

vorzuziehen; wie wir sogleich zeigen werden, darf der Nährboden keine Peptone enthalten.

Die Extraction der Cultur geschieht in der Wärme, zuerst bei einer Temperatur von 60° ungefähr drei Stunden lang, dann ebenso lange bei Siedehitze, wobei das verdampfende Wasser ersetzt wird. Darauf trennt man die Bacterien mittels Filtration durch poröse Kerzen ab und dampft das Filtrat zur Syrupsdicke ein. So erhält man ein wässeriges Extract, welches das Fiebergift, gemischt mit vielen Unreinigkeiten, enthält (Bestandtheile des Nährbodens und andere, lösliche Producte der Bacterien); durch Fällung mit absolutem Alkohol entfernt man zuerst einen grossen Theil der Substanzen und erhält einen Niederschlag, welcher fast ganz aus Albuminoidsubstanzen und dem Fiebergifte besteht. Dieser Niederschlag wird wieder in destillirtem Wasser gelöst, und diese Flüssigkeit, von dem reichlichen unlöslichen Bodensatz befreit, innerhalb eines Dialysators von Pergamentpapier in ein Gefäss mit destillirtem Wasser gebracht; durch Hinzufügung von ein wenig Chloroform oder Thymol verhindert man die Fäulniss. Das erste den Dialysator umgebende Wasser wird nach 24 Stunden weggegossen, weil es verhältnissmässig reich an fremdartigen Stoffen ist (Salze, Farbstoff), die folgenden Wässer werden alle zwei bis drei Tage, nachdem sie sich mit dem Fiebergifte beladen haben, gesammelt und auf ein sehr kleines Volumen abgedampft. Diese concentrirte Lösung des dialysirten, wirksamen Stoffes, frei von den im Dialysator zurückgebliebenen Albuminoiden, wird von neuem mit absolutem Alkohol versetzt, und das hierdurch gewonnene Präcipitat durch weitere Auflösungen in Wasser und Fällungen mit Alkohol gereinigt. Zuletzt wird das Präcipitat durch Abgiessen des Alkohols isolirt und im leeren Raum über Schwefelsäure getrocknet. Dieses Verfahren beruht, in wenige Worte gefasst, auf den Eigenschaften des wirksamen Stoffes, dem Kochen zu widerstehen, durch den Dialysator zu gehen, in absolutem Alkohol unlöslich und in Wasser löslich zu sein. Die Rückstände, welche auf diese Weise nach und nach ausgeschieden werden, sind in Beziehung auf das Fieber wenig oder nicht wirksam und werden es immer weniger, je mehr die Dauer der Extraction verlängert wird. Nach den Reinigungen bildet der letzte alkoholische Niederschlag nur einen unendlich kleinen Theil der ursprünglichen festen Bestandtheile des wässerigen Extracts der Culturen.

2. Chemische Eigenschaften.

Der nach vorstehenden Angaben zubereitete wirksame Stoff, dem ich den Namen „Pyrotoxina bacterica“ beigelegt habe, erscheint in der Gestalt eines grauweissen, zerreiblichen Niederschlages, welcher sich unter dem Mikroskop in der Form feiner, amorpher Granulationen darstellt. Er ist sehr hygroskopisch und zerfliesst nach kurzer Zeit an der Luft. Im Wasser ist er löslich, wenn es neutral, leicht sauer oder alkalisch reagirt, oder wenn man ihm Neutralsalze hinzufügt. Auch der Alkohol löst das Pyrotoxin bis zu starker Concentration; um eine vollständige Präcipitation zu erreichen, muss er stärker sein, als 90%. Weder die Fällung noch tagelanges Verweilen in Alkohol vermindert die Wirksamkeit des Stoffes merklich. Auch Glycerin löst das Pyrotoxin und vermag es langsam der Bacterienmasse zu entziehen. In Aether und Chloroform löst es sich nicht, scheint auch durch deren Berührung nicht verändert zu werden.

Die Untersuchungen zur Bestimmung der chemischen Natur dieses Agens des Bacterienfiebers haben bis jetzt folgendes ergeben. Vor allem handelt es sich nicht um eine Albuminoidsubstanz. Den Beweis dafür erhält man, wenn man, wie schon erwähnt wurde, Nährflüssigkeiten anwendet, welche keine Peptone enthalten — die einzigen Albuminoide, welche leicht dialysiren — oder noch besser, welche gar keine Albuminoide enthalten.

Ich habe mich zu diesem Zwecke der Flüssigkeit von Nägeli, des Urins, der einfachen Fleischbrühe oder einer Lösung von Fleischextract bedient, wozu ich jedesmal, um die Vermehrung der Bacterien zu befördern, Glycerin und oft Zucker fügte; auch oberflächliche Culturen auf Agarplatten, welche dann in leicht alkalischem Wasser aufgelöst und gekocht werden, sind zweckmässig. Das so erhaltene Pyrotoxin giebt weder die Reaction von Millon, noch die von Adamkiewicz, noch die des Biurets, noch die der Xanthoproteinsäure, auch keinen Niederschlag mit Ferrocyankalium und Essigsäure. So werden alle Albuminoidstoffe ausgeschlossen, zu denen bis jetzt die toxischen Producte der Bacterien gerechnet wurden; die gerinnenden Albuminoide (Toxalbumine) sind schon durch das Kochen abgeschieden, und durch die genannten Reactionen sind die anderen (Toxipeptone, Toxalbuminosen, Proteine und Alkalalbumine von Buchner, Nucleine von Gamaleia) ausgeschlossen. Gegen den Vergleich mit den letzteren spricht auch die Thatsache, dass das Pyrotoxin im Gegensatz zu den Nucleinen nur in geringer Menge durch Alkohol von 50—55° niedergeschlagen wird und während der Pepsindigestion aufgelöst bleibt. Ausserdem wird es weder durch diese, noch durch die Trypsindigestion merklich verändert. Man kann auch nicht an ein Derivat der Nucleine

II. Aus dem Laboratorium für allgemeine Pathologie der Universität Bologna, Director Prof. G. Tizzoni.

Untersuchungen über das Infectionsfieber.

Das Fiebergift der Bacterien.

Von Dr. E. Centanni, Assistenten.

Ich habe eine allgemeine Untersuchung über das Infectionsfieber mit Verwerthung der neuesten Errungenschaften der Wissenschaft unternommen. Sie begreift drei Reihen von Untersuchungen: 1. Ueber die Agentien, welche das Infectionsfieber hervorbringen. 2. Ueber den Mechanismus, mittels dessen sie auf den Organismus wirken. 3. Ueber die therapeutischen Fragen in Bezug auf das Fieber. Die einzelnen Untersuchungen werden den Gegenstand einer Reihe von vorläufigen Mittheilungen bilden.

Das Fiebergift der Bacterien (Pyrotoxina bacterica).

1. Zubereitung.

Von den Bacterienculturen sind die auf flüssigem Nährboden entstandenen, gut entwickelten und schon einige Wochen alten

der Xanthingruppe denken, denn nach dem Niederschlag mit essigsaurem Blei bleibt eine wirkungslose Flüssigkeit übrig.

Es ist leicht, das Pyrotoxin aus der Classe der Ptomaine und Enzyme auszuschliessen.

Die Ptomaine besonders entstehen nur selten in Culturen im Vergleich zu der Häufigkeit, in welcher man Fieber erhält. Die Methoden der Ausziehung dieser organischen Basen, die von Brieger für die Ptomaine und von Pelletier und Caventou für die Pflanzenalkaloide angegeben worden sind, haben mir von Anfang an wirkungsloses Material geliefert, sowohl wenn ich eine alkoholische und ätherische Lösung des wässrigen angesäuerten Extractes verdampfte, als auch wenn ich mit einem erdigen Alkali einen Niederschlag hervorzubringen suchte. Was die Enzyme betrifft, so muss man bedenken, dass erstlich das Agens der Febris bacterica kein Albuminoid ist, und ferner, dass es der Siedehitze lange widersteht, dass es mit einer zur Dosis proportionalen Intensität wirkt und dass es durch die feinen Präcipitate (Collodium) nicht mitgerissen wird. Die Pyrotoxinlösungen geben übrigens Niederschläge mit nicht wenigen Reagentien, welche auch die Albuminoide und Alkaloide fällen: Alkohol, essigsaures Blei, Sublimat, Phosphormolybdänsäure, Gerbsäure, Pikrinsäure, Schwefelsäure und molybdänsaures Ammoniak; aber es entsteht kein Niederschlag mit Platinchlorür, Goldchlorür, auch nicht durch starke Säuren und Basen oder durch schwefelsaures Magnesia-Ammoniak.

Kurz, wir befinden uns vor einem Producte, welches sich in keiner von den Kategorien unterbringen lässt, in welche man heutzutage die Producte der Bakterien einordnet; seine Eigenschaften, obgleich noch zum grossen Theile negativ, bilden schon ein hinreichend grosses Ganzes, um es zu einer bestimmten chemischen Individualität zu machen, und erlauben, es von einer grossen Menge anderer Materien zu differenziren und seine Gegenwart nachzuweisen.

Ich behalte mir vor, durch fernere Studien die Substanz, soweit es möglich ist, in einem höheren Grade von Reinheit darzustellen und die chemische Stellung zu bestimmen, welche ihm zukommt.

3. Biologische Wirkungen.

Die Fieber sind, wie bekannt, von verschiedener Art, je nach den Agentien, welche sie hervorrufen, und nach den allgemeinen Erscheinungen, welche sie aufweisen; unter Fieber im allgemeinen versteht man einen verschiedenartigen Complex von Symptomen, an deren Spitze immer eine Erhöhung der Körpertemperatur, die Pyrexie steht. Das Bakterienfieber, womit wir uns jetzt beschäftigen, umfasst jene Reihe von allgemeinen Störungen, welche im Organismus infolge der Wirkung eines Bakterienheerdes, oder besser, infolge allgemeiner Intoxication durch ein in diesem Heerde erzeugtes und in den Kreislauf gelangtes Product erscheinen. Mittels des auf die beschriebene Weise zubereiteten Pyrotoxins und im allgemeinen durch Bakterien und ihre Extracte kann man an Kaninchen alle Hauptsächlichheiten hervorbringen, welche die klinische Beobachtung bei dem Bakterienfieber verzeichnet.

Zuerst die Aenderungen der Temperatur. Die Temperatur beschreibt einen Cyclus, welcher mit einer Erniedrigung beginnt, bis zur Akme aufsteigt, um dann wieder langsam auf die normale Höhe herabzusinken. Die Stärke und Dauer der einzelnen Phasen stehen im Verhältniss zu der Dosis, sowie zu der Leichtigkeit, mit welcher das infectirte, pyrogene Material in den Kreislauf einzudringen vermag.

In Bezug auf diese letzte Angabe kann man bemerken, dass, wenn man zubereitetes Pyrotoxin oder sehr alte, lange gekochte Culturen einspritzt, die Temperaturerniedrigung ziemlich stark ist, bis zu $1,5^{\circ}$ C und in der ersten halben Stunde erfolgt. Die höchste Temperatur, von 39° bis $41,5^{\circ}$, wird innerhalb zweier Stunden nach der Injection erreicht, und auf einen kurzen Stillstand folgt ein rascher Abfall. In diesen Fällen kann man bei mittlerer Dosis die Parabel der Temperatur oft im Verlauf eines einzigen Tages vollständig verfolgen. Wenn man dagegen junge oder flüchtig sterilisirte Bakterienculturen injicirt, ist der ganze Vorgang weniger deutlich und dauert länger, indem mässiges Fieber zwei bis drei Tage lang herrscht. Da hier durch die Sterilisirung jede Vermehrung der Bakterien unmöglich ist, muss man den Unterschied zwischen diesem und dem vorhergehenden Falle einer langsamen Ausziehung des Pyrotoxins aus den Bakterien durch die Säfte des Körpers zuschreiben. Zum Beweis dafür dient die Thatsache, dass man mit demselben Bacterium und derselben Culturmenge nach Belieben den einen oder anderen Fieverlauf hervorbringen kann, je nach der Behandlung, welcher das Material unterworfen wird. Während des Verlaufs der Pyrexie kann man in der Wärmecurve durch geeignete Injection anderer Pyrotoxine die launischsten Schwankungen hervorbringen. Unter den natürlichen Verhältnissen werden diese Schwankungen auf natürliche Weise durch Veränderungen hervor-

gebracht, welche in den das Fieber unterhaltenden Bakterienheerden stattfinden. Wenn so aus neuen Ursachen ein Entzündungsprocess im Organismus sich verschlimmert, dann sehen wir, dass der Temperaturgrad zuerst die Aufmerksamkeit auf diese Verschlimmerung lenkt; andererseits sinkt bekanntlich das Fieber sehr schnell, wenn man für die Desinfection oder Entfernung des infectirten Materials sorgt. Wir betrachten hier nicht den Temperaturabfall durch die Krisis, welche auf dem Gebiete der Immunität eine ganz andere Bedeutung hat und in einer späteren Arbeit untersucht werden soll.

Eine andere, sehr wichtige Wirkung des Pyrotoxins auf den Körper, welche einen bedeutsamen Unterschied zwischen ihm und den vielen anderen Substanzen, die ebenfalls die Körpertemperatur verändern können, begründet, ist die Abmagerung des Organismus, welche den Grad eines unheilbaren Marasmus erreichen kann. Es ist nicht nöthig, hinzuzufügen, dass diese Abmagerung und das schlechte Aussehen auch beim Menschen zu den auffallendsten äusseren Zeichen des Infectionsfiebers gehören, z. B. bei Typhus und Wundfieber. Nach einigen wiederholten, bisweilen nach einer einzigen reichlichen Einspritzung sieht man das Gewicht des Thieres bald abnehmen. Bei Unterbrechung der Injectionen kann das Thier sich nach einigen Tagen erholen; aber gewöhnlich magert es progressiv ab, bis es zum Skelett wird und schliesslich einige Wochen nach den Injectionen stirbt. Dies ist eine experimentell wohlbekannte Thatsache, denn es ist das Schicksal der der Vaccination mit unvollkommen zubereiteten Culturen unterzogenen Thiere.

Wenn man zu Anfang diesen Marasmus dem vermehrten Verbräuche der Gewebe durch die höhere Intensität der Oxydationsprocesse des Fiebers zuschreiben kann, so gilt diese Erklärung nicht für die späteren Perioden, wenn die Injectionen von Pyrotoxin und jede Zunahme der Temperatur aufgehört haben und das Thier dennoch immer fortfährt, abzunehmen. Ausserdem habe ich beobachtet, dass man durch Injection kleiner, eine Zeit lang fortgesetzter Dosen von Pyrotoxin, wobei geringe oder keine Pyrexie entsteht, zuletzt gleichfalls Marasmus hervorbringen kann. Man muss also mehr die toxische Wirkung des Stoffes auf die Elemente der verschiedenen Körpergewebe in Betracht ziehen, was zum Theil auch durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt wird; denn da Theile von grösster functioneller Wichtigkeit tief geschädigt sind, wird der für das Leben nöthige, ernährnde Stoffwechsel unmöglich gemacht. Ich habe wiederholt beobachtet, dass der Marasmus leichter durch das zubereitete Pyrotoxin hervorgebracht wird als durch die entsprechende Menge von Bakterien und dass ferner Einspritzungen in die Venen und in die Bauchhöhle verderblicher sind, als solche unter die Haut.

Dies begünstigt nicht die von verschiedenen Beobachtern ausgesprochene Ansicht, die toxischen Producte der Culturen nähmen durch die Extraction mittels Wärme oder chemischer Mittel zu, sondern lässt vielmehr vermuthen, dass die wirksame Substanz, wenn sie wenig günstige Bedingungen für ihre Verbreitung im Blute findet, ihre toxische Wirkung nicht auf den ganzen Organismus ausübt, sondern ihre Thätigkeit in örtlichen Einflüssen auf die den Heerd umgebenden Elemente erschöpft. Eine der wichtigsten Rollen bei diesem schützenden Vorgange kommt unzweifelhaft den weissen Blutkörperchen zu, welche ihren Dienst verrichten, indem sie sich selbst vergiften, denn wir sehen, dass die in einen Infectionsheerd eingewanderten Leukocyten in Verfall gerathen und unfähig werden, wieder in den Kreislauf einzutreten, während das Schicksal derjenigen, welche die Aufsaugung aseptischen Materials bewirken, ein ganz anderes ist.

Auch der Verdauungsapparat spielt bei den Fiebererscheinungen eine wichtige Rolle. Die Diarrhoe ist eine Störung, welche regelmässig auf Injectionen von Pyrotoxin folgt; ebenso constant ist Appetitlosigkeit. Diesen Störungen entspricht eine Reihe anatomischer Veränderungen, welche die Section nachweist: man findet den Darm mit flüssigen Fäces gefüllt, mit hyperämischen Gefässen, schleimigem Ueberzug und starker Schwellung der Peyer'schen Drüsen.

Bei den mit Pyrotoxin vergifteten Kaninchen fehlen auch die anderen klinischen Erscheinungen des Bakterienfiebers nicht. Die Häufigkeit des Herzschlags und der Athmung nimmt zu, bisweilen ist die Dyspnoe so stark, dass die Respiration eine rhythmische Erschütterung des ganzen Körpers hervorbringt. Die Abstumpfung des Sensoriums zeigt sich in dem betäubten Blicke und dem Verluste der Lebhaftigkeit. Aus allgemeiner Schwäche bleibt das Thier auf dem Boden des Käfigs unbeweglich liegen, und wenn man es zum Laufen zwingt, taumelt es. Ebenso ist es mit den anderen, geringwerthigen Fiebersymptomen. Auf den Urin werden wir zurückkommen, wenn wir von den chemischen Zersetzungen sprechen werden, welche die Injectionen von Pyrotoxin im Organismus hervorbringen.

Kurz, wir müssen annehmen, dass das Pyrotoxin, ebenso wie die anderen Stoffe von allgemeiner, specifischer Wirkung, mit denen sich die Pharmacie beschäftigt, wenn es durch das Blut mit den verschiedenen Elementen der Körpergewebe in Berührung gebracht wird, seine Electivwirkung beständig auf eine gewisse Zahl derselben ausübt, je nach der Natur der molekulären Aggregate, woraus sie bestehen, um darin eine gewisse Reihe von chemischen und entsprechenden functionellen Veränderungen hervorzubringen. So können wir uns von der Wirkungsweise auch dieses Giftes und von dem typischen Bilde der Art von Fieber, welche es hervorbringt, eine Vorstellung machen. Das Pyrotoxin ruft nicht nur die allgemeinen, sondern auch die wichtigsten örtlichen Erscheinungen eines Bacterienheerdes hervor. Wenn es in Röhren unter die Haut gebracht wird, zeigt es sich als mit energischer, positiver, chemotactischer Kraft begabt. Wenn es aber in Lösung injicirt wird, bringt es keine Eiterung hervor, denn es vermag wegen seiner leichten Aufsaugbarkeit nicht, ein Attractionscentrum für die Leukocyten zu bilden, wie es bei den Bacterien der Fall ist. Statt der Eiterung bemerkt man oft ein ziemlich ausgebreitetes gelatinöses Oedem; die benachbarten Gefäße sind hyperämisch, und starke Dosen bringen hämorrhagische Heerde hervor, nicht nur örtlich, sondern auch in den Eingeweiden.

(Schluss folgt.)