiedeberg), vielleicht auch in der Fähigkeit des Körpers, das Methylradical an bestimmte Basen herantreten zu lassen (His). Wenn uns nun ferner ausserhalb des Körpers Mittel zu Gebote stehen, um ungiftige Ptomaine in äusserst giftige Toxine überzuführen, ich erinnere daran, dass das gänzlich ungiftige Bacterienproduct Putrescin durch Ankettung von vier Methylradicalen sich zu dem furchtbaren Gifte Tetramethylputrescin umwandelt, so werden mit der Zeit auch Methoden eronnen werden, in umgekehrter Weise schädliche Atomgruppen aus dem Molecül innerhalb des Organismus herauszusprengen. Aus den neueren Untersuchungen vom Beumer und Peiper²⁾ wird es übrigens immer wahrscheinlicher, dass die Ptomaine resp. die Toxine bei der Immunität eine hervorragende Rolle spielen.

Von der Vielgestaltigkeit der chemischen Thätigkeit der pathogenen Bacterien mag Ihnen ein anderes Bacterienproduct Zeugnis ablegen, das ich mir erlaube, noch zu demonstriren. Es ist dies ein prächtiger, burgunderrother Farbstoff, dessen Grundsubstanz von einem der gefährlichsten kleinen Würgeengel präparirt wird. Otto Bujwid³⁾ theilte vor Kurzem mit, dass Choleraculturen mit grösseren Mengen Mineralsäuren versetzt eine rosa violette Färbung annehmen.

Da diese Reaction nach Bujwid nur Cholerabacterien geben, so kommt derselben eine hohe diagnostische Bedeutung zu. Bei Untersuchungen über die Ptomaine des Cholerabacillus, welche mich im Verein mit Herrn Bocklisch seit einiger Zeit beschäftigten,

sahen wir, als Choleraculturen mittelst concentrirter Schwefelsäure vernichtet wurden, erst eine Rothfärbung auftreten, die allmählich je nach dem Alter der Cultur in eine mehr oder weniger dunkelviolette Nüance sich umwandelte. Erst die Bujwid'sche Entdeckung lehrte uns die Wichtigkeit jener Beobachtung, sodass ich beschloss, das färbende Princip in greifbare Gestalt zu bringen. Peptonfleischwassergelatine, mit Commabacillen beschickt, bliebe einige Wochen im Brutofen, wurde dann vorsichtig mit concentrirter Schwefelsäure bis zur deutlichen Rothfärbung versetzt und nachher noch acht Tage lang in der Kälte stehen gelassen. Die Färbung wurde intensiver, und ein stark roth gefärbter Satz bedeckte den Boden. Bei der Neutralisation mit Soda geht der violette Farbenton in ein schmutziges Rothbraun über, das mit prächtig rother Farbe, durch sehr oft wiederholtes Schütteln mit Benzol extrahirt werden kann und dann bei längerem Stehen aus dem Benzol als braunrothe Blättchen heraus krystallisirt. Dieselben schmelzen bei ca. 215° C, sublimiren nicht, sind in Wasser und Aether unlöslich. Mit Säuren bildet diese specifische Farbbase oder Farbptomain, Choleraroth von uns genannt, einen prachtvoll violetten Farbstoff. Das Choleraroth, in Alkohol gelöst, nimmt ebenfalls diese burgunderrothe Farbe an. Das Farbsalz in alkoholischer Lösung zeigt im Spectrum bei D einen dunklen Streifen, dessen Intensität unter allmählicher Abnahme im Blau sich verlöscht. Das Choleraroth ist ein echter Farbstoff, wie Ihnen der vorgelegte, damit violett gefärbte Seidenfaden beweist. Hoffentlich ist es mir ermöglicht, so viel Material von Choleraroth zu sammeln, um dessen Zusammensetzung und damit vielleicht die Natur seiner Componenten kennen zu lernen. Uebrigens ist das Choleraroth ungiftig, soweit sich wenigstens bis jetzt ermitteln liess.

Neben dem Choleraroth entsteht durch Einwirkung der Schwefelsäure auf die Choleraculturen noch ein anderer Farbstoff, der aus der alkalischen Flüssigkeit nur in Aether, nicht aber in Benzol, übergeht. Die Farbbase ist violett, mehr oder weniger blau bis blaugrün gefärbt, und kann sogar ganz entfärbt werden, je nach dem Zusatz von Alkalien, schlägt aber durch Säuren in einen violetten Ton um, der aber weniger gesättigt ist, als der des Salzes des Choleraroths. Es ist dieser Farbstoff identisch mit jenem Farbstoff, den ich aus Fäulnissmassen vor längerer Zeit dargestellt habe.¹⁾ Im Spectrum giebt er keinen bestimmten Absorptionsstreifen, sondern verdunkelt nur die grössere Hälfte des Spectrums nach dem violetten Ende hin.

Dies Auftreten des zuletzt erwähnten rothen Farbstoffes in Choleraculturen lehrt, dass der Commabacillus zum Theil ähnliche Materialien liefert, wie die Fäulnissbacillen. Meine bereits früher ausgesprochene Ansicht, dass die chemische Energie der pathogenen Bacterien sich im grossen Ganzen kaum anders äussern wird, als wir sie von den Fäulnissbacillen her kennen, kann ich durch weitere Belege wiederum erhärten. Neben anderen Ptomainen producirt der Cholerabacillus auf durch Soda stark alkalisirtem Fleischbrei gezüchtet recht erhebliche Mengen von Pentamethyldiamin (Cadaverin), von jenem Ptomain also, das auch aus Fäulnissgemischen in grosser Quantität von mir dargestellt wurde. Näheres über die Versuche werde ich vielleicht noch später an diesem Orte mittheilen.

¹⁾ cf. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. XIX p. 3119.

²⁾ Zeitschr. f. Hygiene Bd. II, p. 110.

³⁾ ibid. p. 52.