Aus der Medizinischen Abteilung (Abteilungsvorsteher: Dr. A. Meyer) des Hygienischen Instituts in Bremen (mit der Oberleitung beauftragt: Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Tjaden).

Beziehungen zwischen natürlicher Immunität und spezifischen Serumstoffen.

Von Dr. G. Seiffert.

Das Vorhandensein einer natürlichen Immunität wurde, wie die Geschichte der Medizin zeigt, stets durch Verschiedenheiten in der Körperbeschaffenheit der einzelnen Individuen erklärt. Welcher Natur diese Verschiedenheiten seien und worin die Ursachen der Immunität lägen, konnte auf Grund der Kenntnisse, die man über Infektionskrankheiten vor der bakteriologischen Ära besaß, nicht gesagt werden. Erst die weitere Entwicklung der Immunitätsforschung und das Auffinden von Antikörpern bei erworbener Immunität wiesen den Weg, Ursachen für das Vorhandensein einer natürlichen Immunität zu finden. Trotz mannigfacher Bemühungen ist eine gesicherte Anschauung, wodurch die natürliche Immunität erklärt werden kann, nicht gewonnen worden. Auf Grund der Metschnikoffschen Phagozytentheorie und der Buchnerschen Alexintheorie bauten sich die Untersuchungen auf, welche mehr oder weniger scharf auf die Erforschung der Frage, welche Ursachen die natürliche Immunität der Art oder des Individuums bedingen, hinzielen. Es ist verständlich, daß bei den meisten Arbeiten bewußt oder unbewußt ein Zusammenhang zwischen erworbener und natürlicher Immunität gesucht wurde und daß man die Methoden zum Nachweis der Antikörper bei erworbener Immunität auch zum Studium der angeborenen Immunität heranzog.

R. Koch nahm einen Zusammenhang zwischen Immunität und einer besonderen Beschaffenheit des Blutes an. Fodor wies als Erster bakterizide Stoffe exakt im Serum nach. Die ausführlichen Versuche Buchners und seiner Schüler brachten ein reiches Beweismaterial für die Tatsache, daß aktives Serum eine starke bakterizide Wirkung besitzt.

Auf Grund bakterizider Versuche mit aktivem Serum sprach v. Behring den Gedanken aus, die bakterizide Eigenschaft des Serums könne eine Ursache der natürlichen Immunität sein. Er stützte diese Ansicht auf Versuche mit Ratten- und Milzbrandbazillen. Seine Versuche ergaben, daß aktives Serum von Ratten, die eine natürliche Immunität gegen Milzbrand besitzen, in vitro Milzbrand abtötet, während aktives Serum für Milzbrand empfänglicher Tiere diese bakterizide Eigenschaft in gleichem Maße nicht besitzt. In Gemeinschaft mit Nissen veröffentlichte Behring eine größere Arbeit, die unter dem Gedanken, Beziehungen zwischen Bakterizidie des Serums und Spontanimmunität zu finden, entstand. Beide Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß spezifische bakterizide Stoffe im aktiven Serum natürlich immuner Tiere bei verschiedenen Krankheiten — die Versuche wurden zum größten Teil mit Milzbrandbazillen und *Vibrio Metschnikoff* ausgeführt — vorhanden sind, daß aber die Verhältnisse der Spontanimmunität zu kompliziert liegen, um durch ein einheitliches Schema alle Immunitätsverhältnisse erklären zu können.

Bei Versuchen mit defibriertem Menschenblut konnte Stern ein bestimmtes bakterizides Verhalten des aktiven Menschenserums verschiedenen Bakterienarten gegenüber nachweisen. Typhus und Cholera wurden von aktivem Menschen- serum stark abgetötet, während Milzbrand und Staphylo-

kokken sich im gleichen Serum ungehemmt vermehrten. Weitere Befunde, die aber nicht unter dem Gedanken, sie mit der Spontanimmunität in Zusammenhang zu bringen, angestellt wurden, finden sich in der Literatur verstreut. Wie Neufeld betont, lehren die Erfahrungen über den Nachweis von Typhusbazillen, Strepto- und Staphylokokken im strömenden Blut, daß Typhusbazillen von normalem aktiven menschlichen Serum energisch abgetötet werden, virulente Strepto- und Staphylokokken sich dagegen im reinen Serum stark vermehren. Gleiche Beobachtungen teilen Much und Zeissler mit, die auch eine stark bakterizide Wirkung des Menschenserums gegen Dysenterie und Paratyphus feststellen konnten.

Bei den erwähnten Versuchen wurde aktives Serum verwandt, da man annahm, daß die bakteriziden Stoffe komplexer Natur seien und daß nur dem aktiven Serum diese spezifische bakterizide Wirkung zukomme.

Schon Behring und Nissen hatten kurz erwähnt, daß auch neben den thermolabilen bakteriziden Stoffen des Serums thermostabile bakterizide Körper vorhanden seien. Aus Leukozyten und Blutplättchen konnten Löwit, Schattenfroh, Gruber, Schneider, Pettersson u. a. thermostabile bakterizide Stoffe gewinnen, die gegen die untersuchten Bakterienarten in verschiedenem Grade wirksam waren. Diese Stoffe sind nach der Ansicht der meisten Autoren mit den Buchnerschen Alexinen nicht als identisch anzusehen.

Im Serum wurden von Pirenne thermostabile bakterizide Stoffe, welche spezifisch sind, nachgewiesen. Pirenne zeigte, daß auf 56° erhitztes Ratten- und Menschen- serum ebenso wie aktives Ratten- serum stark bakterizid gegen Milzbrandbazillen wirkt, ferner daß frisches Serum des gleichen Tieres Cholera- vibrien stark abtötet, auf 56° erhitzt aber seine bakterizide Wirkung gegen Cholera- vibrien verliert. Auch Pirenne hält diese gegen Milzbrand bakteriziden Körper des inaktiven Serums nicht für identisch mit den Buchnerschen Alexinen. Ferner wies Dold im erhitzten Menschen- serum, Plasma und Blut entwicklungshemmende Stoffe thermostabiler Natur nach, die gegen Pneumokokkenstämme gerichtet sind.

Die in der Literatur angegebenen Versuche zeigen, daß die aktiven wie inaktiven Sera verschiedener Tiere Unterschiede in ihrem bakteriziden Verhalten gegenüber den untersuchten Bakterienarten besitzen und daß anscheinend ein Zusammenhang zwischen Bakterizidie des Serums und natürlicher Immunität besteht. Bisher wurde aber diese Frage an Hand größerer und vergleichender Versuchsreihen nicht erörtert. Deshalb wurden vom Verfasser Bakterizidieversuche mit den verschiedensten Sera und Bakterienarten angestellt, um auf Grund der resultierenden Ergebnisse Differenzen zwischen den Sera empfänglicher und nichtempfindlicher Tiere festzustellen. Dabei mußte auch das Verhalten der Sera bei erworbener Immunität zum Vergleich und Verständnis der gefundenen Erscheinungen herangezogen werden. Es wurde im Gegensatz zu den in der Literatur mitgeteilten bakteriziden Versuchen der bakterizide Effekt nicht nach wenigen Stunden, sondern erst nach längerer Zeit (einen bis fünf Tage) bestimmt, um festzustellen, ob Keimfreiheit oder eine Vermehrung in ähnlichem Grade wie in gleichzeitig angelegten Bouillonkontrollen vorhanden sei. Es wurde sowohl die bakterizide wie entwicklungshemmende Wirkung der Sera geprüft.

Da die zuerst mit aktivem Serum angestellten Versuche zu keinem neuen Ergebnis führten, mögen sie an dieser Stelle übergangen werden. Neue Resultate ergaben sich erst, als vergleichende Versuche mit Serum angestellt wurden, das durch halbstündiges Erhitzen auf 56° inaktiviert war.

Zur Methodik der Versuchsanordnung, die unter allen Kautelen ausgeführt werden mußte, um Versuchsfehler auszuschalten, sei folgendes bemerkt:

Das Blut wurde teils beim Schlachten der Tiere steril aufgefangen, teils durch Entbluten kleinerer Tiere aus der Carotis oder aus dem Herzen gewonnen. Menschliches Blut wurde durch Venenpunktion erhalten. Zu den Versuchen wurde das Serum möglichst bald vom Blutkuchen abgenommen und frisch verwandt (spätestens 24 Stunden nach der Blutentnahme). Es wurde in Mengen von 0,5 ccm in schmale Reagenz- gläser gefüllt und eine halbe Stunde bei 56° inaktiviert. Dann wurde das inaktive Serum mit Bakterien in der Art beimpft, daß von 24stündigen

Bouillonkulturen Verdünnungen hergestellt wurden (3—5 Oesen auf 10 cem Bouillon) und daß mit einer Oese der Verdünnung das Serum infiziert wurde. Zur Kontrolle wurden neben den zu untersuchenden Sera stets 0,5 cem Bouillon mit der gleichen Bakterienmenge infiziert. Sofort nach der Beimpfung wurden von Serum und Bouillon Agarplatten gegossen (eine Oese auf ein Agarröhrchen). Dann kamen die Röhrchen für 24 Stunden in den Brutschrank. Nach Ablauf dieser Zeit wurden abermals Agarplatten gegossen und 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Dann wurden die Platten auf die Menge der ausgewachsenen Kolonien untersucht. Da die auf den Agarplatten gefundenen Wachstumsverschiedenheiten bei den einzelnen Sera sofort ins Auge fielen, wurden meist nur Annäherungswerte der Kolonienzahlen bestimmt (steril, vereinzelt, unzählige Kolonien). Bei einem Teil der Versuche wurden die beimpften Agarplatten mehrere Tage lang bei 37° aufbewahrt, um einen etwaigen Einwand, es handle sich nur um eine durch das Serum hervorgerufene vorübergehende Wachstumshemmung der Bakterien, auszuschalten. Die gleichbleibenden Ergebnisse auch nach mehrtägigem Verweilen der Platten im Brutschrank entkräften diesen Einwand.

Fernerhin wurden bei einem Teil der Versuche die Sera im Laufe von mehreren Tagen 24stündig untersucht, um festzustellen, ob es sich tatsächlich um bakterizide Stoffe und nicht allein um entwicklungshemmende Stoffe, die nach kurzer Zeit erschöpft sind, handelt. Vergleichende Versuche ergaben, daß tatsächlich bakterizide Stoffe im Serum vorhanden sind, da die Sera entweder bei mehrfachem Untersuchen dauernd steril blieben oder eine Keimabnahme bis zur Sterilität nach mehreren Tagen zeigten. Hierbei muß freilich beachtet werden, daß die Zahl der eingesäten Bakterien nicht zu groß sein darf, da die bakteriziden Stoffe des Serums durch eine bestimmte Bakterienmenge gebunden und erschöpft werden, sodaß auf die übrigen Bakterien eine bakterizide Wirkung nicht mehr ausgeübt werden kann. Dann verschwindet das Phänomen der Bakterizidie, und es findet sich nur eine Entwicklungshemmung der Bakterien. Bei sehr großen Bakterienmengen ist auch dieses Phänomen nicht immer sichtbar. Es ist daher für die Methodik beachtenswert, daß nur geringe Bakterienmengen zur Beimpfung verwandt werden dürfen, um scharfe Resultate zu erhalten.

Die in den Sera gewachsenen Bakterien wurden serologisch und kulturell auf ihre Identität geprüft. Ferner wurden zur Kontrolle und als Testpräparate Deckglaspräparate teils nach Burri hergestellt, teils mit Fuchsin gefärbt. Ein Teil der untersuchten Sera wurde, um ebenfalls Dauerpräparate, die die Wachstumsdifferenzen zeigen sollten, zu gewinnen, mit einigen Tropfen Formalin versetzt und in kleine Reagenzgläser eingeschmolzen. Es wurden nur Versuche, bei denen die Reinkultur der gewachsenen Bakterienart als sicher nachgewiesen war, als einwandfrei angesehen. Fernerhin wurden die Versuche mit Sera von verschiedenen Vertretern einer Art mehrfach wiederholt. An Hand dieser streng durchgeführten Methodik dürfte ein Versuchsfehler als ausgeschlossen gelten.

Die Ergebnisse der angestellten Versuche mögen an dieser Stelle nur in ihren Endergebnissen mitgeteilt werden. Eine ausführlichere Mitteilung, welche diese Angaben mit Protokollen, genaueren Ausführungen und weiteren Versuchen ergänzt, soll später an anderer Stelle erscheinen.

Bisher wurden zu den Versuchen neben zahlreichen Menschen sera Sera von Affe, (*Macacus rhesus*), Pferd, Schwein, Hammel, Rind, Huhn, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, grauer und weißer Maus, grauer und weißer Ratte, Huhn und Taube verwandt und gegen folgende Bakterienarten: Typhus, Cholera, Dysenterie, Bakterien der Paratyphusgruppe, *Bacterium coli*, Pest, Milzbrand, Streptokokken, Staphylokokken, Schweinerotlauf, Hühnercholera und Diphtherie in der angegebenen Methodik durchgeprüft.

Die meisten Untersuchungen wurden mit Typhusbazillen ausgeführt, die frisch aus Stuhl eines Typhuskranken gezüchtet waren. Es wurde zunächst festgestellt, daß die bakterizide Fähigkeit des Menschen serums gegenüber Typhusbazillen durch Inaktivieren nicht zerstört wird, daß aber Kaninchen- und Meerschweinchen serum diese bakterizide Fähigkeit gegenüber Typhusbazillen durch Inaktivieren genommen wird.

Die vergleichende Untersuchung weiterer Sera von anderen Tierarten führte zu dem Ergebnis, daß die untersuchten inaktivierten Tier sera Typhusbazillen gegenüber bakterizide Wirkung nicht besitzen, daß eine bakterientötende (bei größeren Bakterienmengen entwicklungshemmende) Wirkung allein in aktivem Menschen serum zukommt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der verschiedenen Serumproben zeigte sich bei der größten Zahl der inaktiven Tier sera ein eigenartiges Wachstum der Typhusbazillen. Sie verlieren ihre Beweglichkeit und wachsen in faden- oder knäueiförmigen Verbänden. Das Bild ist ähnlich wie bei der sogenannten Pfaunderschen Fadenreaktion. Neben diesen Bakterienverbänden wurden sehr oft Bakterien gefunden, die unter Granulabildung zerfielen. Ähnliche Bilder hat Bail bei Typhusbazillen, die er im Serum züchtete, gesehen.

Das für das inaktive Menschen serum charakteristische und konstante Verhalten, Typhusbazillen abzutöten, legte den Gedanken nahe, daß diese bakteriziden resp. entwicklungshemmenden Stoffe für die Empfänglichkeit des Menschen eine Bedeutung haben könnten.

Es wurde daher eine größere Zahl von Sera gesunder Menschen, Typhusrekoneszenten und Typhusbazillenträgern untersucht. Da letztere mit großer Wahrscheinlichkeit als typhusimmun angesprochen werden müssen, durften Verschiedenheiten in dem Verhalten der Sera von Gesunden und Bazillenträgern erwartet werden. Ebenso wie im inaktiven Meerschweinchen serum wuchsen auch im inaktiven Serum von Bazillenträgern die Typhusbazillen unter charakteristischen Wachstumseigentümlichkeiten, während in gleichzeitig angelegten Proben von inaktivem Serum gesunder Menschen ein Wachstum der Typhusbazillen nicht stattfand. Fernerhin wurde eine Anzahl Sera von Typhuskranken und Rekoneszenten untersucht. Bei positivem Bazillenbefund im Blut wurden bakterizide Stoffe im Serum nicht gefunden. Ferner waren meistens bei positiver Agglutinationsprobe und nach zwei- bis dreiwöchiger Krankheitsdauer bakterizide Stoffe im Serum nicht vorhanden. Hoher Agglutinationstiter und Verschwinden der bakteriziden Stoffe im Serum gehen aber im Anfang der Erkrankung nicht stets parallel.

Bei Untersuchung einer größeren Anzahl gesunder Menschen wurden (bei einem Versuch unter 25 Personen zwei) hin und wieder Individuen gefunden, deren Serum nicht bakterizid gegen Typhus wirkte, sondern sich ähnlich wie das Serum von Bazillenträgern verhielt. Erst praktische Erfahrung wird lehren können, ob die Annahme, daß diese Individuen gegen Typhus unempfindlich sind, berechtigt ist.

Ueber die Versuche mit Typhusbazillen läßt sich resümieren: Es wurde keine Tierart gefunden, deren Serum im inaktiven Zustande Typhusbazillen gegenüber bakterizid wirkte. Diese bakterizide Eigenschaft kommt dem inaktiven Serum des Menschen zu, der allein eine Spontanempfindlichkeit für Typhus besitzt. Das Serum von Typhusbazillenträgern wie von vereinzelt Individuen verhält sich im Gegensatz zu den Sera der meisten Menschen wie Tier serum. Dieses Verhalten scheint als Symptom oder Ausdruck einer vorhandenen Immunität deutbar, während das bakterizide Verhalten, wie es bei Menschen serum die Regel ist, als Zeichen einer Typhusempfindlichkeit anzunehmen ist.

Das Verhalten der Menschen- und Tier sera gegenüber Cholera vibrionen wurde an Hand einer Anzahl von virulenten Cholera stämmen geprüft, die R. Kraus gütigst zur Verfügung gestellt hatte. Während in den untersuchten inaktiven Tier sera eine ebenso starke Vermehrung der Vibrionen wie in den Bouillonkontrollen stattfand, wurden im inaktiven Menschen serum nach 24 Stunden Keime überhaupt nicht oder nur ganz vereinzelt gefunden. In den Tier sera verloren die Cholera vibrionen ihre Beweglichkeit und wuchsen ähnlich wie Typhusbazillen in Häufchen. Das Zusammentreffen der Tatsachen, daß inaktivem Menschen serum allein eine bakterizide und hemmende Wirkung gegenüber Cholera vibrionen zukommt und daß bei keiner Tierart eine gleiche Infektion wie beim Menschen auf natürlichem Wege durch Cholera erfolgt, spricht für einen Zusammenhang zwischen der Empfänglichkeit des Menschen und bestimmter Stoffe im Serum, die auf Cholera vibrionen einen schädigenden Einfluß ausüben.

Mit einem Dysenteriestamm vom Typus Shiga-Kruse wurden analoge Versuche angestellt. Im inaktiven Menschen serum wurden die Dysenteriebazillen in geringer Menge eingesät, abgetötet, bei Aussaat größerer Bakterienmengen stark

in ihrem Wachstum gehemmt. Die untersuchten Tiersera üben auf die Dysenteriebazillen einen entgegengesetzten Einfluß aus. Kein Tierserum besaß in inaktivem Zustande die gleichen bakteriziden oder entwicklungshemmenden Eigenschaften wie inaktives Menschenserum. Wie für Typhus und Cholera gilt auch für Dysenterie, daß nur beim Menschen eine typische Erkrankung durch Dysenteriebazillen hervorgerufen werden kann. Unsere Versuche zeigen, daß nur dem inaktiven Menschenserum bakterizide (resp. hemmende) Eigenschaften gegenüber Dysenteriebazillen zukommen, anderen Tiersera nicht. Auch hier darf zufälliges Zusammentreffen zwischen Empfänglichkeit und Verhalten des Serums nicht angenommen werden.

Die Untersuchungen mit Stämmen aus der Paratyphusgruppe zeigen konstant wiederkehrende Verschiedenheiten im Verhalten der Tiersera. Im Serum von Mensch, ferner in den Sera von Rind und Schwein findet meistens eine Abtötung oder Entwicklungshemmung der Paratyphus B-Stämme statt, während andere Tiersera in keiner Weise das Wachstum dieser Bazillen hemmen. Es wurden aber unter den untersuchten Menschensera bedeutend weniger Sera mit bakteriziden Eigenschaften als bei den Typhusversuchen gefunden. Ob nur diese Individuen empfänglich für Paratyphus B sind und die große Zahl von Individuen, deren inaktives Serum Paratyphus B-Bazillen nicht schädigt, immun sind, muß zunächst dahingestellt bleiben. Daß Menschen, Rinder und Schweine, deren Sera meist eine bakterizide Wirkung gegen Paratyphus B besitzen, spontan empfänglich für Paratyphus sein können, ist allgemein bekannt. Ob die anderen Tierarten in ähnlichem Maße spontan unempfindlich sind, ist auf Grund der vorliegenden Erfahrungen mit Bestimmtheit nicht zu sagen. Es mußte daher auch davon abgesehen werden, Paratyphus B-Stämme verschiedener Herkunft auf ein Vorhandensein pathogener Eigenschaften gegenüber Menschen- oder bestimmten Tierarten durchzuprüfen.

Paratyphus A- und Enteritidis Gaertnerstämme wurden in Menschen- und Schweineserum abgetötet, bei größeren Bakterienmengen stark im Wachstum gehemmt.

Daß Bakterizidie resp. hemmende Wirkung des inaktiven Serums und Empfänglichkeit im Zusammenhang stehen, lehrt folgender Versuch.

Es wurden nebeneinander untersucht Serum einer unbehandelten weißen Maus, Serum einer weißen Maus, die mit abgetöteten Mäuse-typhusbazillen aktiv immunisiert war (40 Tage nach der Immunisierung), und Serum einer grauen Maus, die erfolglos mehrere Male mit Mäuse-typhus gefüttert worden war. Diese drei Sera wurden nach Inaktivieren mit Mäuse-typhusbazillen, welche eine konstante Virulenz für weiße Mäuse besaßen (sie gingen nach Fütterung regelmäßig am fünften oder sechsten Tage ein), beimpft.

Der Plattenversuch ergab reichliches Wachstum der Bazillen im Serum der grauen und immunisierten weißen Maus, dagegen nur ganz vereinzelte Kolonien im Serum der empfänglichen weißen Maus. In den ersten Proben fanden sich unbewegliche Mäuse-typhusbazillen in Häufchen- und Fadenform. Die starke Entwicklungshemmung des Serums der unbehandelten weißen Maus darf als Ausdruck der Empfänglichkeit für Mäuse-typhus angesehen werden.

Wiederholte Untersuchungen mit *Bacterium coli* ergaben, daß sich zwischen den untersuchten Menschen- und Tiersera Verschiedenheiten nicht zeigten. In allen Sera wuchs *Bacterium coli* ungehemmt wie in den Bouillonkontrollen. Auch dieses gleichmäßige Verhalten des im Vergleich zu den erwähnten Bakterien als apathogen anzusehenden Kolistammes spricht dafür, daß das bakterizide Verhalten des Serums in einem Zusammenhang mit einer Empfänglichkeit seines Besitzers steht.

Dieses Verhalten wurde bei Bakterien gefunden, die Krankheitsbilder von endotoxischem Charakter erzeugen. Anders liegen die Verhältnisse bei Krankheiten, die unter dem Bilde einer Septikämie verlaufen oder verlaufen können.

Milzbrandbazillen, die eine Erkrankung empfänglicher Tiere unter dem Bilde einer Septikämie hervorrufen, verhalten sich, wie schon früher von Behring, Nissen, Pirenne u. a. festgestellt war, im Serum empfänglicher und nicht empfänglicher Tiere verschieden. Zu entsprechenden Resultaten führten eigene Versuche.

Es wurde ein Milzbrandstamm verwandt, der frisch aus der Milz eines gefallen Rindes herausgezüchtet war.

Während im inaktiven Serum der milzbrandunempfindlichen Tiere, Ratte und Huhn, ein Wachstum der Milzbrandbazillen auf Platten nicht gefunden wurde, wuchsen die Milzbrandbazillen im inaktiven Serum milzbrandempfindlicher Tiere ungehemmt und in gleicher Stärke wie in Bouillonkontrollen. Im Serum relativ weniger empfänglicher Tiere, wie Schwein und Hund, wuchsen die Bazillen nur zu kurzen Fäden aus, während die Fäden der im inaktiven Serum stark empfänglicher Tiere gewachsenen Milzbrandbazillen sehr lang und in dichten Knäueln gelagert waren.

Bei Pest ergaben sich ähnliche Resultate. Im inaktiven Serum von Mensch, Ratte, Meerschwein wuchsen die Pestbazillen ungehemmt wie in den Bouillonkontrollen. Es fanden sich aber charakteristische Wachstumsunterschiede, da die Pestbazillen nicht einzeln wie in Bouillon gelagert waren, sondern zu längeren Ketten auswuchsen. Im Serum der anderen Tierarten kam es nicht oder nur zu einem sehr geringen Wachstum der Pestbazillen. Es zeigt sich auch hier, daß Sera der Tiere, die erfahrungsgemäß spontan nicht an Pest erkranken, Pestbazillen schädigen, während Sera von Menschen und Tieren, die spontan für Pest empfänglich sind, das Wachstum der Pestbazillen begünstigen.

An Tierkrankheiten rein septikämischen Charakters, die auf den Menschen als Allgemeinerkrankung nicht übertragbar sind, wurden Schweinerotlauf und Hühnercholera durchgeprüft. Ein virulenter Schweinerotlaufstamm, der von Schlegel (Freiburg) lebenswürdigst zur Verfügung gestellt war, wuchs in einer größeren Zahl inaktiver Schweinesera ungehemmt, während er, in geringen Mengen den untersuchten inaktiven Menschen- und Tiersera zugesetzt, abgetötet, in größeren Bakterienmengen eingesät, aber in seinem Wachstum stark gehemmt wurde. Ebenso verhielt sich ein Hühnercholeraastamm, der im inaktiven Serum von Huhn und Kaninchen, zwei gegen Hühnercholera sehr empfänglichen Tieren, unter Häufchenbildung ungehemmt wuchs, während er in den geprüften inaktiven Sera von Menschen und anderen Tierarten Wachstum entweder nicht zeigte oder doch stark gehemmt wurde.

Die mit Streptokokken angestellten Versuche führten bei mehrfacher Wiederholung mit verschiedenen Sera zu konstanten Ergebnissen, die aber nur mit Vorsicht weitere Schlüsse erlauben, da das bearbeitete Material hierzu noch nicht ausreicht. Es wurden Stämme untersucht, die aus Eiter, aus dem Blut einer an Wochenbettfieber erkrankten Patientin, aus Milch einer an Mastitis erkrankten Kuh und aus Milch einer gesunden Kuh gezüchtet waren. Die Eiterstreptokokken wuchsen in inaktivem Menschen- und Kaninchen serum sehr reichlich, während die aus normaler Milch gezüchteten Streptokokken sich in diesen Sera nicht entwickelten. Ein Versuch mit einem Streptokokkenstamm aus dem Serum einer fiebernden Puerpera möge hervorgehoben werden. Der Stamm wuchs im inaktiven Ochsen-, Rinder- und Meerschweinchen serum nicht, im inaktiven Serum eines gesunden Menschen nur sehr schwach, im Serum der Puerpera dagegen stärker als in der Bouillonkontrolle unter Bildung sehr kurzer Ketten, die in kleinen Haufen zusammen lagen. Bei anderen Versuchen mit weiteren Stämmen und verschiedenen Menschen- und Tiersera wurden teils völlige Abtötung, teils auch nur quantitative Verschiedenheiten in der Vermehrung der Kokken gefunden. Die Beziehungen zwischen Empfänglichkeit und Serumverhalten geben bei Streptokokkenkrankungen nicht ein ebenso scharfes und eindeutiges Bild wie bei den erwähnten Infektionskrankheiten. Erst umfangreiche Versuchsreihen werden hier ein klares Bild ergeben können.

Das Gleiche gilt für Staphylokokken. Es konnte festgestellt werden, daß apathogene Sarzinen im Gegensatz zu aus Eiter gezüchteten Staphylokokkenstämmen (aureus und albus) in verschiedenen Menschen- und Tiersera abgetötet oder in der Entwicklung gehemmt wurden. Es scheinen auch hier Beziehungen zwischen Immunität und Serumbakterizidie zu bestehen, aber die bei Staphylokokken angestellten Versuche bedürfen noch einer Erweiterung und Nachprüfung mit weiteren Stämmen und Sera, um allgemeine Schlüsse aufzustellen. Geben

auch die Versuche mit Streptokokken und Staphylokokken bisher noch keine eindeutigen Resultate, so ist man doch auf Grund der Ergebnisse bei Milzbrand, Pest, Schweinerotlauf, Hühnercholera zu der Annahme berechtigt, daß bei den Erkrankungen septikämischer Natur Beziehungen zwischen Empfänglichkeit und Bakterizidie des Serums in dem Sinne bestehen, daß bei empfänglichen Tieren das Serum das Wachstum der Bakterien nicht hemmt, sondern begünstigt, daß das inaktive Serum unempfindlicher Tiere dagegen eine bakterizide und wachstumshemmende Wirkung auf die betreffenden Bakterien ausübt.

Anders als die Erreger endotoxischer und septikämischer Krankheiten verhält sich der Diphtheriebacillus, der einzige bisher zur Untersuchung gekommene Erreger einer Toxikose. Er wuchs ohne Unterschied in allen inaktiven Sera unter Bildung größerer Häufchen, die zu Boden sinken, während die Bouillonkontrolle eine Häutchenbildung zeigt und gleichmäßig getrübt ist. Inaktives Menschenserum schädigt ebensowenig wie inaktive Tiersera das Wachstum der Diphtheriebazillen. Es wäre voreilig, aus den Befunden bei Diphtherie allgemeine Schlüsse auf das Verhalten bei anderen Toxikosen zu ziehen, weitere Versuche mit anderen Toxikosen wurden nicht gemacht, da die Untersuchungen zunächst auf die Erreger endotoxischer und septikämischer Erkrankungen wie auf die weiteren Eigenschaften dieser im Serum vorhandenen Körper sich erstrecken sollen.

Diese Serumstoffe, welche bei endotoxischen und septikämischen Erkrankungen wirksam sind, sind thermostabiler Natur. Sie besitzen den Bakterien gegenüber eine doppelte Wirkung. Sind nur geringe Bakterienmengen vorhanden, so wirken sie bakterizid; auf größere Bakterienmengen üben sie einen entwicklungshemmenden Einfluß aus. Werden sehr große Bakterienmengen in das Serum gebracht, so können die Bakterien diese Stoffe binden und ihre Wirkung aufheben. Es tritt eine Absättigung ein. Ein Nachweis hierfür kann durch folgende Versuchsanordnung geliefert werden.

Man bringt in aktives Menschenserum (das Serum wurde nicht inaktiviert, um zweimaliges Erhitzen zu vermeiden) größere Mengen Typhusbazillen (auf 0,5 ccm eine Oese), läßt zwei Stunden lang die Typhusbazillen auf das Serum bei 37° einwirken, tötet dann die Typhusbazillen bei 56° und inaktiviert dadurch gleichzeitig das Serum. Die abgetöteten Typhusbazillen werden durch Zentrifugieren entfernt und das inaktive Serum wird mit Typhusbazillen beimpft. Nach 24 Stunden sind die Typhusbazillen in dem vorbehandelten Serum ebenso reichlich wie in Bouillon gewachsen, während das gleiche unbehandelte Menschen Serum nach Inaktivieren Typhusbazillen abtötet.

Der bakterizide Körper läßt sich also durch Absättigung aus dem Serum entfernen. Diese Absättigung muß aber in dem erwähnten Beispiel mit Typhusbazillen erfolgen. Staphylokokken oder Hammelerythrozyten können diesen bakteriziden Körper nicht entfernen. Es handelt sich daher nicht um eine unspezifische Adsorption, sondern dieser bakterizide Bestandteil des Serums ist als ein Körper, der an die betreffenden Bakterien spezifisch gebunden wird, anzusehen.

Wenn auch die mitgeteilten Versuche vielleicht für die Erkenntnis der natürlichen Immunität einen neuen Weg weisen können, der zu einem Ziele führt, geben sie doch keineswegs eine ausreichende Erklärung, sondern werfen eine große Zahl neuer Probleme auf und eröffnen weitere Perspektiven, denen man nur auf dem Boden exakter Forschung näher kommen kann. Es wäre nicht schwer, an die erzielten Ergebnisse Theorien zu knüpfen und Erklärungen zu konstruieren. Es dürfte aber erst, wenn die Natur und die Eigenschaften dieser Körper näher erforscht sind, nicht mehr müßig sein, theoretischen Fragen über den feineren Mechanismus größere Beachtung zu schenken.

Zusammenfassung. Im Serum finden sich Stoffe thermostabiler Natur, die auf Bakterien spezifische, wachstumsbeeinflussende Wirkungen ausüben. Diese Serumkörper stehen, wie Versuche bei einer größeren Zahl von Infektionskrankheiten ergeben, in Beziehungen zur natürlichen Immunität der Art und des Individuums. Diese Beziehungen können aber nicht für alle Krankheiten in ein einheitliches Schema gebracht werden. Es hat sich

gezeigt, daß für zwei Gruppen von Krankheiten ein entgegengesetztes Verhalten zwischen Serumstruktur und Empfänglichkeit angenommen werden muß. Bei den Krankheiten, deren Erreger leicht Endotoxine bilden können, ist Bakterizidie oder Entwicklungshemmung des inaktiven Serums ein Ausdruck für Empfänglichkeit, ungehemmtes Wachstum im inaktiven Serum ein Ausdruck der Immunität. Bei Infektionen, die septikämischer Natur sind und bei denen die Bakterien zu schrankenloser Vermehrung im Innern der infizierten Individuen kommen können, spricht ungehemmtes Wachstum im inaktiven Serum für Empfänglichkeit, Bakterizidie oder Hemmung des inaktivierten Serums für völlige oder relative Immunität seines Besitzers. Ob den Toxikosen ein besonders Verhalten zukommt, kann nach den Befunden bei Diphtherie angenommen, aber nicht als bewiesen hingestellt werden.