IV. Aus dem Laboratorium für experimentelle Pathologie am Collège de France in Paris.

Ueber die Multiplizität der krankheitserzeugenden Sekrete ein und derselben Bakterie.

Von Dr. A. Charrin, Professor am Collège de France, Hospital-Chefarzt in Paris.

Die pathologischen Erscheinungen, die bei den Infektionskrankheiten auftreten, hängen in erster Linie von den Sekreten der Krankheitserreger ab. Dieser Satz, wenngleich kaum erst seit 20 Jahren völlig erwiesen, ist heute so sehr von allen Seiten anerkannt, dass man dazu gekommen ist, sich auf Grund desselben allzu einfache Vorstellungen von dem Werdegang jener Prozesse zu machen. Man sagt, dass jede Bakterie spezielle Sekrete absondert und dass durch dieselben die charakteristischen Erscheinungen der betreffenden Infektionskrankheit zu Stande kommen. Diese Auffassung genügt vielen Aerzten, um alles zu erklären.

Es liegt darin sicherlich auch ein Stück Wahrheit, so zum Beispiel erzeugt zweifellos der Bacillus des Tetanus ein Gift, das, in den Körper eingeführt, die Kontraktionen und sonstigen pathognomonischen Störungen dieser Affektion hervorruft. Aber neben den vorstehenden Symptomen besitzt im allgemeinen jede Krankheit noch eine ganze Reihe von Erscheinungen, die mehr oder weniger wichtig sind, rasch vorübergehen oder länger bestehen bleiben, früh oder später auftreten und von den Formen oder besonderen Lokalisationen der Affektion abhängen. Um nun diese zahlreichen und polymorphen Äusserungen zum Verständniss zu bringen, darf man nach meiner Ansicht nicht bloss an ein einziges lösliches Element, an ein bei den Stoffwechselforgängen eines bestimmten Keimes erzeugtes Toxin sich halten, sondern es scheint im Gegentheil erforderlich zu sein, darüber nachzuforschen, ob nicht mehrere lösliche Elemente beim Zustandekommen jener verschiedenen Störungen betheiligt sind.

Seit dem Jahre 1886, das heisst seit dem Aufkommen dieser Doctrinen, habe ich gezeigt, dass man alle symptomatischen und anatomischen Erscheinungen des Morbus pyocyaneus hervorrufen dadurch kann, dass man den pathogenen Bacillus des blauen Eiters selbst einimpft oder dass man seine sterilisirten Kulturen injiziert; in dem einen wie dem andern Falle treten Fieber, Albuminurie, Enteritis, Hämorrhagieen, Lähmung, spastische Paraplegie u. s. w. auf, kurz alle die Erscheinungen, die man als Morbus pyocyaneus zusammenfasst. In beiden Fällen kann man auch mittels besonderer Verfahren die Immunität, eine Giftfestigkeit gegen die Wirkung dieses Keimes herstellen.

Es ist nun aber nicht ganz leicht, sich vorzustellen, dass ausschliesslich ein einziger Körper so verschiedenartige Erscheinungen nach sich ziehen können soll, und selbst wenn man die Elemente, die bei den Störungen der Zellen entstehen, und die Reaktionsäusserungen des Organismus gegen das Virus mit in Betracht zieht, drängt sich doch die Frage auf, ob eine Bakterie nicht mehrere verschiedene Sekrete in Wirkung treten lässt. Um dieses Problem zu lösen, sind die flüssigen Nährböden, in denen die Bakterien leben und sich vermehren, genau zu untersuchen, und zwar wird dabei das biologische Experiment mehr Aufschluss geben als die chemische Analyse.

Wenn man einem Thiere Diphtherie- oder Tetanus-Toxin ein-

verleibt, so kann man es bekanntlich nicht unmittelbar dadurch tödten; freilich kann durch die Steigerung der Dosis die Zeit bis zum Tode verkürzt werden, es gelingt aber nicht, jede Inkubation zu beseitigen. Dagegen weiss jedermann, dass, wenn man statt dieser Toxine diejenigen des *Bacillus pyocyaneus* anwendet und sie in der üblichen Dosis von 10—20 ccm auf das Kilogramm in die Venen injiziert, sofortige Störungen auftreten, die zum Tode führen, mit anderen Worten, dass die toxischen Erscheinungen mit einer erstaunlichen Geschwindigkeit sich einstellen.

Hat man nun etwa, um diese eigenartige Wirkung zum Verständniss zu bringen, anzunehmen, dass es sich dabei um spezielle Substanzen in den Kulturen handelt, wie zum Beispiel um die Farbstoffe? Diese Hypothese hat wenigstens einige Analogieen für sich. Mehrere Pigmente, diejenigen des Blutes und noch mehr diejenigen der Galle, rufen, selbst in geringer Dosis, rasch eintretende, tiefgreifende Störungen hervor.

Das Experiment spricht jedoch leider gegen diesen Vergleich. Man hatte schon, mit Gessard, der Vermuthung über die Unschädlichkeit der bakteriellen Farbstoffe Raum gegeben, eine Unschädlichkeit, die auch meine persönlichen Versuche dargethan hatten; trotzdem blieben noch einige Zweifel bestehen, da die Quantitäten oder vielmehr die Proportionen nicht hinreichend bei den Experimenten in Betracht gezogen worden waren. Ich habe daher meinen Schüler Legros veranlasst, diese Versuche wieder aufzunehmen, und kürzlich habe ich selbst aus 300 ccm einer Kultur des *Bacillus pyocyaneus*, die in der Dosis von 14 auf 1000 tödtlich ist, die durch jene Bakterie erzeugten Pigmente mit sorgfältigst gereinigtem Chloroform ausgezogen. Nach Auflösung der farbigen getrockneten Krystalle dieser Pigmente in Wasser habe ich sodann diese Flüssigkeit zwei Kaninchen zu gleichen Theilen injiziert; das eine derselben war noch ziemlich jung und wog nur 1220 g. Es war darauf bei den Versuchsthiere weder ein krankhafter Zustand, noch ein refraktäres Verhalten zu constatiren, was (in Bezug auf die Impfung) eine interessante Beobachtung ist, die mit der Auffassung von Ehrlich, dass die sogenannten vaccinirenden Körper nicht krystallisirbar sind, übereinstimmt.

Soweit es die Lösungsmittel erlauben, habe ich auf dem Wege der intravenösen Injektion die verschiedenen Farbstoffe, die, je nach den Umständen, durch die Stoffwechselercheinungen der Bakterie des blauen Eiters abgesondert werden, zum Gegenstand meiner Versuche gemacht.

Die farblosen Kulturen dieses Krankheitserregers sind nicht selten, die Leichtigkeit, mit welcher er seinen Charakter als Farberzeuger ablegt, giebt eine wichtige Quelle für Irrthümer ab. Seine in der menschlichen Pathologie an Bedeutung fortwährend zunehmende Rolle als allgemeiner Infektionserreger würde sich noch rascher ausdehnen, wenn man ihn nicht, eben wegen dieses Fehlens einer Färbung, so häufig übersehen würde. Zu den gewöhnlichen Farbkörpern dieses Parasiten, dem Pyocyanin, dem grünen, bisweilen fluoreszirenden Stoffe, dem gelblichen Sekrete, habe ich, im Verein mit Cassin und Radais, einen schwarzen Körper hinzufügen können, der, nach Gessard, unter dem Einfluss von Tyrosin und Tyrosinase auftritt. Der *Bacillus*, der diesen Körper erzeugt hatte, war zum ersten Mal bei einem jungen Manne gefunden worden, der weder an Tuberkulose noch an Syphilis litt, dagegen einige jener spezifischen gummösen Erscheinungen darbot, wie sie unter der Einwirkung dieses *Bacillus* in der Haut mehrerer Thierarten, besonders der Meerschweinchen, entstehen.

Kürzlich konnte ich nun auf einem schwachen Agarnährboden, auf dem dieser *Bacillus* ausgesät worden war, ein neues, deutlich rosafarbenes Pigment sich bilden sehen; ebenso, wie zur Gewinnung des Pyocyanin, brauchte man auch hierzu nur ein wenig von dieser rosafarbenen Kultur auf gewöhnlichen Agar zu bringen. Dieses neue Pigment wird sich nun denjenigen, die wir eben aufgezählt haben, anreihen. Die Bildung dieser scheinbar so verschiedenen Körper hängt mehr von den wechselnden Verhältnissen des Nährbodens als von der Varietätenbildung der Bakterien ab. Mit ein und demselben Keim, der der Reihe nach auf einem jeden dieser Nährböden ausgesät wird, erhält man jede dieser Färbungen.

Ausser der Eigenthümlichkeit der Kulturen des *Bacillus pyocyaneus*, über die das Auge Auskunft giebt, besteht noch eine zweite, die der Geruchssinn vermittelt. Diese letztere Eigenthümlichkeit hängt, wie die Analyse es ergiebt, von zahlreichen Ammoniakverbindungen ab, wie vom Ammoniakgas, Aminen,

Methylamin u. s. w. Es ist im übrigen leicht, durch die Destillation diese Verbindungen zu eliminiren. Aufgefangen, geben sie eine farblose Flüssigkeit, die ihrem Geruch nach für die ganze Kultur gehalten werden könnte.

Wenn man nun diese Flüssigkeit in die Blutbahn injiziert, so treten ganz die gleichen Erscheinungen auf, wie die, welche die Kultur selbst erzeugt, ehe diese flüchtigen Bestandtheile von ihr getrennt sind. Auf der anderen Seite besitzen wohl die Sekrete des *Bacillus pyocyaneus*, nach Ausscheidung dieser Stoffe, noch eine gewisse giftige Fernwirkung nach ihrer Inokulation, sie haben aber ihre unmittelbare toxische Wirkung fast ganz verloren. So scheint man denn berechtigt zu sein, auf die Rechnung der Ammoniakverbindungen die Störungen zu setzen, welche die ganzen *Pyocyaneuskulturen* sofort als unmittelbare Folge ihrer intravenösen Injektion nach sich ziehen.

Wenn also die Bakteriengifte anscheinend so verschieden sind, dass die einen sofort tödten, während die anderen erst spät wirken, so ist es eine interessante Feststellung, dass diese Unterschiede in gewöhnlichen, der Spezifität entbehrenden Elementen liegen und nicht in den eigentlichen Toxinen, den in Alkohol unlöslichen Proteinkörpern, denjenigen die dem *Bacillus* des blauen Eiters seine pathognomonische Bedeutung verleihen.

Trotzdem sind diese Ammoniakverbindungen ihrerseits schädliche bakterielle Substanzen, die, wie jedermann weiss, die Widerstandsfähigkeit unserer Gewebe insbesondere den Krankheits-erregern gegenüber herabsetzen.

Unter diesen Umständen also kann eine Person, die sich in der Nähe eines Kranken, in welchem solche Gifte sich bilden, aufhält, dieselben einathmen und so absorbiren, ohne den Kranken, bei der Flüchtigkeit dieser Produkte, berührt haben zu brauchen. Da nun an der Oberfläche der Haut und Schleimhäute äusserst zahlreiche pathogene Keime und darunter besonders der *Bacillus pyocyaneus* sich vorfinden, so werden diese Parasiten und insbesondere der oben genannte *Bacillus* unter diesen Umständen günstigere Gelegenheit zu ihrer Entwicklung haben.

Auf diese Weise kann man sich theilweise die Folgen der Ueberfüllung und Anhäufung von Menschen in Krankensälen erklären, auch einige Fälle von Pseudocontagium können so zum Verständniss gebracht werden.

Wenn man näher auf den Einfluss der Ammoniakverbindungen eingeht, so findet man, dass sie eine ausgesprochene hämolytische Wirkung besitzen. Merkwürdigerweise existirt diese hämolytische Wirkung auch innerhalb der ganzen Kultur, jedoch ist sie daselbst weniger ausgesprochen und von langsamerer Wirkung. Dieses hämolytische Attribut findet sich sogar in abnehmender Stärke auch in diesen *Pyocyaneussekreten* nach Elimination ihrer flüchtigen Bestandtheile.

Auf Grund dieser Feststellungen und einer Reihe von Versuchen haben wir erweisen können, dass in diesen Kulturen zwei verschiedene hämolytische Prinzipien existiren, und weiter hat der Vergleich der Intensität der bezüglichen Wirkung der Ammoniakverbindungen mit derjenigen der gesammten Flüssigkeit uns dahin geführt, zu erkennen, dass der eine Theil wirksamer ist als das Ganze.

Beim Versuch, dieses sonderbare Ergebniss zu erklären, ist es uns gelungen, einen wahren Antagonismus zwischen den ammoniakalischen Bestandtheilen auf der einen Seite und dem die Blutkörper schützenden Schleim der Kulturen auf der anderen Seite nachzuweisen.

Eine Zelle für sich allein, der *Bacillus pyocyaneus*, erzeugt also zwei Hämolsine von ungleicher Stärke und einen für das stärkere dieser beiden Hämolsine antagonistischen Stoff. In den Sekreten von Zellen des Körpers, wie z. B. dem Urin, wird seit den Arbeiten von Bouchard von niemand mehr an dem Vorhandensein von Componenten entgegengesetzter Wirkung gezweifelt. Unsere Untersuchungen bringen so von neuem wieder die Produkte, die von unseren eigenen Körperzellen herkommen, und diejenigen, welche die Bakterien elaboriren, in Zusammenhang. Uebrigens hatten auch schon unsere im Verein mit d'Arsonval angestellten Versuche über die thermogenetische Wirkung der *Pyocyaneus*-toxine ein antagonistisches Verhalten ergeben.

Man ersieht also daraus, wie sehr wir uns immer mehr von der allzu elementaren Auffassung eines einzigen Toxins, eines einzigen pathogenen Prinzips entfernen.

Es genügt übrigens, ohne von den Sekreten des *Bacillus pyocyaneus* abzugehen, zwei grosse Scheidungen in den Kulturen

vorzunehmen, die in Alkohol löslichen Körper auf der einen Seite, die unlöslichen auf der andern, um sich von der Multiplizität der Elemente, die auf den Organismus einwirken können, eine Vorstellung zu machen.

Den löslichen Körpern kommt eine offenkundige Wirkung zu, besonders auf den Kreislauf und auf das Nervensystem, aber sie ist unendlich viel weniger ausgesprochen, als die der unlöslichen Körper.

Die Erscheinungen, die diese Körper hervorrufen, treten vielleicht weniger rasch auf, sie sind aber vielseitiger und tiefergreifender als die Störungen, welche die in Alkohol löslichen Körper verursachen.

Diese Erscheinungen sind auch mehr eigenartig, mehr spezifisch. Während die mittels einer besonderen Technik eingeführten löslichen Elemente ein wenig und in unsicherer Weise die Widerstandsfähigkeit gegen das Virus steigern, sind es vor allem die unlöslichen Componenten, die die Immunität erzeugen. Prof. Bouchard hat sogar darauf hingewiesen, dass ganz kleine Dosen davon genügen, um diese Immunität hervorzubringen, er hat weiter gezeigt, dass diese vaccinirenden Substanzen sowohl, wie die krankheitserzeugenden mit dem Harn sich ausscheiden können, eine Dialyse, die keineswegs für alle Toxine statthat.

In Folge ihres vasomotorischen Vermögens kommt diesen Bazillensekreten, ausser der chemotaxischen Wirkung, ein variabler Einfluss auf die Vertheilung der Säfte und der mit der Vertheidigung des Organismus betrauten Phagocyten zu; die flüchtigen Bestandtheile nehmen an dieser vasomotorischen Wirkung Antheil. Jedoch, um es zu wiederholen, die wichtigen Vorgänge, die zur Immunität führen, gehen vor allem von den in Alkohol unlöslichen Substanzen aus. Durch ihre Injektion im besonderen geschieht es, dass im Serum ein Stoff entsteht, der eine Temperatur von 55° aushält und sich als befähigt erweist, den *Bacillus pyocyaneus* abzuschwächen. Unter dem Einfluss dieses Stoffes bildet der *Bacillus* etwas weniger Pigment, etwas weniger Ammoniak und durch Alkohol fällbare Substanzen, seine Wucherung lässt nach, und er ändert vorübergehend seine Form. Sicherlich ist der so einsetzende Körper nicht das Alexin, welches nicht eine Stunde lang eine Einwirkung von 55° aushält; dieser Körper ist auch nicht das Agglutinin, denn man kann die erreichte Wirkung durch eine Reihe von Kulturen, aus denen jede Spur von Agglutinin verschwunden ist, verfolgen. Man muss also annehmen, dass es sich hier um einen bisher unbekannten Stoff handelt oder um ein latent gebliebenes Verhalten des Zwischenkörpers (*sensibilisatrice*).

Je mehr man also sich mit den bakteriellen Sekreten oder ihren Verbindungen, die in dem unter ihrer Wirkung stehenden Organismus zu Stande gekommen sind, beschäftigt, um so mehr sieht man ihre Zahl zunehmen. Eine sehr grosse Menge von Bedingungen üben besonders da, wo es sich um diese direkten Sekrete handelt, einen Einfluss auf die Mehrzahl derselben aus. Es genügt zum Beispiel, dass ein *Bacillus* auf diesem oder jenem Nährboden gelebt habe, damit die Nothwendigkeit, auf Kosten dieses Milieu sich zu ernähren, ihn dazu führe, die zu diesem Zwecke besonders erforderlichen Diastasen zu erzeugen; das Gesetz, welches sagt, dass die Nahrung das Ferment schafft, findet hier seine Anwendung.

Es wäre leicht, an tausend Beispielen die beträchtliche Rolle dieser Multiplizität und Variabilität der krankheitszeugenden Produkte, insbesondere der sekundären Produkte, die sich an das hauptsächlichliche Toxin anreihen, zu zeigen.

Die Formen, die Typen, die Lokalisationen etc. der Infektionskrankheiten stehen grossentheils in Abhängigkeit von dieser Multiplizität und Variabilität.