II. Aus der I. medicinischen Klinik des Herrn Geheimrath Prof. Leyden in Berlin.

Zur Kenntniss der natürlichen Immunität gegen asiatische Cholera.¹⁾

Von Dr. G. Klemperer, Privatdocent und Assistent der Klinik.

Es ist bekannt, dass viele Menschen einen natürlichen Schutz gegen die Cholera infection besitzen; auch in den schwersten Epidemien bleibt eine sehr grosse Zahl Solcher verschont, welche sich jeder Ansteckungsgefahr aussetzen; nach Koçh ist die Hälfte der Menschen gegen Cholera asiatica immun.

Man war geneigt, diese auffallende Thatsache dadurch zu erklären, dass die Cholera bacillen im Magensaft schnell zugrunde gingen. Bekanntlich erweist sich Salzsäure in der im Magen vorhandenen Concentration als ein energisches Abtödtungsmittel der Kommabacillen. Freilich wird diese Concentration nur auf der Höhe des Verdauungsactes erreicht und die meist gleichzeitig anwesenden Eiweissstoffe verringern sicherlich die bactericide Fähigkeit des Magensaftes.

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben aber ganz zweifellos erwiesen, dass der Schutz des Menschen gegen die Cholera infection nicht allein im Magen gelegen sein kann. Bekanntlich wurden bei einer Reihe von Menschen, welche sich in der Umgebung Cholera-kranker befanden, in den Stuhlgängen reichlich lebende Kommabacillen gefunden, sie hatten den Magen anstandslos passirt und waren nun durch den Darm gewandert, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen. In vielen Fällen hatten sich die Kommabacillen im Darm ins Ungeheure vermehrt — kaum anders wie bei wirklicher Cholera — und doch war es nur zu unerheblicher Diarrhoe gekommen, während jede beunruhigende Allgemeinerscheinung fehlte. Solche Fälle hat bekanntlich P. Guttman beschrieben; in frischer Erinnerung ist namentlich der Versuch von Pettenkofer, der bekanntlich nach Abstumpfung der Magensäure 1 cem frischer Vibrionencultur einnahm und danach tagelang Reinculturen von Kommabacillen in diarrhoischen Dejectionen entleerte, ohne an ernstlicher Cholera zu erkranken.

Aus diesen Erfahrungen am Menschen ist der Schluss zu ziehen, dass im Darne selbst Schutzvorrichtungen vorhanden sein müssen, welche das Eindringen der Kommabacillen beziehungsweise ihrer Gifte in den Organismus verhüten. Oft erhobene pathologisch-anatomische Befunde gestatten sogar, diese Vorstellung noch etwas näher zu präcisiren. Jedes Obductionsprotokoll von Cholera asiatica meldet: Darmepithel in grösserer Ausdehnung in Verlust gerathen. Oft löst sich das Epithel in Lamellenform vom Darm ab, oft erfüllen die Trümmer der Epithelialdecke den schwappend gefüllten Darm. So bildet sich die Vorstellung, dass das Epithel, dessen Zugrundegehen ein charakteristisches Merkmal des Choleraanfalls darstellt, die schützende Function gegenüber den Kommabacillen ausüben könnte.

Experimentelle Erfahrungen, an verschiedenen Thieren gewonnen, dienen dieser Vorstellung zur Stütze. Man weiss wie schwer es ist, Meerschweinchen vom Darm aus mit Cholera bacillen zu vergiften; nicht nur dass der Magensaft neutralisirt und die Darmbewegung mit grossen Dosen Opium aufgehoben werden muss, man bedarf bekanntlich sehr grosser Mengen giftiger Cultur, um bei der Zufuhr per os die Meerschweinchen zu tödten. Giebt man aber nach der genannten Vorbereitung 2—4 cem der Giftcultur, so werden die Thiere kaum ernstlich krank, und man kann im Dickdarm die Kommabacillen nachweisen, die den Dünndarm ohne zu schaden passirt haben. Es ist eine ausserordentliche Menge von Bacillen nothwendig, um die Schutzvorrichtung des Darmes zu paralisiren. Von Interesse ist es auch, dass der umgekehrte Weg durch den Darm, vom Peritoneum oder der Blutbahn aus, für die Vibrionen fast ungangbar ist. Sobernheim²⁾ hat zwar behauptet, dass bei intraperitonealer Injection von Kommabacillen dieselben nach dem Tode der Versuchsthiere regelmässig und massenhaft im Darminhalt nachzuweisen seien; aber die Nachprüfung durch Kolle³⁾ schränkt diese Angaben bedeutend ein und macht Fehler der Versuchstechnik wahrscheinlich.

Vom Darm der Kaninchen ist mit Sicherheit zu behaupten, dass er gegen Kommabacillen geschützt ist; ich habe oft das Multipulum solcher Dosen, welche vom Peritoneum aus sicher tödtlich wirken, durch tiefen Einstich der Canüle direct in den Darm gespritzt; die Kaninchen haben davon keinen Schaden genommen; im oberen Theil des Dickdarms waren die Kommabacillen lebend nachzuweisen. Eine grosse Reihe von Versuchen habe ich über das Uebergehen der Kommabacillen von der Blutbahn in den Darm bei Kaninchen

angestellt. Thomas¹⁾ giebt an, dass nach intravenöser Injection „virulenter Mengen“ regelmässig Vibrionen im Darminhalt nachweisbar waren; Wyssokowitsch hatte entgegengesetzte Resultate. Ich habe in vielen Fällen, in welchen Kaninchen nach intravenöser Injection von Choleraagarschwemmung unter profusen Diarrhöen zugrunde gingen, sowohl diese Diarrhöen als auch post mortem den Dünndarminhalt kommabacillenfrei gefunden. Jedenfalls zeigen meine Befunde, dass zwischen Blutbahn und Darminhalt eine Barriere besteht, die die Bacillen schwer oder garnicht überschreiten können.

Dieselbe schützende Function übt die Darmwand des Hundes gegenüber den Vibrionen der asiatischen Cholera aus. Ich habe im vergangenen Winter zusammen mit Dr. N. Lilien an einer grossen Zahl von Hunden experimentirt, um dies Verhältniss klarer zu beleuchten. Gossen wir Hunden nach Abstumpfung des Magensaftes 50 cem Cholera bacillenaufschwemmung durch die Sonde in den Magen, so wurde dieser Eingriff von der grossen Mehrzahl ohne jede Reaction vertragen. Der nächste Stuhlgang war hart wie gewöhnlich, und es ist uns nicht gelungen, aus solchem Koth Kommabacillen wieder zu gewinnen. In einzelnen Fällen kommt es freilich zu Diarrhöen, in welchen Kommabacillen enthalten sind. Aber jedenfalls bin ich nach meinen Versuchen zu der Behauptung berechtigt, dass im Darm der meisten Hunde Kommabacillen schnell zugrunde gehen.

Denys und Sluyts²⁾ haben bei der Cholera bacillenzufuhr vom Magen und Darm aus gänzlich negative Resultate erhalten; selbst sechs Stunden in eine Darmschlinge eingeschlossen, machten die Kommabacillen keine Erscheinungen. Es stellt also zweifellos die Darmwand des Hundes einen sehr wirksamen Schutz dar; freilich auch keinen absoluten, wie ich an anderer Stelle berichten werde. Auch von der Blutbahn des Hundes vermögen die Kommabacillen nur schwer in das Darmlumen vorzudringen. Gamaleia³⁾, der durch intravenöse Injectionen Hunde getödtet hat, berichtet, dass sie Kommabacillen in den Dejectionen gehabt hätten. Ich habe ebenfalls Hunden intravenöse Injectionen gemacht. Drei haben dieselben überlebt, nachdem sie reichlich schleimige Entleerungen gehabt haben. Die Entleerungen waren frei von Vibrionen. Nur diejenigen Hunde, welche der intravenösen Injection von Kommabacillen erlagen, enthielten dieselben im Darminhalt.

Nach diesen Erfahrungen an Menschen und Thieren kann ich sagen: Die Darmschleimhaut selbst ist gegen das Gift der Bacillen geschützt; nur durch ein Uebermaass des Giftes wird die Schutzwand durchbrochen, und das Gift dringt ein, seine tödtlichen Wirkungen entfaltend.

Worin bestehen die Einrichtungen, mittels deren die Darmwand so energischen Widerstand gegen die Vibrionen und ihre Gifte zu leisten vermag? Es liegt nahe, zuerst an die bactericiden und antitoxischen Eigenschaften zu denken, welche das Blut des Menschen wie der Versuchsthiere gegenüber den Kommabacillen in nicht geringfügiger Weise besitzt. Dies Moment kann aber doch erst in zweiter Linie in Betracht kommen. Beim Menschen ist die antitoxische Fähigkeit gering, die bactericide zwar kräftiger, aber, wie ich feststellen konnte, auch nur mässigen Bacterienmengen gegenüber ausreichend; beim Hund ist die Bactericidie nach meinen Versuchen zwar sehr ausgesprochen, aber sie ist keinesfalls so ausgiebig, um die ganz enorme Abtödtung der Bacillen im Darm zu erklären; und beim Meerschweinchen, in dessen Darm die Bacillen ebenfalls bis zu einem gewissen Grade machtlos sind, ist die bacterientödtende Kraft des Blutes äusserst gering.

Es können also die Eigenschaften des Blutes für die Erklärung der natürlichen Immunität nur in beschränktem Maasse herangezogen werden. Das Hauptaugenmerk ist vielmehr auf das Epithel der Darmschleimhaut zu richten. Es ist wahrscheinlich, dass es die besondere chemische Zusammensetzung der Epithelzellen ist, welche den Schutz des Darms gewährleistet.

Für die chemische Orientirung auf diesem noch ganz unerforschten Gebiet habe ich diejenigen Thatsachen verworther, welche sich aus der Affinität gewisser chemischer Farbstoffe zu bestimmten chemischen Substanzen ergeben. Es ist allgemein bekannt, dass Ehrlich die chemische Electivkraft der Farbstoffe für biologische Zwecke in ausgiebiger Weise verworther hat. Er zeigte, dass aus einem Gemisch verschiedener Farben bestimmte Gewebelemente immer denselben Farbstoff ausziehen: so aus der sogenannten Dreifarbenmischung eine gewisse Körnung der Leucocyten stets den sauren Farbstoff Fuchsin, der Kern dagegen stets den basischen Farbstoff Methylgrün.

Es ist gleichzeitig von Lilienfeld⁴⁾ und Posner⁵⁾ nachge-

¹⁾ Demonstration im Verein für innere Medicin am 16. April 1894.

²⁾ Ztschr. f. Hygiene XIV.

³⁾ Ztschr. f. Hygiene XVI.

¹⁾ Archiv f. experiment. Pathologie Bd. XXXII.

²⁾ La cellule Bd. X.

³⁾ Semaine méd. 1892.

⁴⁾ Verhdlg. der physiol. Gesellsch. 1893.

⁵⁾ Congress f. innere Medicin 1893.

wiesen worden, dass diese elective Fähigkeit des Karyo- und Cytoplasmas auf dem sauren Charakter des ersteren und dem basischen Charakter des letzteren beruht. Es reisst nämlich die Nucleinsäure des Zellkerns das basische Methylgrün, das basische Eiweiss des Zellkörpers das saure Fuchsin an sich, ein Vorgang, der wahrscheinlich auf einer einfachen Salzbildung beruht. Das Mucin, welches sich anscheinend wie Nucleinsäure verhält, lässt sich von derselben sofort unterscheiden, wenn man es in ein Farbgemisch bringt, das aus einem rothen basischen (Safranin) und einem grünen sauren (Lichtgrün-S.) besteht. Hierin färbt sich das Mucin grün, die Nucleinsäure roth.

Ich habe nun in systematischer Weise Dünndarmschleimhaut vom Menschen, Rind, Hund, Meerschweinchen und Kaninchen mit Triacidmischung behandelt. Die Präparate wurden von meinem Mitarbeiter Herrn Dr. Lilien hergestellt, dem ich für seine Bemühungen zu grossem Dank verpflichtet bin.

Es ergibt sich aus sämtlichen Präparaten, dass die Kerne der Epithelzellen sich in der Ehrlich'schen Triacidmischung grün färben, d. h. eine Affinität zum basischen Farbstoffe in hohem Maasse zeigen. Diese Thatsache machte es sehr wahrscheinlich, dass die Hauptmasse der Kerne der Epithelzellen aus einem sauren Körper besteht.

Herr Dr. Leon Lilienfeld übernahm auf mein Ersuchen die Aufgabe, den von mir postulirten Körper darzustellen und zu isoliren. Im folgenden theile ich sein mir zur Verfügung gestelltes Referat mit:

„Der Dünndarm eines Rindes wird aufgeschnitten und mit kaltem Wasser abgespült. Nachher wird die Schleimhaut mit einem Messer abgeschabt und mit dem dreifachen Volumen destillirten Wassers tüchtig durchgeschüttelt. Nach 18–24stündigem Verweilen im Eisschrank wird die Flüssigkeit durch Gaze abcolirt. Hierbei gehen die ungelösten stäbchenförmigen Zottenreste durch die Löcher der Gaze mit durch. Von den letzteren wird das wässrige Schleimhautextract durch die Centrifuge befreit, wobei sie sich schon nach kurzer Zeit gut zu Boden setzen. Die abdecantirte Flüssigkeit wird mit Kalkwasser gefällt. Diese Methode wurde von mir zur Spaltung des Nucleohistons der Lymphocyten der Thymusdrüse angegeben. Hierbei fällt das unlösliche Kalksalz des Nucleins, während das Histon in Lösung bleibt. Der Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, mit Kalkwasser mehrere male nachgewaschen, vom Filter genommen, mit verdünnter Salzsäure angerieben und kurze Zeit behandelt. Hierbei geht CaCl_2 in Lösung, während das Nuclein ungelöst zurückbleibt. Dasselbe wird durch zweimalige Lösung in verdünntem Alkali und Fällen mit HCl gereinigt. Nach Auswaschen mit kaltem und kochendem Alkohol und Erschöpfen mit Aether wird die Substanz mit einem Spatel zerbröckelt und im Vacuum über H_2SO_4 getrocknet.

Die bei 100° getrocknete Substanz ergab folgende elementar-analytische Zahlen:

1. C- und H-Bestimmung. 0,2042 g trockene Substanz gaben
 $0,1313 \text{ g H}_2\text{O} = 7,15\% \text{ H.}$
 $0,3199 \text{ g CO}_2 = 42,72\% \text{ C.}$
2. N-Bestimmung nach Kjeldahl. 0,2320 g trockene Substanz verbrauchten zur Neutralisation der ammoniakalischen Destillats 22,3 ccm $\frac{1}{10}$ -Normal-Oxalsäure = 13,4% N.
3. P-Bestimmungen. a) 0,3124 g trockene Substanz gaben mit Soda und Salpeter verascht, Schmelze in Wasser gelöst und mit HCl zweimal eingedunstet, dann mit Magnesiamixtur gefällt, $0,0560 \text{ g Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7 = 4,99\% \text{ P.}$
b) 0,2829 g trockene Substanz gaben $0,0504 \text{ g Mg}_2\text{P}_2\text{O}_7 = 4,99\% \text{ P.}$

Ein Blick auf die elementar analytischen Zahlen lehrt sofort, dass der analysirte Körper zu der Gruppe der Nucleine gehört. Der Phosphorprocentgehalt deckt sich ausgezeichnet mit dem Phosphorprocentgehalt des Nucleins aus der Lymphe der Thymusdrüse, welche durch HCl , Pepsin HCl oder heisses Wasser daraus erhalten werden kann. Er deckt sich ferner ziemlich gut mit dem Phosphorgehalt des neuerdings von Hamarsten analysirten Nucleoproteids aus der Pankreasdrüse.

Das Nuclein, das wir aus der Dünndarmschleimhaut isolirt haben, zeigte folgende Eigenschaften.

Es ist löslich in verdünnten Laugen, in Na_2CO_3 , in Na_3PO_4 , HCl haltigem Alkohol, Natriumacetat.

Seine Lösung im Natriumacetat reagirt sauer.

Es ist unlöslich in Alkohol, Aether, Benzol etc. Pepsin- HCl . Es giebt schwache Biuretreaction in der Hitze, Millon's Reaction, allein mit Ockerfarbe, schwache Xanthoproteinreaction.

In saurer Reaction fällt es Eiweiss.

Es färbt sich in der Ehrlich-Biondi'schen Triacidmischung intensiv grünblau.

Es wird Sache späterer Untersuchungen sein, zu prüfen, ob das von mir isolirte Nuclein ebenso wie das Hamarsten'sche

Nucleoproteid aus dem Pankreas beim Sieden mit Säuren ein reducirendes Kohlehydrat abspaltet.

Dass wir es hier mit einem Körper von saurem Charakter zu thun haben, erhellt aus der Thatsache, dass seine Lösung sauer reagirt, dass er imstande ist, aus Soda CO_2 auszutreiben, dass aus seiner Lösung in Natronlauge das wasserlösliche Natronsalz durch Alkohol ausfällt, in dessen Lösung wieder Baryt einen flockigen Niederschlag des Barytsalzes erzeugt.

Einen ähnlichen oder identischen Körper habe ich aus dem Dünndarm des Hundes isolirt. Ich behalte mir vor, über die Eigenschaften desselben demnächst zu berichten.

Für die gleich zu besprechenden biologischen Experimente mit dem Darmnuclein ist die Frage, in welchem chemischen Zustande sich letztere in den Epithelzellen befindet, von grosser Bedeutung. Ist es frei respective ungepaart darin vorhanden, oder sitzen am Nuclein noch weitere Eiweissatomcomplexe? Da sich die Zellkerne der Epithelien grünblau tingiren und — wie bekannt — Nucleoproteide, d. h. Nucleine an Eiweiss gebunden, blauviolette Färbung annehmen, so kann ich mit grosser Sicherheit die Behauptung aufstellen, dass das Darmnuclein in der Epithelzelle in freiem resp. ungepaartem Zustande vorhanden ist. Einen fernerer sehr sicheren Rückhalt für diese Behauptung finde ich auch darin, dass das Kalkwasser nicht imstande ist, schon in der Kälte tiefe Spaltungen in einem Molecül zu setzen, während das Darmnuclein in wässrigen Dünndarmextracten in der Kälte durch Kalkwasser ohne weiteres gefällt wird.

Es ergibt sich also aus den von mir erhobenen tinctoriellen Befunden, welche durch die chemische Analyse Lilienfeld's bekräftigt werden, die für die allgemeine Pathologie der Zelle nicht unwesentliche Thatsache, dass dasselbe Dünndarmepithel, welches den alkalisch reagirenden Darmsaft austreten lässt, in seinem Innern eine chemische Substanz von energisch saurer Beschaffenheit birgt.

Nach dieser Feststellung erscheint die Thatsache von der Cholerawiderständigkeit des Darmepithels, zu deren Erforschung diese Arbeit unternommen wurde, in einer neuen Beleuchtung. Denn es ist bekannt, wie ausserordentlich empfindlich die Kommabacillen gegen freie Säure sind. Sterben sie doch in einer einprocentigen Salzsäure bereits in einer Stunde vollkommen ab; und hat doch Kossel vor kurzem den interessanten Nachweis geführt, dass Nucleinsäure in freiem Zustand noch weit stärker bactericide gerade auf Kommabacillen einwirkt.

Dennoch ist mit dem Funde des sauren Darmnucleins das gestellte Problem nicht gelöst. Es bleibt die Frage übrig, wie denn die Bacillen in den Machtbereich des Nucleins gelangen, welches doch in der Tiefe der Zellen eingeschlossen ruht. Es bleibt auch der Einwand zu erörtern, ob die bactericide Wirksamkeit durch das Freisein der Säure bedingt ist, oder wie sich die Verhältnisse gestalten, wenn das Nuclein sich in neutralem Zustand befindet. Zur Entscheidung dieser Frage habe ich mit dem Darmnuclein, welches Herr Lilienfeld mir übergab, folgende Versuche angestellt:

Je 1,5 ccm einer zweiprocentigen genau neutralisirten Lösung des Darmnucleins wurden mit Cholerabacillen in verschiedenen Gläsern theils reichlich, theils spärlich beimpft, die Gläser in den Brutschrank gestellt und in bestimmten Zwischenräumen von denselben Platten zur Feststellung der Keimzahl gegossen. Es zeigte sich ein langsames Wachsthum der Vibrionen in den ersten zehn Stunden, danach eine zunehmende Verminderung, nach 24 Stunden war die neutrale Lösung des Darmnucleins steril.

Nun wurde die Lösung Meerschweinchen intraperitoneal injicirt; nach kurzem Kranksein erholten sich die Versuchsthiere, sechs Tage später wurden sie mit der tödtlichen Menge virulenter Kommabacillen injicirt. Sie erwiesen sich sämtlich als immun gegen die Kommabacillen. Als Controllthiere dienten Meerschweinchen, welche das neutrale Darmnuclein ohne Bacillen vor sechs Tagen erhalten hatten. Diese starben ohne Ausnahme nach der tödtlichen Dose, welcher die mit dem beimpften Nuclein vorbehandelten Thiere widerstanden.

Es ergab sich also, dass eine neutrale Lösung des Darmnucleins die Cholerabacillen langsam abtödtet und ihre Gifte derart verändert, dass die toxische Wirkung derselben aufgehoben wird, während die immunisirende erhalten bleibt.

Alkalische Lösung des Darmnucleins hatte diese Eigenschaft nicht; die Vibrionen wuchsen sehr virulent in 2% Lösung; Meerschweinchen wurden durch alkalische Nucleinlösung, auf der die Kommabacillen gewachsen waren, schnell getödtet.

Durch diese Feststellung glaube ich dem Verständniss der natürlichen Immunität gegen Cholera näher gekommen zu sein.

Die Kommabacillen vermehren sich im Dünndarm und produciren ihr Gift, welches von den Epithelien resorbirt wird. Das Nuclein der Darmepithelien verwandelt die toxische Wirkung in

die immunisirende, gerade so wie es ausserhalb des Körpers die Wärme, das Licht, die Elektrizität zu thun vermögen.

Mit dieser Feststellung harmonirt in ausgezeichneter Weise die Thatsache, dass diejenigen Menschen, durch deren Darm Cholerabacillen hindurchgegangen sind, ohne wesentliche Krankheitserscheinungen hervorzurufen, choleraimmunisirende Substanzen in grosser Menge in ihrem Blutserum enthalten. Diese Thatsache habe ich zuerst im Jahre 1892 an zwei Menschen festgestellt, die zur Zeit der Epidemie von Hamburg in hiesigen Krankenhäusern wegen diarrhoischer Entleerungen beobachtet wurden. Die Dejectionen enthielten beinahe Reinculturen von Kommabacillen, ohne dass die Patienten sonstige Zeichen von Cholera darboten. Vier bis sechs Wochen nach dem Anfall wies ich nach, dass 0,01 bzw. 0,5 ccm des Blutserums dieser Patienten Meerschweinchen gegen die Choleravergiftung zu schützen vermochte.¹⁾ Der gleiche Befund hoher immunisirender Fähigkeit des Blutserums nach symptomloser Cholerabacilleninfection ist später von Lazarus²⁾ u. a. erhoben worden. Ich kann schliesslich durch eine grosse Reihe von Untersuchungen an Hunden die Beobachtungen am Menschen ergänzen. Diejenigen Hunde, in deren Darmcanal grössere Mengen (20—60 ccm) Choleraeultur anscheinend spurlos verschwanden, zeigten zwei bis drei Wochen nach diesem Ereigniss eine um das zehnfache erhöhte immunisirende Fähigkeit ihres Blutserums.

Durch diese Feststellung scheint mir der Kreis des Beweises geschlossen.

Die natürliche Immunität der Menschen und der Thiere gegen asiatische Cholera beruht zu einem wesentlichen Theil darauf, dass das Gift der im Darmlumen wachsenden Kommabacillen während der Resorption vom Nuclein des Darmepithels zu immunisirender Substanz umgewandelt wird. Jedes Individuum, durch dessen Darmcanal Kommabacillen hindurch passirt sind, erwirbt dadurch einen verhältnissmässig hohen Grad von Choleraimmunität. Mit Absicht sage ich: Zu einem wesentlichen Theil beruhe die natürliche Immunität auf der Wirkung des Darmnucleins. Denn einerseits will ich nach wie vor die antitoxische und die bactericide Fähigkeit des Blutserums als ein wirksames Moment des Schutzes betrachtet wissen; andererseits halte ich es für durchaus wahrscheinlich, dass die Weiterarbeit noch andere Factoren kennen lehren wird, welche sich am Zustandekommen der Immunität theilhaben. Ich denke hierbei besonders an die ätherlöslichen Bestandtheile der Schleimhaut. Ausser Fetten und Cholesterin hat Herr Lilienfeld eine eigenthümliche, in kaltem Alkohol lösliche, augenscheinlich aromatische Substanz im Aetherextract angetroffen, welche nach meinen Versuchen sehr stark bactericid wirkt. Auch das Monokaliumphosphat, welches nach meiner Feststellung nicht weniger energisch als Salzsäure die Kommabacillen abtödtet, mag einen Theil der Schutzkraft darstellen. Weiterer Arbeit bleibe die Würdigung dieser Factoren vorbehalten.

Zum Schluss möchte ich noch die Frage streifen, wodurch bei so wirksamen Schutzmitteln nun doch die Choleraeinfektion zustande kommen kann. Die Beantwortung dieser Frage folgt aus der Fundamentalbeobachtung, dass das Darmnuclein, welches ich als einen Hauptfactor der natürlichen Immunität erkannt habe, seine Wirksamkeit einbüsst in alkalischer Lösung. Es ist aber ein Vorrecht der lebenden Zelle, das Nuclein in der alkalischen Umgebung in saurer Reaction zu erhalten. Wird durch Eintreten der Nekrobiose die Zelle den geheimnissvollen Gesetzen des Lebens entrückt, treten nach dem Absterben der Zelle die Gesetze chemischer Bindung für ihren Inhalt in Geltung, so nimmt das Nuclein, vom alkalischen Inhalt des Blutes und des Darms gleichsam überflutet, alkalische Reaction an, und die Schutzmauer gegen die Infection ist gefallen. Das Leben der Epithelzelle, welches die Vorbedingung saurer Reaction des Nucleins bildet, ist der Hauptfactor der Immunität, der Zelltod des Epithels ist der Vorläufer der Infection. Alles was das Epithel nekrotisirt, bahnt dem Vibrionengift den Weg. Es scheint, dass das Vibrionengift selbst, in grosser Menge auf kleine Schleimhautfläche gebracht, das Epithel zu nekrotisiren vermag. Es wird an anderer Stelle sich Gelegenheit bieten, die Vorstellungen, welche sich aus diesen Betrachtungen für die Pathologie der Cholera ergeben, weiter auszuführen.

Ich will zum Schluss nicht unterlassen, Herrn Geheimrath Leyden auch an dieser Stelle für das fördernde Interesse, das er diesen Untersuchungen unausgesetzt gewidmet, verbindlichst zu danken.

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1892, No. 50.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1893, No. 51.