Über die Aggressine.

Eine experimentelle Studie.

Von

Ernst Sauerbeck
in Basel.

(Hierzu Taf. I.)

Im Frühjahr 1905 begann ich, auf Anregung von Hrn. Prof. Metschnikoff, mich mit der Aggressinfrage zu beschäftigen.

Tiefgehende Studien an sehr verschiedenartigen Mikroorganismen (Milzbrand, Tuberkulose, Typhus, Cholera) hatten damals Bail in Prag zu einer neuen Auffassung der Infektion und Immunität geführt. Die in Deutschland herrschende Wertschätzung der Serum-Bakterizidie wurde als durchaus unhaltbar dargestellt, und Bail trat in rückhaltloser Anerkennung der Phagozytentheorie ganz auf die Seite von Metschnikoff. Den Unterschied der Bailschen Lehre gegenüber der bekannten Metschnikoffs im ganzen Umfang zu würdigen, versagen wir uns hier ebenso, wie das Eingehen auf Bails Beweisführung gegen die Humoralpathologie.¹ Ich beschränke mich auf eine Wiedergabe der Hauptgedanken Bails, soweit sie unumgänglich nötig sind, um die Punkte klarzulegen, von denen meine eigenen Untersuchungen ausgegangen sind.

Aus den Arbeiten Bails, die mir beim Entwurf meines Versuchesplanen vorgelegen haben², lassen sich folgende Sätze zusammenstellen:

1. Pathogene Mikroorganismen unterschieden sich von nichtpathogenen durch die Fähigkeit, die Schutzvorrichtungen des angegriffenen Wirtes zu überwinden.

¹ Beides behalte ich mir für ein ausführliches Referat in den „Ergebnissen“ von Lubarsch und Ostertag vor, das demnächst erscheinen wird.

² Siehe Literaturverzeichnis

2. Diese Fähigkeit ist in gewissen Ausscheidungsprodukten gegeben, die, weil sie die Träger der Aggressivität sind, als Aggressine bezeichnet werden mögen.

3. Die Aggressine werden (dank dem reizenden Widerstand der Schutzkräfte des Wirtes) am reichlichsten im lebenden Wirt und zwar an der Stelle der Invasion gebildet.

Sie sind demgemäß am leichtesten in den Exsudaten (subkutanen Ödemen, Pleura- und Peritonealinhalt) zu finden.

4. Die Aggressine sind an und für sich nicht giftig.

5. Die Aggressine fördern, mit Bakterien zusammen injiziert, die Infektion (1. Bailscher Grundversuch).

6. Die Aggressine, allein injiziert, erzeugen Widerstandskraft gegen das Aggressin, wie gegen die zugehörigen Bakterien (2. Bailscher Grundversuch).

7. Diese Widerstandskraft ist in einem Stoff, der im Serum nachzuweisen ist, dem Antiaggressin, gegeben.

8. Die Antiaggressine verleihen passive Immunität.

9. Die Schutzvorrichtungen des Körpers sind in den Leukozyten gegeben.

10. Die Aggressine wirken durch Abhaltung der Leukozyten.

11. Die Antiaggressine neutralisieren die Aggressine.

Wenn man auch, besonders angesichts der erfolgreichen Immunisierungen — aktiver, wie passiver —, über die Bail in der 10. seiner Milzbrandstudien berichtete, kaum mehr an der Richtigkeit des Bailschen Grundgedankens — Sekretion von Angriffsstoffen — zweifeln konnte, so ließ die neue Lehre doch zu manchen Fragen Raum.

Fragestellung:

Es sind zwei Fragen, denen ich durch eigene Versuche näher zu treten hoffte.

I. Die Frage: Stellen die „Aggressine“ eine neue Klasse von Stoffen vor? Ist die Aggressivität nicht nur eine bisher übersehene Nebenwirkung bekannter Stoffe, von Toxinen oder Endotoxinen; sind die Aggressine vielleicht Toxine oder Endotoxine mit besonders starker Wirkung auf die Leukozyten: Leukozytengifte, in gewissen Fällen — bei rein aggressiven Bakterien — möglicherweise ohne sonstige Giftwirkung?¹

¹ Während meine Versuche im Gange waren, erschien eine Publikation von Wassermann und Citron (*Deutsche med. Wochenschrift*. 1905. Nr. 28. S. 1101), die den Beweis erbringen wollte, daß die Wirkung der Bailschen Aggressine die Wirkung der bekannten Bakterien-Rezeptoren sei. Auf diese Arbeit gehe ich hier nicht näher ein; bis zu einem gewissen Grade ergibt sich eine Kritik aus dem Bericht über meine eigenen Versuche von selbst.

II. Die Frage: Wie hat man sich die Wirkung der „Aggressine“ auf die Leukozyten zu denken?

- a) als Fernhaltung (negative Chemotaxis)?
- b) als Lähmung der Aufnahmefähigkeit?
- c) als allgemeine Schädigung?
- d) als Neutralisation bestimmter spezifischer Chemismen, die auf Zerstörung des Bakteriums angelegt sind?

Bail schien die erste der Möglichkeiten vor allem ins Auge zu fassen.

Die erste Frage suchte ich zu lösen durch:

1. Untersuchung der Eigenwirkung aggressiver Exsudate (bei Bail noch durchaus ungenügend) unter besonderer Berücksichtigung allfälliger Giftwirkung.

2. Bestimmung der aggressiven, d. h. infektionsbegünstigenden Wirkung der „Aggressine“ verschiedenartiger Mikroorganismen — stark und schwach virulenter („aggressiver“) und stark und schwach toxischer, bzw. endotoxischer; insbesondere schien mir wichtig, ein stark virulentes, wenig toxisches oder endotoxisches mit einem schwach virulenten, aber schwer toxischen, bzw. endotoxischen Bakterium zu vergleichen; dieser grundlegende Versuch, den man geradezu als Experimentum crucis bezeichnen kann, fehlte bei Bail; seine Hauptresultate sind an wenig virulenten Bakterien mit exquisiter Endotoxinbildung, Typhus und Cholera, gewonnen; ebenfalls an Endotoxinbildnern die Ergebnisse seiner Mitarbeiter.

3. Vergleichung der Wirkung von „Aggressin“ mit derjenigen von Toxin bzw. Endotoxin ein und desselben Mikroorganismus, wie es in Kulturen gebildet wird.

Bei Inangriffnahme der zweiten Frage ging ich von folgender Überlegung aus: Besteht die Aggressinwirkung in einer der drei erstgenannten Wirkungsweisen, so muß sie eine nicht spezifische sein; denn, werden durch Injektion von Aggressinen oder auch der aggressinerzeugenden Bakterien selbst die Leukozyten ferngehalten, gelähmt oder allgemein in ihrer Vitalität herabgesetzt, so muß dies auch einem gleichzeitig injizierten andersartigen, nicht oder nur wenig pathogenen Bakterium zu gute kommen. Diese Möglichkeit schien mir um so weniger von vornherein zurückzuweisen, als es eine vielfach beobachtete Tatsache ist, daß bei Infektionen solche Mikroorganismen mit den schwer pathogenen zusammen zur Ansiedelung kommen, die an sich die nötige Aggressivität nicht aufbieten können.

Nur bei Annahme spezifischer Bindungen wäre eine allgemeinere Wirkung auszuschließen; diese Annahme gerade dürfen wir jedoch bei

Bail kaum suchen, der einen Vorzug seiner Theorie darin zu sehen scheint, daß sie sich besser, als der Ehrlichsche Pluralismus, mit dem „Gesetz der Ökonomie des Organismus“ (Gruber) zu vertragen verspricht.

Versuche.

Als **Vorstudie** zu beiden Versuchsreihen waren Experimente mit einem Stoff geplant, der bei möglichst geringer sonstiger Giftwirkung die Leukozyten kräftig schädigen würde. Es ist zu ähnlichem Zweck schon Opium verwendet worden — auch in der Umgebung Bails hat man dieses versucht; um aber mit Opium eine deutliche Wirkung auf die Leukozyten zu erreichen, muß man das Mittel in narkotisierender Dosis geben; die Narkose aber kann kaum als gleichgültige Zugabe betrachtet werden. Ich wollte mit Chinin zum Ziele gelangen. Ich fand beim Durchsehen der Literatur, daß Vincent¹ beim Tetanus mit Chinin eine sehr merkliche, infektionsbegünstigende Wirkung erzielte, die er der Schädigung oder Fernhaltung der Leukozyten glaubt zuschreiben zu dürfen, eine Wirkung also, die ganz der der Aggressine nach Bails Auffassung entsprechen würde. Meine eigenen Versuche, mit Streptokokken, Staphylokokken, Typhus, Cholera vorgenommen, sind alle scheinbar negativ oder doch unsicher ausgefallen. Ich vermute, daß daran die sehr starke bakterizide Kraft der verwendeten Chininlösung schuld ist. Diese mag beim Experimentieren mit Tetanussporen vernachlässigt werden können. Gegenüber den von mir verwendeten Mikroorganismen mußte sie wohl ins Gewicht fallen. Daß meine Chinintiere trotz der Reduktion der Keimzahl durch das Chinin überhaupt starben, und daß der Tod, wenn schon nicht beschleunigt, so doch auch nicht verzögert wurde, dürfte dafür sprechen, daß auch in meinen Versuchen der Verteidigungsapparat geschwächt worden ist. Injektion des Chinins (nur ein Versuch) einen Tag vor Einverleibung der Bakterien gab keine wesentlich besseren Resultate. Eine Wiedergabe von Versuchsprotokollen lohnt sich nicht.

Ich gehe sofort zu meinen **Hauptversuchen** über. Auch sie haben — dies sei gleich erwähnt — den Erwartungen eines eindeutigen Ausfalls der Experimente nicht ganz entsprochen; die Ergebnisse sind sehr ungleichmäßige gewesen. Ich habe mich bemüht, durch Wiederholung der entscheidenden Experimente die typischen Erscheinungen deutlicher herauszubekommen. Da aber absoluter Mangel an Versuchstieren die Arbeiten wohl für längere Zeit zum Stillstand gebracht hat, habe ich mich ent-

¹ Vincent, Tétanos et quinine. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1904. T. XVIII. p. 748.

geschlossen, das bisher Erreichte zu veröffentlichen, nicht um unerschütterliche Lehrsätze hinzustellen, vielmehr um die Aufmerksamkeit gewissen Erscheinungen zuzuwenden, die bisher wohl nicht die verdiente Beachtung fanden.

A. Die Eigenwirkung bakterienfreier Exsudate.

Bail hebt an den verschiedensten Stellen seiner Arbeiten als einen der Charaktere seiner Aggressive die Ungiftigkeit hervor. Nach dem experimentellen Beleg habe ich vergebens gesucht. Daß die Ungiftigkeit der „Aggressive“, schon bei der Beurteilung des Bailschen Grundversuches, von fundamentaler Bedeutung ist, braucht wohl nicht weiter erörtert zu werden. Versuche, die unten ausführlich mitgeteilt werden, haben mir gezeigt, daß die Aggressive nicht ungiftig sind. Man kann mit Aggressin allein Tiere töten. Freilich sind erst große Dosen tödlich; von unserem Cholera-, Typhus- und Streptokokken-Aggressin etwa das Dreifache der Menge, die man nach akutem, letalem Krankheitsverlauf in der Bauchhöhle eines Tieres von der Art des Versuchstieres findet. Der Tod tritt auch bei Anwendung dieser Dosen erst nach mehreren Tagen ein, ohne daß die Tiere andere Krankheitssymptome als deutliche Abmagerung und Schwäche zeigten.

Ein reiches Beobachtungsmaterial bot ein großer Immunisierungsversuch, der leider sonst aus äußeren Gründen ohne Ergebnis geblieben ist. Er zeigt, daß auch kleinere Dosen, wie sie zur Erzeugung der aggressiven Wirkung im Bailschen Grundversuch nötig sind (wenigstens in meinen Fällen), nämlich das Aggressin eines einzigen Tieres, keine indifferente Gabe ist.

Es wurde verdünntes, filtrierte Aggressin (Genaueres über die Darstellung folgt unten) subkutan injiziert, dreimal im Verlauf von 2 bis 3 Wochen, mit üblicher größerer Pause zwischen erster und zweiter Injektion. Fast alle Tiere verloren erheblich an Gewicht, etwa die Hälfte starb, augenscheinlich unter dem Einfluß der Aggressininjektionen.

Es verloren an Gewicht (bei einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 500 g^{mm}) und starben (Kreuz in Klammer!):

	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.	Proz.
Choleratier . . .	I 55 (+),	II 40 (+),	III 12,	IV 42 (+),	
Typhustier . . .	I 20	II 34	III 20	IV 20	V 30
Colitier	I 27	II 10	III 8		
Staphylokokkentier	I 27 (+)	II 6	III 15	IV 13 (+)	V 6
Streptokokkentier .	I 18	II 15	III 18	IV 40 (+)	
Milzbrandtier . .	I 26 (+)	II 11	III 6	IV 18 (+)	V 35 (+)

(das letzte Tier hat während der Immunisierung abortiert).

Eine Serie von Meerschweinchen, die Kaninchenmilzbrandaggressin erhielt, zeigte schon vor Erneuerung der Injektion eine noch stärkere Schädigung; alle Tiere gingen ein; sie verloren

I unbekannt, II 33 Prozent, III 35 Prozent.

Das einzige Tier, das während der Behandlung zunahm, war ein brünstiges Männchen. Die Zunahme dieses Tieres zeigt, wie übrigens auch die eigentümliche, durchaus nicht regellose Verteilung stärkerer und schwächerer Effekte, sowie der Todesfälle, daß äußere Verhältnisse (die Versuche fanden im Hochsommer statt) jedenfalls nicht von ausschlaggebender Bedeutung waren. Das Mitspielen von akzidentellen Krankheiten wurde durch die Sektion ausgeschlossen (kleine Veränderungen, wie vereinzelte Tuberkel oder kleine bronchopneumonische Herde kamen ausnahmsweise vor).

Eine Abhängigkeit der schädlichen Wirkung der reinen Aggressine von der Toxizität oder der Virulenz des zugehörigen Bakteriums tritt in obigen Daten nicht ganz eindeutig hervor: Von stärkster Wirkung — wenn wir die Zahl der Todesfälle zugrunde legen — war das Aggressin des wenig virulenten und stark toxischen Choleravibrio einerseits, und des stark virulenten und nicht nachweisbar toxischen Milzbrandbazillus andererseits; Typhus und Coli und Staphylokokkus sowie der Streptokokkus verhielten sich bei geringer Toxizität und beträchtlicher Virulenz hier, bei deutlicher Toxizität und schwacher Virulenz dort, mehr indifferent.

Bei Berücksichtigung des Gewichtsverlustes ordnen sich die Bakterien deutlich nach ihrer Toxizität, bzw. Endotoxizität, bestimmt vermitteltst alter autolysierter Kulturen.

Der Wert der Aggressine für Immunisierungen im Dienste der Praxis soll durch obige Angaben über schädliche Eigenwirkung keineswegs in Frage gestellt sein; denn in unseren Versuchen handelte es sich um sehr große Dosen, wie sie wahrscheinlich zur Erzielung der Immunität nicht nötig sind.¹

B. Die Einwirkung bekannter Bakterienprodukte und der Aggressine auf den Verlauf bakterieller Infektion.

I. Die Wirkung von Toxinen und Endotoxinen:

Von Toxinen (Sekretionsgiften)² wurde das Tetanus- und das Diphtheriegift untersucht. Durch ihre Einverleibung sollte die giftzerstörende Fähig-

¹ Daß die aggressiven Exsudate nicht reines „Aggressin“ sind, wird — ganz abgesehen von obigem Beweis und a priorischen Gründen — aus dem Auftreten der Agglutination bei der Aggressinimmunität ersichtlich. (Die Bakterizidie konnte leider nicht mehr festgestellt werden.)

² Vgl. Wolff, Über Grundgesetze der Immunität. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1904. Bd. XXXVII. Abt. I. Orig. S. 390, 566, 684.

Tabelle I.
Nicht-spezifische aggressive Wirkung von Toxinen und Endotoxinen (Diphtherie- und Tetanus-Toxin, Tuberkulin).

	Bakterien	Toxin		Endotoxin
		Diphtherie-Toxin	Tetanus-Toxin	
Endotoxin allein		Diphth.-Toxin allein 1 ^{cs} subk. Nr. 54 320 ^{grm} † nach ca. 8 Tagen	Tet.-Toxin allein 1 ^{cs} subk. Nr. 35 370(?) ^{grm} † am 3. Tag	Tuberk. allein 250 ^{mg} subk. Nr. 27 345 ^{grm} lebt noch nach 11 Tagen
Toxin, bzw.		Diphth.-Toxin allein 1 ^{cs} intrap. Nr. 79 300 ^{grm} † in der 5. Nacht	Tet.-Toxin allein 1 ^{cs} intrap. Nr. 75 295 ^{grm} lebt noch nach 11 Tagen	Tuberk. allein 250 ^{mg} intrap. Nr. 25 385 ^{grm} Überlebt! (Zeit nicht notiert)
Bakterien allein	Streptokokken 1/16 ^{ccm}	Streptokokken 1/16 ^{ccm} B. subk. Nr. 95 355 ^{grm} † am 4. Tag früh		
	Streptokokken 1/16 ^{ccm}	Streptokokken 1/16 ^{ccm} B. intrap. Nr. 3 360 ^{grm} † in der 5. Nacht		
Bakterien ohne u. mit Toxin bzw. Endotoxin	Streptokokken 1/32 ^{ccm}	Streptokokken 1/32 ^{ccm} B. subk. Nr. 96 355 ^{grm} † am 2. Tag früh	Diphth.-Toxin 1 ^{cs} + Streptokokken 1/32 ^{ccm} subkutan Nr. 31 325 ^{grm} † am 2. Tag früh	Tuberk. 250 ^{mg} + Streptokokken 1/32 ^{ccm} subkutan Nr. 4 340 ^{grm} † am 2. Tag früh
	Streptokokken 1/32 ^{ccm}	Streptokokken 1/32 ^{ccm} B. intrap. Nr. 39 365 ^{grm} Überlebt! (Zeit nicht notiert)	Tet.-Toxin 1 ^{cs} + Streptokokken 1/32 ^{ccm} intraperitoneal Nr. 8 310 ^{grm} † am 2. Tag, um Mittag	Tuberk. 250 ^{mg} + Streptokokken 1/32 ^{ccm} intraperitoneal Nr. 57 365 ^{grm} † am 1. Tag, 1 ^h 30.

keit der Leukozyten, die Bail mit Metschnikoff annimmt, in Anspruch genommen werden; die Frage war, ob nicht schon dadurch eine verminderte Leistungsfähigkeit gegenüber gleichzeitig injizierten Bakterien mit sehr schwacher und ganz anderer chemischer Wirkung erzielt werden könne. Die Untersuchung, inwiefern diese Toxine noch anders als rein toxisch-chemisch, etwa durch negative Chemotaxis, auf die Leukozyten wirkten, war im Versuchsplan vorgesehen, mußte aber wegen Tier- und Zeitmangel unterbleiben. Für das Tetanustoxin ist nach früheren Arbeiten negative Chemotaxis zum mindesten wahrscheinlich. Das Ergebnis der Versuche folgt in der Kolonne 2 und 3 der Tabelle I. Zu Tabelle I ist zu bemerken, daß das Verhalten des dritten Kontrolltieres augenscheinlich ein unregelmäßiges ist; es ist dies Tier viel früher gestorben, als nach dem Verhalten der drei übrigen Kontrollen zu erwarten stand; dies ist zu berücksichtigen bei Beurteilung der ersten Reihe von Tieren, die Toxin und Bakterien zusammen erhielten. Hiernach ließe sich eine aggressive Wirkung für beide Toxinarten Tetanus- wie Diphtherietoxin annehmen, vorausgesetzt, daß nicht Häufung gleichgerichteter Zufälligkeiten ein Gesetz vortäuscht, wo man es tatsächlich mit Ausnahmen zu tun hat.

Von Flüssigkeiten, deren Wirksamkeit hauptsächlich Endotoxinen zugeschrieben werden kann, wurden auf aggressive Wirkung geprüft:

1. Tuberkulin R (des Institut Pasteur).
2. Filtrierte Bouillonkulturen vom Streptokokkus und Choleravibrio und
3. (durch dreistündige Erwärmung auf 52°) abgetötete, nicht filtrierte mehrtägige Bouillonkulturen vom Streptokokkus, Typhusbazillus und Choleravibrio.

Der Versuch mit Tuberkulin ist in der dritten Kolonne von Tabelle I zu finden. Er ergab eine deutliche aggressive Wirkung; dies Resultat steht im Widerspruch mit den Angaben von Issaëff¹, der das Tuberkulin zu den nicht-spezifisch schützenden, „resistenz erhöhenden“ (Pfeiffer) Substanzen zählt (wahrscheinlich hängt der verschiedene Effekt von der Dosis ab).

Leider sind die toten Kulturen von Typhus und Cholera sowie das Filtrat des letzteren Bakteriums infolge zu sparsamer Vorversuche in zu großen Dosen angewendet worden. Gute Ergebnisse habe ich mit dem Kulturfiltrat und der toten Suspension des Streptokokkus gehabt (wir geben nur sie ausführlich wieder) [vgl. Tabelle II und III].

¹ Issaëff. *Diese Zeitschrift*. 1894. Bd. XVI. S. 287.

Tabelle II.
Spezifische aggressive Wirkung von Kulturfiltraten.

Lebende Bakterien	K u l t u r f i l t r a t		
	1. unverändert	2. 2 Stunden bei 56° gehalten	3. 1¼ Stunde bei 65° gehalten
I. Vom Streptokokkus:			
Streptokokkus allein 1/6 cem B. Nr. 87 + am 1. Tag, 1 1/8 h.	Filtrat allein 9 cem Nr. 77 Überlebt.*	Filtrat allein 9 cem Nr. 98 Überlebt.	Filtrat allein 9 cem Nr. 67 Überlebt.
	Filtrat allein 3 cem Nr. 72 Überlebt.		
Streptokokkus allein 1/6 cem B. Nr. 92 + nach dem 5. Tag.	Filtrat 3 cem + Strept. 1/6 cem B. Nr. 85 + am 1. Tag, 11 h p. m.	Filtrat 3 cem + Strept. 1/6 cem B. Nr. 83 + am 1. Tag, 1 1/2 h p. m.	Filtrat 3 cem + Strept. 1/6 cem B. Nr. 97 + am 1. Tag 1 1/2 h p. m.
II. Vom Cholera vibrio:			
Chol. allein 1 1/2 Öse A. Nr. 60 Überlebt.	Filtrat allein 6 cem Nr. 99 + am 1. Tag, 1 1/2 h p. m.	Filtrat allein 6 cem Nr. 71 Überlebt.	Filtrat allein 6 cem Nr. 61 Überlebt.
	Filtrat allein 2 cem Nr. 76 + am 1. Tag, 8 h a. m.		
Chol. allein 1/2 Öse A. Nr. 95 Überlebt.	Unbrauchbar!	Filtrat 2 cem + Chol. 1/2 Öse A. Nr. 62 + am 1. Tag, 8 h a. m.	Filtrat 2 cem + Chol. 1/2 Öse A. Nr. 64 Überlebt.

Tabelle III.

Spezifische aggressive Wirkung von abgetöteten Bakterienkulturen und von Aggressinen nach Erhitzung auf verschiedene Temperaturen.

Bakterien allein	Aggressin bzw. tote Kultur unverändert (letzte 3 Stunden bei 52°)	Aggressin bzw. tote Kultur erstes 2 Stunden bei 57° letzte 1 1/2 Stunden bei 58°	Aggressin bzw. tote Kultur erstes 1 Stunde bei 65° letzte 1 Stunde bei 68°	Tote Kultur (3 Std. bei 52°) allein
Streptokokken 1/10 cem B. Nr. 68 355 grm + am 3. Tag.				
Streptokokken 1/100 cem B. Nr. 40 355 grm + am 4. Tag.	Strept.-Aggr. + Strepto- kokken 1/100 cem B. Nr. 84 415 grm + am 1. Tag 12 1/2 h.	Strept.-Aggr. + Strepto- kokken 1/100 cem B. Nr. 89 400 grm + am 1. Tag 9 1/4 h a. m.	Strept.-Aggr. + Strepto- kokken 1/100 cem B. Nr. 45 400 grm + in der 2. Nacht.	
	Tote Strept.-Kult. + Strepto- kokken 1/100 cem B. Nr. 63 385 grm + am 1. Tag vor 9 1/2 h a. m.	Tote Strept.-Kult. + Strepto- kokken 1/100 cem B. Nr. 22 325 grm + am 1. Tag 9 1/2 h a. m.	Tote Strept.-Kult. + Strepto- kokken 1/100 cem B. Nr. 11 295 grm + in der 2. Nacht.	Tote Strept.-Kult. allein Nr. 31 255 grm Überlebt.
Typhusbaz. 1/3 Öse Agar Nr. 27 355 grm + am 1. Tag. 11 h a. m.				
Typhusbaz. 1/3 Öse Agar Nr. 26 355 grm Überlebt.	Typhus-Aggr. + Typhus- bazillen 1/3 Öse Agar Nr. 70 415 grm Überlebt.	Typhus-Aggr. + Typhus- bazillen 1/3 Öse Agar Nr. 48 405 grm + am 1. Tag. 12 1/4 h.	Typhus-Aggr. + Typhus- bazillen 1/3 Öse Agar Nr. 64 395 grm + in der 2. Nacht.	
Cholera-vibr. 1/3 Öse Agar Nr. 37 385 grm Überlebt.				
Cholera-vibr. 1/3 Öse Agar Nr. 50 380 grm Überlebt.	Cholera-Aggr. + Cholera- vibrionen 1/3 Öse Agar Nr. 12 420 grm + am 1. Tag vor 9 1/2 h a. m.	Cholera-Aggr. + Cholera- vibrionen 1/3 Öse Agar Nr. 76 405 grm Überlebt.	Cholera-Aggr. + Cholera- vibrionen 1/3 Öse Agar Nr. 1 Überlebt.	

Diese Versuche mit Kulturfiltraten und toter Bakteriensuspension habe ich in der Weise erweitert, daß auch erhitzte Filtrate bzw. Suspensionen auf ihre Aggressivität untersucht wurden. Dadurch wollte ich — auch Bail hat den Weg einmal ohne sicheres Ergebnis kurz begangen — der Frage näher treten, inwiefern filtrierte und nicht filtrierte, tote Kulturen mit den aggressiven Exsudaten in ihren Bestandteilen identisch sind; es war nicht ausgeschlossen, durch Erwärmen auf verschiedene Wärmegrade eine Differenzierung zu erhalten, wie eine solche für die bakteriziden Stoffe gelungen ist. Das Ergebnis bringt auch hierfür Tabelle II und ein Teil der Tabelle III. Tabelle III gibt auch über die Wirkung erwärmter Aggressine Aufschluß. (Genaueres über die Aggressine ist im folgenden Abschnitt zu finden.)

Was die Filtrate betrifft (Tab. II), so ergab sich für erwärmtes Cholerafiltrat, sowie für das Streptokokkenfiltrat deutliche aggressive Wirkung, wenn wir den Kontrollen trauen dürfen. Eine in die Tabelle nicht aufgenommene Streptokokkenkontrolle, die von der gleichen Kultur $\frac{1}{12}$ erhielt, starb nämlich früher als die Kontrolle mit $\frac{1}{6}$ und zwar nach ca. 32 Stunden. Für die Streptokokkentiere wird das Resultat auch dadurch unsicher, daß sich verschiedene Tiere nicht als ganz gesund erwiesen; so hatte das Tier mit unverändertem Filtrat + Streptokokken bronchopneumonische Herde und Lebertuberkel, das zweite Tier mit Filtrat und Streptokokken war gravid mit Föten von 12^{mm} und abortierte nach der Injektion. Ganz unzweideutig trat dagegen — für den Streptokokkus — die aggressive Wirkung der toten Bakteriensuspension hervor (Tab. III); sie ist da dem Bailschem Aggressin vollkommen ebenbürtig, ja übertrifft sie sogar um ein Kleines. Der Einfluß der Erwärmung ist beiden Flüssigkeiten gegenüber derselbe schädliche. Unanfechtbar erscheint auch der wiedergegebene Teil des Versuchs mit dem Cholerafiltrat (Tab. II). Auch dieser ergibt eine aggressive Wirkung für eine Flüssigkeit, die sicher vorwiegend Endotoxin enthält.

Die nicht-spezifische aggressive Wirkung der Bakterienfiltrate war ebenfalls Gegenstand eines Versuches. Ungünstige Dosierung von Filtraten und Kulturen machten das Ergebnis wertlos.

Spezifische und nicht-spezifische Wirkung verschiedener Aggressine:

Ich komme zum **Hauptversuch**.

Einige Bemerkungen über die Versuchsanordnung seien vorausgeschickt.

Ich benutzte zu meinen Versuchen Streptokokken, Typhusbazillen und Cholera vibrios.

Tabelle IVa. Erster Versuch über die spezifische und nicht-spezifische Wirkung verschiedener Aggressine.

Bakterien allein	Streptokokken-Aggressin	Typhus-Aggressin	Cholera-Aggressin
Aggressin allein	Strept.-Aggressin allein 24 cem Nr. 79 420 grm Überlebt. ¹	Typhus-Aggressin allein 24 cem Nr. 61 330 grm † in der 2. Nacht. ¹	Cholera-Aggressin allein 24 cem Nr. 50 345 grm Überlebt. ¹
Streptokokkus	Strept. allein 1 cem B. Nr. 4 330 grm † nach 16 Stunden.		
	Strept. allein 1/4 cem B. Nr. 74 345 grm † nach 15 Stunden.	Typhus-A. 8 cem + Str. 1/4 cem Nr. 49 440 grm † nach weniger als 15 Stunden.	Cholera-A. 8 cem + Str. 1/4 cem Nr. 73 335 grm † nach 18 Stunden.
	Strept. A. 8 cem + Str. 1/16 cem Nr. 66 400 grm † nach 16 1/2 Stunden.	Typhus-A. 8 cem + Str. 1/16 cem Nr. 82 380 grm † nach weniger als 15 Stunden	Cholera-A. 8 cem + Str. 1/16 cem Nr. 72 370 grm † nach 21 Stunden.
Typhusbazillus	Typhusb. allein 2 Ösen Agar Nr. 84 (M.-I.) ² 335 grm † nach 15 1/3 Stunden.		
	Typhusb. allein 1/2 Öse Agar Nr. 67 (M.-I.) 280 grm † nach weniger als 15 Std.	Typh.-A. 8 cem + Typhb. 1/2 Öse Nr. 15 450 grm Überlebt!	Chol.-A. 8 cem + Typhb. 1/2 Öse Nr. 27 430 grm † nach 21 Stunden.
	Strept.-A. 8 cem + Typhb. 1/8 Öse Nr. 13 335 grm Überlebt!	Typh.-A. 8 cem + Typhb. 1/8 Öse Nr. 24 (M.-I.) 420 grm † nach ca. 30 Stunden.	Chol.-A. 8 cem + Typhb. 1/8 Öse Nr. 34 360 grm Überlebt!
Cholera vibrio	Chol. vibr. allein 2 Ösen Agar Nr. 6 440 grm † nach betr. wen. als 15 Std.		
	Chol. vibr. allein 1/2 Öse Agar Nr. 23 335 grm Überlebt!	Typh.-A. 8 cem + Chol. 1/2 Öse Nr. 68 405 grm Überlebt!	Chol.-A. 8 cem + Chol. 1/2 Öse Nr. 94 (M.-I.) 430 grm † nach ca. 30 Stunden. ³
	Strept.-A. 8 cem + Chol. 1/8 Öse Nr. 21 360 grm Überlebt!	Typh.-A. 8 cem + Chol. 1/8 Öse Nr. 8 355 grm Überlebt!	Chol.-A. 8 cem + Chol. 1/8 Öse Nr. 97 340 grm † nach weniger als 15 Stunden.

¹ Injektionsflüssigkeit größtenteils durch die Hautwunde wieder ausgelaufen!² Injektionsflüssigkeit aus der Bauchhöhle zum Teil unter die Haut gelaufen!³ Mischinfektion mit Streptokokken (siehe Text!).

Tabelle Va. Zweiter Versuch über die spezifische und nicht-spezifische Wirkung verschiedener Aggressive.

Bakterien allein	Streptokokken-Aggressin	Typhus-Aggressin	Cholera-Aggressin
Aggressin allein	Strept.-Aggressin allein 10 cem Nr. 71 + nach 6 Tagen.	Typhus-Aggressin allein 11 cem Nr. 73 + nach 4 Tagen.	Cholera-Aggressin allein 12 cem Nr. 14 335 grm + nach 5 Tagen.
Streptokokkus	Strept. allein $\frac{1}{15}$ cem B. Nr. 16 405 grm + nach ca. 30 Stunden.		
	Strept. allein $\frac{1}{50}$ (1) cem B. Nr. 92 405 grm + nach ca. 30 Stunden.	Str.-Aggr. 5 cem + Str. $\frac{1}{100}$ (1) cem Nr. 20 440 grm + nach 21 $\frac{3}{4}$ Stunden.	Chol.-Aggr. 5 cem + Str. $\frac{1}{100}$ cem Nr. 55 455 grm + nach 23 Stunden.
	Strept. allein $\frac{1}{120}$ cem B. Nr. 75 400 grm + nach ca. 70 Stunden.	Str.-Aggr. 5 cem + Str. $\frac{1}{120}$ cem Nr. 98 410 grm + nach ca. 120 Stunden.	Chol.-Aggr. 5 cem + Str. $\frac{1}{120}$ cem Nr. 18 445 grm + nach 21 $\frac{1}{4}$ Stunden.
	Typhbaz. allein 1 Öse Agar Nr. 7 340 grm + nach 23 Stunden.		
Typhusbazillus	Typhbaz. allein $\frac{1}{9}$ Öse A. Nr. 52 340 grm + nach 7 Tagen.	Str.-Aggr. 5 cem + Typh. $\frac{1}{9}$ Öse Nr. 80 380 grm + nach 20 $\frac{1}{2}$ Stunden.	Chol.-Aggr. 5 cem + Typh. $\frac{1}{9}$ Öse Nr. 60 415 grm + nach 20 $\frac{1}{4}$ Stunden.
	Typhbaz. allein $\frac{1}{9}$ Öse A. Nr. 57 340 grm + nach 25 Stunden.	Str.-Aggr. 5 cem + Typh. $\frac{1}{9}$ Öse Nr. 89 345 grm + nach 25 $\frac{3}{4}$ Stunden.	Chol.-Aggr. 5 cem + Typh. $\frac{1}{9}$ Öse Nr. 66 350 grm + nach 30 Stunden.
	Cholivibr. allein 1 Öse Agar Nr. 5 340 grm + nach weniger als 14 Std.		
Choleravibrio	Cholivibr. allein $\frac{1}{9}$ Öse A. Nr. 6 340 grm + nach 30 Stunden.	Str.-Aggr. 5 cem + Chol. $\frac{1}{3}$ Öse Nr. 99 (M.-I.) ¹ 310 grm + nach 18 Stunden.	Chol.-Aggr. 5 cem + Chol. $\frac{1}{9}$ Öse Nr. 88 365 grm + nach 14 Stunden.
	Cholivibr. allein $\frac{1}{9}$ Öse A. Nr. 72 340 grm + nach 70 Stunden.	Str.-Aggr. 5 cem + Chol. $\frac{1}{9}$ Öse Nr. 47 (M.-I.) 360 grm + nach 40 Stunden.	Chol.-Aggr. 5 cem + Chol. $\frac{1}{9}$ Öse Nr. 61 (M.-I.) 380 grm + nach 19 $\frac{3}{4}$ Stunden.

¹ M.-I. bedeutet Mischinfektion mit Streptokokken (siehe Text!).

Die Streptokokken hatte ich aus einem Abszeß eines Meerschweinchens gewonnen, der wahrscheinlich von einer früheren Injektion mit einem schwach virulenten Stamm des Institut Pasteur herrührte; durch Tierpassagen hat dieser Stamm sich zu ziemlich beträchtlicher Virulenz hinaufzüchten lassen. Typhusbazillus und Choleravibrio entstammten der Sammlung des Institut Pasteur; auch sie waren durch mehrfache Tierpassagen in ihrer Virulenz, wenn auch nur wenig, gesteigert worden. Der Grad der Virulenz geht aus dem Versuchsprotokoll (Tabelle IV und V) hervor.

Ich hatte diese drei Bakterienarten als Vertreter dreier Typen gewählt:

1. des stark virulenten und wenig toxischen bzw. endotoxischen (Streptococcus),
2. des mittelstark virulent. und mittelstark toxisch. bzw. endot. (Typhusbazillus),
3. des schwach virulenten und stark toxischen bzw. endot. (Choleravibrio),

indem ich hoffte, durch Anwendung derartig verschiedener Mikroorganismen über das Verhältnis der „Aggressivität“ der Exsudate zur Virulenz (Aggressivität) einerseits, der Toxizität der Bakterien andererseits am besten Aufschluß zu erhalten. (Es bildete der Mangel an Versuchen mit einem nicht toxischen virulenten Bakterium, wie schon erwähnt, eine der wichtigsten Lücken in Bails Beweisführung.)

Mein Typhus- und Cholerastamm haben sich nun allerdings — im Gegensatz zu den von Bail benützten — als wenig verschieden herausgestellt; beide hielten sich annähernd gleich leicht im Körper und gingen mit annähernd der gleichen Häufigkeit ins Blut über, waren also von derselben Virulenz; die toxische Wirkung allerdings war beim Typhusbazillus zwar stark, aber doch erheblich schwächer als bei Choleravibrio, wie ein späterer Versuch ergab (vom Filtrat gleich alter Bouillonkultur wurde ertragen für Typhus 6^{cem}; von Cholerafiltrat tötete 2^{cem} in weniger als 24 Stunden).

Plan des Versuchs:

In zwei analogen Versuchen erhielten Meerschweinchen zum Teil Aggressin allein, zum Teil Bakterien allein, zum Teil Bakterien und Aggressin zugleich und zwar jedes der drei Aggressine mit jedem der drei Bakterien zusammen.

Das Aggressin wurde in einer Menge angewandt, die derjenigen entspricht, die ein großes Tier in der Bauchhöhle liefert bei einer in 10 bis 15 Stunden tödlichen intraperitonealen Infektion. Die Aggressinkontrollen erhielten, wie ersichtlich, das Dreifache im einen, reichlich das Doppelte im anderen Versuch. Das Exsudat war den Aggressinlieferanten unter Verdünnung mit je 15^{cem} physiologischer Lösung (zum Zweck der Ausspülung) entnommen; die gleichartigen Exsudate wurden gemischt, zentrifugiert, durch Papier und Chamberlandkerzen filtriert und frisch verwendet. Alle Ungleichheit der Aggressindosen wurde durch die Mischung vermieden.

Die Bakterien stammten teils aus Bouillonkulturen — Streptokokken —, teils aus Agarkulturen — Typhus und Cholera; die Bebrütung bei 37° dauerte gegen 24 Stunden.

Alle Tiere, die mit dem gleichen Bakterium zu infizieren waren, erhielten Bruchteile einer und derselben Aufschwemmung bzw. ihrer Verdünnungen.

Das Gewicht der Tiere wurde so einheitlich als möglich gewählt; im zweiten Versuch wurde ganz besonders darauf geachtet, daß die Gewichts-differenzen, soweit sie sich nicht vermeiden ließen, eher zuungunsten als zugunsten unserer Voraussetzungen [in die Wagschale fallen mußten.

Die Einzelheiten sehe man in den Tabellen nach.

Kritik der Versuche:

Alle Tiere, die starben, auch die Aggressinlieferanten wurden anatomisch und bakteriologisch untersucht; die bakteriologische Untersuchung war eine mikroskopische und kulturelle (für die Aggressinlieferanten nur mikroskopisch). Selbstverständlich wurde bei der Obduktion auf Verhältnisse geachtet, welche das Ergebnis hätten beeinflussen können, wie präexistierende Krankheit, Schwangerschaft, operative Verletzung (insbesondere des Darms); von ihnen kam einzig Schwangerschaft zur Beobachtung, und auch diese nur in so frühen Stadien, daß ihr eine größere Bedeutung nicht wohl zugeschrieben werden konnte. Im Gegensatz zur anatomischen ergab die bakteriologische Untersuchung für die meisten Tiere, die das Choleraaggressin des zweiten Versuchs lieferten, sowie einen Teil der eigentlichen Versuchstiere einen Befund, der zunächst geeignet erschien, den Wert der Versuche stark herabzusetzen, nämlich eine Mischinfektion mit Streptokokken (das Genauere bringt Tabelle IV b und V b). Ihr Auftreten war sehr unregelmäßig. Woher die Verunreinigung stammte, war nicht mit Sicherheit festzustellen, wahrscheinlich war sie schon während der Passagen eingetreten; mikroskopisch hatte sie sich bei den Passage-tieren nicht nachweisen lassen. (Die Zwischenschaltung einer Reinzüchtung hatten wir aus verschiedenen — praktischen wie theoretischen — Gründen unterlassen). Von den Aggressinlieferanten mit Mischinfektion wurden ausschließlich die verwendet, bei denen die Streptokokken nur in geringer Anzahl vorhanden waren; die Aggressinmenge ist demnach für diejenigen Tiere des zweiten Versuches, die Choleraaggressin erhielten, kleiner, als für die übrigen. Daß die Verunreinigung mit Streptokokken ohne wesentliche Bedeutung war, geht aus dem Gesamtbild der Versuche mit aller Deutlichkeit hervor; des genaueren Nachweises glaube ich mich deshalb entschlagen zu dürfen. (Die Fälle, wo eine Mischinfektion eingetreten, sind überall durch ein M.-I. in Klammern hervorgehoben. Über den Grad der Verunreinigung mit Streptokokken gibt Tab. VI und VII Aufschluß.)

Dagegen haben unkontrollierbare Verhältnisse, individuelle Disposition oder Resistenz, den Verlauf der Versuche mehrfach stark beeinflußt:

So entsprechen den Erwartungen, die man ganz unabhängig von unerwiesenen theoretischen Voraussetzungen hegen durfte und mußte, nicht: Im ersten Versuch:

1. Die Streptokokken- und Typhuskontrollen, indem die zweiten Kontrollen früher eingingen als die schwerer infizierten ersten.

2. Die Tiere mit Streptokokken + Typhusaggressin, indem das leicht infizierte zuerst starb.

3. Die Tiere mit Choleravibrionen und Choleraaggressin aus demselben Grund (hier ist die Ursache allerdings [wenigstens zum Teil] in einem Rückfluß der injizierten Flüssigkeit unter die Haut zu suchen).

Im zweiten Versuch:

1. Die Typhuskontrollen, von denen die mit kleinster Dose sehr bald und zugleich mit der schwerst infizierten starb, während die mit mittlerer Dose 7 Tage lang lebte.

2. Die Tiere mit Streptokokken + Typhus- sowie Choleraaggressin, indem das leicht infizierte zuerst unterlag.

3. Die Tiere mit Choleravibrionen und Typhusaggressin ebendeshalb (hier kann allerdings wenigstens als ein Faktor die starke Gewichts Differenz, die einem Versehen des assistierenden Dieners zuzuschreiben ist, in Rechnung kommen).

Wo in diesen Fällen der typische Verlauf und wo das Ausnahmeverhalten zu suchen ist, kann nur unter Berücksichtigung des ganzen Versuches erschlossen werden.

Die eigene Auffassung habe ich in der graphischen Darstellung des Verlaufs beider Versuche niedergelegt (auf Taf. I, Fig. I und II); eine ausführliche Begründung kann wohl unterbleiben. Doch dürften folgende Bemerkungen am Platze sein.

Außer vom Gesamtbilde des Versuchs haben wir uns bei der Korrektur der paradoxen Stellen von der Erfahrung leiten lassen, die uns über die momentane Virulenz der verwendeten Bakterien die Injektionen lieferten, die zu verschiedenen Zwecken neben den erwähnten Versuchen vorgenommen wurden.

Bei Verwendung des Gesamtbildes muß man sich der Möglichkeit bewußt sein, daß in den aggressiven Exsudaten auch ein antiaggressives Element enthalten ist: Bauchhöhlenexsudat, das mit Kochsalzlösung reichlich versetzt ist und außerdem sicher positiv chemotaktische Bakterienprodukte enthält, wird so gut die Resistenz erhöhen, wie Kochsalzlösung, Blutserum und ähnliche Substanzen allein.

Man darf also Aggressintiere mit nicht spezifischen Aggressinen, die keinen positiven Effekt ihres Aggressins zeigen, nicht von vornherein für ein Äquivalent von Kontrollen nehmen. Wenn ich es für die Typhuserie des ersten Versuches tatsächlich wenigstens annäherungsweise tat, so stützte ich mich dabei auf die Verhältnisse der Choleraserie desselben Versuches.

Die Versuchsanordnung gibt ausführlich, wie erwähnt, Tabelle IVa und Va; in denselben Tabellen ist die Todeszeit notiert.

Das Hauptergebnis — die Dauer des Krankheitsverlaufes — ist in den Kurvenbildern I und II übersichtlich dargestellt.

Die weiteren Befunde, die Beachtung verdienen (Zahl der Bakterien und Leukozyten, Grad der Phagozytose), sind in den Tabellen IVb und Vb, sowie für den zweiten Versuch in Kurvenbild III graphisch eingetragen.

Im ersten der letzten Versuche tritt die spezifisch aggressive Wirkung ganz unzweideutig im Versuch mit dem Cholera-vibrio hervor. Für Typhus und Streptokokkeninfektion ist die Deutlichkeit des Effektes durch das Verhalten der Kontrollen getrübt; sieht man von den zweiten Kontrollen ab, so ergibt sich für den Streptococcus wie den Typhusbazillus eine spezifisch aggressive Wirkung von ähnlicher Stärke wie für den Cholera-vibrio. Neben dieser spezifischen Aggressinwirkung ist dann aber auch eine nicht spezifische anzunehmen, und zwar des Typhus-, wahrscheinlich auch des Choleraaggressins gegenüber dem Streptokokkus und des Choleraaggressins gegenüber dem Typhusbazillus.

Erklärung der Tabelle IVb und Vb.

Die Fälle sind in gleicher Weise angeordnet, wie in Tabelle IVa und Va. Jedem Fall entspricht ein Feld. In jedem Felde links, durch einen Strich vom übrigen Felde getrennt, ist die Nummer des Versuchstieres, sein Gewicht und die Dauer des Überlebens (meist in Stunden „St.“) angegeben; rechts der makroskopische, mikroskopische und kulturelle Obduktionsbefund; hier bedeuten:

- „Makr.“ = Makroskopischer Befund in der Bauchhöhle.
- „Mikr.“ = Mikroskopischer „ „ „
- „Kult.“ = Kultureller „ „ „ und im Herzen.
- P.-E. = Peritonealexsudat;
- Fl. = flüssiger Teil des Peritonealexsudates
- Tr. = Grad der Trübung „
- Ger. = Geronnener Teil „

Strept., Typhb., Cholv. = Streptokokken, Typhusbazillen, Cholera-vibrien.

Polyn. = Polynukleäre Leukozyten.

Phag. = Grad der Phagozytose.

Perit. = Peritonealhöhle (kultureller Befund).

Herz = Herzblut „ „

Die Zahl der Kreuze ist proportional der Zahl der erwähnten Elemente, bzw. der Menge von Exsudat usw. und dem Grad von Veränderungen.

Tabelle IVb. Obduktionsbefund bei

		Bakterien allein		Streptokokkenaggressin
			79 420 ^{grm}	
Streptokokkus	4 300 ^{grm} 16 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Strept. + + + Polyn. + Phag. + + + Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +		
	74 345 ^{grm} 15 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Strept. + + + Polyn. + + Phag. + + + Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +	49 440 ^{grm} < 15 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Strept. + + + Polyn. + + + Phag. + + + Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +
			66 400 ^{grm} 16 1/2 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Strept. + + + Polyn. + Phag. + + + Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +
Typhusbazillus	84 355 ^{grm} 15 1/3 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Typhb. + + (+) Polyn. + + Phag. + + + Kult.: Perit.: Typhb. + + + [Strept. +] Herz: „		
	67 280 ^{grm} < 15 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Typhb. + + Polyn. + (+) Phag. + + Kult.: Perit.: Typhb. + + + Herz: „ + [Strept. +]	15 450 ^{grm} überlebt	
			13 335 ^{grm} überlebt	
Cholera vibrio	6 440 ^{grm} ca. 10 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Cholv. (+) Polyn. + + Phag. (+) Kult.: Perit.: Cholv. + + + Herz: „ 0		
	23 335 ^{grm}		68 405 ^{grm} überlebt	
			21 360 ^{grm} überlebt	

den Tieren des Versuchs von Tabelle IVa.

Typhusaggressin				Choleraaggressin			
61 330 ^{grm} 30 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Polyn. (+) Kult.:			50 345 ^{grm}			
52 430 ^{grm} 16 1/3 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Strept. + + + + Polyn. + + Phag. + + Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +			73 395 ^{grm} 18 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Strept. Polyn. Phag. Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +		
82 380 ^{grm} <15 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Strept. + + + + Polyn. + + Phag. + + Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +			72 370 ^{grm} 21 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Strept. + + + + Polyn. + + Phag. + + + Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +		
70 345 ^{grm} <15 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Typhb. 0 [Strept. + + + +] Polyn. + + Phag. + + + (T.u.Str.) Kult.: Perit.: Typhb. + + + [Str. ?] Herz: „ + (3 K.)			27 430 ^{grm} 21 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Typhb. + + + + Polyn. + + Phag. + + + Kult.: Perit.: Typhb. + + + Herz: „ (+)		
24 420 ^{grm} ca. 30 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Typhb. Polyn. Phag. Kult.: Perit.: Typhb. 0 [Str. + + +] Herz: „ 0 „			34 360 ^{grm} überlebt			
17 410 ^{grm} überlebt				94 430 ^{grm} 30 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Cholv. (+) Polyn. + + Phag. 0 ? Kult.: Perit.: Cholv. + + + [Str. (+)] Herz: „ + + +		
8 355 ^{grm} überlebt				97 340 ^{grm} <15 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Cholv. Polyn. Phag. Kult.: Perit.: Cholv. + + + Herz: „ + + +		

Tabelle Vb. Obduktionsbefund bei

		Bakterien allein		Streptokokkenaggressin
			71 300 ^{grm} 6 Tage	Obduktionsergebnis negativ!
Streptokokkus	16 405 ^{grm} ca. 30 St.	Makr.: P.-E.: Fl. + Tr. + Ger. + + + Mikr.: Strept. + + + + Polyn. + + + + Phag. + + + + Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +		
	92 405 ^{grm} ca. 30 St.	Makr.: P.-E.: Fl. 0 Tr. Ger. + Mikr.: Strept. + + (+) Polyn. + (+) Phag. + + Kult.: Perit.: Strept. + + + Herz: „ + + +	20 440 ^{grm} 21 ³ / ₄ St.	Makr.: P.-E.: Fl. + (+) Tr. + + Ger. + + Mikr.: Strept. + + + Polyn.: degen. Phag. ? Kult.: Perit.: Strept. + + Herz: „ + + +
	75 400 ^{grm} ca. 70 St.	Makr.: P.-E.: Fl. 0 Tr. Ger. + Mikr.: Strept. 0 Polyn. ? Phag. 0 Kult.: Perit.: Strept. + [Verunr.] Herz: „ + + (+)	98 410 ^{grm} ca. 120 St.	Makr.: P.-E.: Fl. 0 Tr. Ger. + Mikr.: Strept. 0 Polyn. [(+)] Phag. ? Kult.: Perit.: Strept. + + Herz: „ + + +
Typhusbazillus	7 340 ^{grm} 23 St.	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Typhb. + + + Polyn. (+) Phag. + + (+) Kult.: Perit.: Typhb. + + (+) Herz: „ 0 [Verunr.]		
	52 340 ^{grm} 7 Tage	Makr.: P.-E.: Fl. Tr. Ger. Mikr.: Typhb. 0 Polyn. ? Phag. 0 Kult.: Perit.: Typhb. 0 Herz: „ 0	30 380 ^{grm} 20 ¹ / ₂ St.	Makr.: P.-E.: Fl. 0 Tr. Ger. (+) Mikr.: Typhb. + + + Polyn. + + (+) Phag. + + + + Kult.: Perit.: Typhb. + + + Herz: „ 0 [Verunr.]
	57 340 ^{grm} 25 St.	Makr.: P.-E.: Fl. + Tr. + + Ger. + (+) Mikr.: Typhb. + + + Polyn. + + Phag. + + + Kult.: Perit.: Typhb. + + + Herz: „ + (ca. 30 Kol.)	39 345 ^{grm} 25 ³ / ₄ St.	Makr.: P.-E.: Fl. + + Tr. + + Ger. + + Mikr.: Typhb. + + Polyn. (+) Phag. + + + Kult.: Perit.: Typhb. + + + Herz: „ 0 [Verunr.]
Cholera vibrio	5 340 ^{grm} < 14 St.	Makr.: P.-E.: Fl. + + (+) Tr. + Ger. + Mikr.: Cholv. + + Polyn. (+) Phag. + + + Kult.: Perit.: Cholv. + + + Herz: „ + + + [Verunr.]		
	6 340 ^{grm} 30 St.	Makr.: P.-E.: Fl. 0 Tr. Ger. (+) Mikr.: Cholv. 0 Polyn. + + + Phag. (+) Kult.: Perit.: Cholv. 0 [Verunr.] Herz: „ 0 [Verunr.]	99 370 ^{grm} 18 St.	Makr.: P.-E.: Fl. (+) Tr. Ger. + + Mikr.: Cholv. [(+)] [Strept. (+)] Polyn. + + + + Phag. (+) Kult.: Perit.: Cholv. + + + Herz: „ 0 [Str. + u. Staph.]
	72 340 ^{grm} 70 St.	Makr.: P.-E.: Fl. 0 Tr. Ger. 0 Mikr.: Cholv. 0 Polyn. + + + Phag. (+) Kult.: Perit.: Cholv. 0 [Verunr.] Herz: „ 0	74 360 ^{grm} 40 St.	Makr.: P.-E.: Fl. + Tr. + + Ger. 0 Mikr.: Cholv. 0 [Strept. +] Polyn. + Phag. + (Strept.) Kult.: Perit.: Cholv. 0 Herz: „ 0 [Verunr.]

den Tieren des Versuchs von Tabelle Va.

	Typhusaggressin		Choleraaggressin
73 300 ^{grm} 4 Tage	Obduktionsergebnis negativ!	14 335 ^{grm} 5 Tage	Obduktionsergebnis negativ!
78 450 ^{grm} 23 St.	Makr.: P.-E.: Fl.(+) Tr.++ Ger.++(+) Mikr.: Strept. +++ Polyn. +++ Phag.++ Kult.: Perit.: Strept.+++ Herz: „+++	55 455 ^{grm} 23 St.	Makr.: P.-E.: Fl.+ Tr.++ Ger.+++ Mikr.: Strept.+++ Polyn.++ Phag.++(+) Kult.: Perit.: Strept.+++ Herz: „+++ [Verunr.]
90 440 ^{grm} 20 ³ / ₄ St.	Makr.: P.-E.: Fl.+++ Tr.+++ Ger.+++ Mikr.: Strept.++(+) Polyn.+(+) Phag.++ Kult.: Perit.: Strept.+++ Herz: „+++	18 445 ^{grm} 21 ¹ / ₂ St.	Makr.: P.-E.: Fl.+ Tr.++ Ger.++(+) Mikr.: Strept.+++ Polyn.+ Phag.++(+) Kult.: Perit.: Strept.+++ Herz: „+++
81 385 ^{grm} <14 St.	Makr.: P.-E.: Fl.++ Tr.(+) Ger.(+) Mikr.: Typhb.+ Polyn. [(+)] Phag.+ Kult.: Perit.: Typhb. Herz: „	60 415 ^{grm} 20 ¹ / ₄ St.	Makr.: P.-E.: Fl.++ Tr.++ Ger.+ Mikr.: Typhb.++ Polyn.+ Phag.++(+) Kult.: Perit.: Typhb. Herz: „
77 340 ^{grm} 22 ³ / ₄ St.	Makr.: P.-E.: Fl.+ Tr.++ Ger.+ Mikr.: Typhb.++(+) Polyn.++(+) Phag.++(+) Kult.: Perit.: Typhb.+++ Herz: „+ (15 Kol.)	66 350 ^{grm} 30 St.	Makr.: P.-E.: Fl.+++ Tr.+ Ger.++ Mikr.: Typhb.+++ Polyn.++(+) Phag.+++ Kult.: Perit.: Typhb.+++ Herz: „++ (ca. 70 Kol.)
17 415 ^{grm} ca. 70 St.	Makr.: P.-E.: Fl.(+) Tr.++ Ger. 0 Mikr.: Cholv. 0 [Strept. (+)] Polyn. [(+)] Phag. ? Kult.: Perit.: Cholv. 0 [Str.++] Herz: „ 0 „+++	88 365 ^{grm} 14 St.	Makr.: P.-E.: Fl.++ Tr.+ Ger.+ Mikr.: Cholv.++ Polyn.+ Phag.++ Kult.: Perit.: Cholv.+++ Herz: „ 0 [Verunr.]
93 360 ^{grm} ca. 30 St.	Makr.: P.-E.: Fl.+++ Tr.+ Ger.+++ Mikr.: Cholv. 0 [Strept.++(+)] Polyn.++ Phag.++ [Str.] Kult.: Perit.: Cholv. 0 [Str.+++] Herz: „ 0 „+++	61 330 ^{grm} 19 ³ / ₄ St.	Makr.: P.-E.: Fl.(+) Tr.++ Ger.++(+) Mikr.: Cholv. [(+)] [Strept. (+)] Polyn.++(+) Phag. ? Kult.: Perit.: Cholv.+++ Herz: „ 0

Im zweiten Versuch ist die aggressive Wirkung im allgemeinen einwandsfrei erwiesen für die Streptokokken- und Cholerainfektion; für die Typhusinfektion ist sie wiederum durch paradoxes Verhalten der Kontrollen getrübt; aber schon unter ausschließlicher Berücksichtigung von Kontrolle I springt der aggressive Effekt sehr deutlich heraus. Durchweg ist in diesem Versuch neben der spezifischen, die nichtspezifische Wirkung unbestreitbar; die nichtspezifische steht im Fall der Typhus- und Cholerainfektion der spezifischen etwas nach, übertrifft diese jedoch im Fall der Streptokokkeninfektion, wenigstens was die Injektion mit der kleineren Dose betrifft.

Weiterer analoger Versuch:

Um mir eine bestimmtere Vorstellung über die Bedeutung der individuellen Disposition zu bilden, habe ich in einem weiteren Versuche, der ebenfalls die spezifische und nichtspezifische Wirkung der verschiedensten Aggressine zum Gegenstand hatte, alle Rollen — mit Ausnahme von der der einen Kontrolle — doppelt besetzt.

Es wurden untersucht Milzbrand- und Tuberkuloseaggressin auf nichtspezifische, Cholera- und Streptokokkenaggressin auf spezifische und nichtspezifische Wirkung.

In diesem Versuch (vgl. Tabelle VI) zeigt ein paradoxes Verhalten — das auch mit hier nicht berücksichtigten Injektionen im Widerspruch steht — vor allem die Streptokokkenkontrolle mit der großen Dosis; dann aber, bei alleiniger geringer Differenz im Körpergewicht, das Paar mit Milzbrandaggressin und Streptokokken, sowie das mit Streptokokkenaggressin und Cholera-vibrionen. Im übrigen ist der Ausfall für die Paare mit gleicher Behandlung eine sehr gleichmäßige zu nennen; nur die beiden Cholerakontrollen mit kleiner Dosis weichen stärker voneinander ab.

Zu diesem Versuch ist zu bemerken, daß das Tuberkuloseaggressin im natürlichen Bauchhöhlenexsudat an Tuberkulose gefallener Tiere bestand (6^{cem} einer Verdünnung zu gleichen Teilen mit physiologischer Kochsalzlösung).

Das Milzbrandaggressin wurde von meinem Milzbrandstamme gewonnen zu einer Zeit, wo die Virulenz außerordentlich gesunken war ($\frac{1}{20}$ Öse noch nicht tödlich trotz 7 vorausgegangenen Passagen!). Auch der Streptokokkus war zur Zeit der Gewinnung des hier verwendeten Aggressins nicht mehr stark virulent.

Sehr deutlich tritt, aber nur für den Cholera-vibrio, die spezifische Wirkung hervor. Ganz fehlt die nichtspezifische Wirkung des Choleraaggressins auf den Streptokokkus. Im Gegenteil zeigt sich hier noch

Tabelle VI.

Dritter Versuch über die spezifische und nicht spezifische Wirkung verschiedener Aggressine.

Bakterien allein	Milzbrand-Aggressin	Streptokokken-Aggressin	Cholera-Aggressin	Tuberkulose-Aggressin
Streptokokken $\frac{1}{20}$ ccm B. Nr. 94 390 grm Überlebt!				
Streptokokken $\frac{1}{60}$ ccm B. Nr. 8 380 grm III, vor 8 ^h a. m.	Strept. $\frac{1}{60}$ + Milzbr.-Aggr. Nr. 48 390 grm IV, 11 ^h a. m.	Strept. $\frac{1}{60}$ + Strept.-Aggr. Nr. 17 405 grm IV, 1 ^h p. m.	Strept. $\frac{1}{60}$ + Chol.-Aggr. Nr. 84 400 grm VI, a. m.	
Streptokokken $\frac{1}{60}$ ccm B. Nr. 93 300 grm III, 11 ^h a. m.	Strept. $\frac{1}{60}$ + Milzbr.-Aggr. Nr. 2 335 grm I, 11 ^{3/4} p. m.	Strept. $\frac{1}{60}$ + Strept.-Aggr. Nr. 82 340 grm IV, 9 ^{1/2} a. m.	Strept. $\frac{1}{60}$ + Chol.-Aggr. Nr. 22 340 grm VI.	Strept. $\frac{1}{60}$ + Tub.-Aggr. Nr. 44 310 grm I, 11 ^h p. m.
Cholera vibr. 2 Ösen Agar Nr. 29 445 grm I, vor 6 ^h a. m.				
Cholera vibr. $\frac{2}{3}$ Ösen Agar Nr. 55 425 grm II, ca. 4 ^h .	Chol vibr. $\frac{2}{3}$ + Milzbr.-Aggr. Nr. 42 440 grm	Chol vibr. $\frac{2}{3}$ + Strept.-Aggr. Nr. 68 440 grm	Chol vibr. $\frac{2}{3}$ + Chol.-Aggr. Nr. 53 445 grm I, vor 6 ^h a. m.	Chol vibr. $\frac{2}{3}$ + Tub.-Aggr. Nr. 75 435 grm I, 1 ^{1/2} h p. m.
Cholera vibr. $\frac{2}{3}$ Ösen Agar Nr. 6 350 grm I, ca. 6 ^h p. m.	Chol vibr. $\frac{2}{3}$ + Milzbr.-Aggr. Nr. 72 380 grm	Chol vibr. $\frac{2}{3}$ + Strept.-Aggr. Nr. 39 370 grm I, 10 ^{1/2} a. m.	Chol vibr. $\frac{2}{3}$ + Chol.-Aggr. Nr. 88 380 grm I, ca. 7 ^{1/2} h a. m.	Chol vibr. $\frac{2}{3}$ + Tub.-Aggr. Nr. 67 350 grm I, tot 4 ^{1/2} p. m.

eine erhebliche Schutzwirkung, trotz ähnlicher Virulenz des *Vibrio*, wie sie bei den früheren Versuchen bestanden hatte. Auch dieser Versuch zeigt, wieviel weniger sicher das Experiment *in vivo* als das *in vitro* ist.

Erhitzung der Aggressine.

Es sei hier noch einmal an die Daten der Tabelle III erinnert, die über den Einfluß der Erhitzung auf die Aggressine Aufschluß geben. Sie zeigen, daß die aggressive Wirkung von Exsudaten durch Erhitzung auf Temperaturen zwischen 55 und 70° deutlich herabgesetzt, aber nicht aufgehoben wird.

Ein Unterschied gegenüber der Beeinflussung von Kulturflüssigkeiten war in unserem Versuch nicht festzustellen.

Aggressine des Milzbrand- und des Tuberkuloseerregers:

Als exquisit aggressive Bakterien sind nach Bail der Erreger des Milzbrandes und der Tuberkulose zu betrachten, denn von diesen Mikroorganismen genügt unter Umständen ein einziger Keim zur Erzeugung der tödlichen Infektion.

I. Milzbrandaggressin:

Die spezifische Wirkung wurde für den Milzbrandbazillus zwar untersucht; die Versuche blieben jedoch ungenügend. Hier muß man zur subkutanen Infektion greifen, da eine rein intraperitoneale nicht mit Sicherheit gelingt.

Als ich sie später wiederholte, zeigte sich derselbe Stamm, von dem ursprünglich $\frac{1}{1000}$ Öse Agarkultur in wenigen Tagen getötet hatte, so in seiner Virulenz herabgesetzt (auch die Wachstumsenergie der Kulturen war gering), daß nach 7 Passagen, die einander unmittelbar gefolgt waren, $\frac{1}{20}$ Öse ohne und $\frac{1}{60}$ mit Aggressin wirkungslos blieb. Ich hatte sogar den Eindruck, daß die Passagen die Virulenz eher herabgesetzt hätten; zahlenmäßig kann ich diesen Eindruck leider nicht belegen. Ich hoffe die Sache weiter verfolgen zu können. Herabsetzung der Virulenz durch Tierpassage hat auch Bail für den Milzbrand verzeichnet.¹

Einen einwandfreien Versuch über die nicht spezifische Wirkung von Milzbrandaggressin gibt Tabelle VII, S. 105.

Aus diesem Versuch geht hervor, daß Milzbrandaggressin die Infektion mit artfremden Mikroben begünstigen kann.

¹ Siehe Anmerkung auf S. 255 von Nr. 11 des Literaturverzeichnisses.

Tabelle VII.
Nichtspezifische Wirkung von Milzbrand-Aggressin.

Streptokokken $\frac{1}{30}$ ^{cem} B. Nr. 18 † am 1. Tag 4 $\frac{1}{2}$ h p. m.	Milzbrand-Aggressin 10 ^{cem} + Strept. $\frac{1}{120}$ ^{cem} B. Nr. 21 † am 1. Tag vor 10 ^h a. m.
Typhusbazillen $\frac{1}{2}$ Öse Agar Nr. 13 † am 1. Tag vor 10 ^h a. m. (Innere Verblutg.)	Milzbrand-Aggressin 10 ^{cem} + Typh. $\frac{1}{8}$ Öse Agar Nr. 15 † am 1. Tag vor 10 ^h a. m.
Cholera vibrien $\frac{1}{2}$ Öse Agar Nr. 71 Überlebt!	Milzbrand-Aggressin 10 ^{cem} + Cholera $\frac{1}{8}$ Öse Agar Nr. 47 † am 1. Tag 5 $\frac{1}{2}$ h p. m.

II. Tuberkuloseaggressin.

Die spezifische Wirkung des Tuberkuloseaggressins dürfte der experimentellen Prüfung durch den Bailschen Grundversuch kaum zugänglich sein.

Vorausgeschickt sei, daß Bail annimmt, daß bei der Tuberkulose die Keime den Körper sukzessive mit Aggressin überschwemmen, so sehr, daß man einige Zeit vor dem Tode Aggressin in der Bauchhöhle durch irgendeine reizende Injektion ansammeln kann. Bei Übertragung dieses Aggressins auf ein anderes Tier soll der Afflux der polynukleären Leukozyten stark beeinträchtigt werden; schon das Auftreten dieser Zellen im irritativen Bauchhöhlenexsudate ist gegenüber der Norm sehr bescheiden (Lymphozytenreaktion).

Bail hat nun Tuberkelbazillen mit Tuberkuloseaggressin zusammen injiziert und akuten Tod erhalten; er hebt selbst hervor, daß hier nur von einem Gifftod die Rede sein kann (nebenbei gesagt, beweist schon dieser Versuch, übrigens auch mancher von Bails Cholera-versuchen, daß Aggressin- und Toxinwirkung nicht Vorgänge sind, die ohne gegenseitige Beeinflussung verlaufen), hätte somit eigentlich zu unserer Fragestellung kommen müssen! Auch bei einer Beschleunigung der Infektion, wie er derjenigen im Bailschen Versuch mit anderen Mikroben entspräche, müßte der Verlauf doch immerhin noch mindestens ein subchronischer sein; um einen solchen herbeizuführen, wäre aber wohl eine andauernde Wirkung der Aggressininjektion nötig; diese ist jedoch noch nicht erwiesen; nach den Erfahrungen Bails am Milzbrand ist eine rasche Antiaggressinbildung, die eine Nachwirkung neutralisieren mußte, sogar wahrscheinlicher.

Als ein gewisses Äquivalent für den Bailschen Versuch führe ich Versuche an, wo mit dem Tuberkuloseaggressin zusammen statt lebender Tuberkelbazillen Tuberkulin in untertödlicher Dosis zur Injektion kam.

Während dieser Versuch wohl wegen Anwendung zu kleiner Dosen negativ ausfiel, ergab die Untersuchung auf nicht spezifische Wirkung gegenüber Typhusbazillen und Streptokokken, ein sehr deutliches positives Resultat (Tabelle VIII).

Tabelle VIII.

Spezifische und nichtspezifische Wirkung von Tuberkulose-Aggressin.

Tuberkulin bzw. Bakterien	Verdünntes Tuberkulose-Aggressin	Verdünntes Tuberkulose-Aggressin
	Aggressin allein. Überlebt	
Tuberkulin 250 ^{mg.} Überlebt	Tub.-Aggr. + Tuberkulin 50 ^{mg.} † am 7. Tag	Tub.-Aggr. + Tuberkulin 50 ^{mg.} Überlebt
Typhusbazillen $\frac{1}{2}$ Ose Agar. † am 15. Tag		Tub.-Aggr. + Typhusbaz. $\frac{1}{4}$ Ose Agar. † am 1. Tag
Streptokokken $\frac{2}{6}$ ^{ccm} B. † am 7. Tag		Tub.-Aggr. + Streptokokk. $\frac{1}{6}$ Ose Agar. † am 1. Tag

Aggressin und Leukozyten.

Die Verfolgung der Infektion bei Aggressintieren durch fortgesetzte Entnahme von Exsudat während des Lebens, von der man allein einwandfreien Aufschluß über die Beeinflussung der Leukozyten erhoffen konnte, die naturgemäß von ganz besonderen Interesse war, mußte leider wegen Tiermangel unterbleiben. Desgleichen mußte auf Versuche in vitro über die Wirkung des Aggressins auf die Leukozyten wegen Mangel an Aggressinlieferanten verzichtet werden. Es soll diese Lücke bei erster Gelegenheit ausgefüllt werden.

Einen gewissen Ersatz wird folgender Versuch bieten:

Es wird zu Leukozyten in vitro ein Gemisch von wenig virulenten und virulenten Bakterien zugesetzt: die virulenten Streptokokken werden von den Leukozyten nur wenig aufgenommen, die wenig virulenten (Typhusbazillen, Choleravibrio) dagegen in großer Menge. Als Analogon in vivo sei ein älterer Versuch aus der Literatur erwähnt, der freilich zu anderen Zwecken unternommen war: Bordet¹ injizierte einem Tier, bei dem eine Infektion mit sehr virulenten Keimen (Streptokokken) vorausgegangen und in voller Entwicklung war, ein wenig virulentes Bakterium (Bacterium Proteus): diesem gegenüber entfalteten dieselben Leukozyten, die das virulente unbehelligt ließen, eine intensive Phagozytose. Bei diesem Versuch tritt auch ein anderer Unterschied von virulentem und nicht virulentem Bakterium,

¹ Bordet, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1896. T. X. p. 107.

der theoretisch von großer Bedeutung werden könnte — hier begnüge ich mich mit der bloßen Feststellung —, klar zutage: der virulente Keim wird, nach der Aufnahme in die Zelle viel weniger leicht verändert, als der wenig virulente.

Von Interesse dürfte hier auch nachstehende Erfahrung sein: Verschiedenen Tieren einer Serie, die vor etwa 2 Monaten mit lebenden Tuberkelbazillen subkutan infiziert worden war, und von der einige Glieder der Infektion schon erlegen waren, wurde einige Stunden nach intraperitonealer Bouilloninjektion aus der Bauchhöhle Exsudat entnommen; die Leukozyten des Exsudates wurden in vitro mit lebenden Tuberkelbazillen und anderen Bakterien versetzt: sie fraßen beide auf.

Diese Versuche zeigen, daß Leukozyten, auch wenn sie der Wirkung aggressiver Bazillen ausgesetzt sind, doch zu energischer Phagozytose fähig sind; der Tuberkuloseversuch insbesondere zeigt, daß die Leukozyten eines Organismus, in den ein exquisit aggressiver Pilz seine Produkte seit angem ergießt, die Fähigkeit behalten können, diesen Pilz in sich aufzunehmen. Sehr deutlich zeigte dies auch eine Beobachtung an einem der Tuberkulose erlegenen Tier: in dem Käse, der sich in großer Masse an der Injektionsstelle fand, waren zahllose (polynukleäre!) Leukozyten zu sehen, die sehr reichliche Tuberkelbazillen enthielten. Wir wollen aus diesen vereinzelt Fällen keine allgemeingültigen Schlüsse ziehen; sie mögen aber den Eindruck verstärken helfen, der aus den übrigen Experimenten hervorgeht, daß auch den neuen Erklärungsversuchen Bails sich ein viel bunteres Bild von Tatsachen darbieten wird, als Bail, insbesondere in seinen ersten Arbeiten, vorauszusetzen schien. Nach meinen Erfahrungen hat man nur bei sehr breit angelegten Versuchen Aussicht sich vor einseitigem Urteile zu schützen.

Meine

Ergebnisse

würden sich etwa in folgende Sätze zusammenfassen lassen:

Der Bailsche Grundversuch ergibt mit den verschiedensten Bakterien ein positives Resultat, d. h. das Exsudat, das infolge einer Infektion im Körper sich bildet, ist imstande nach Entfernung seiner eigenen Bakterien mit einer untertödlichen Dosis desselben Bakteriums zusammen injiziert, eine tödliche Krankheit zu erzeugen.

Bails Annahme, daß diese Wirkung **ausschließlich** durch bisher unbekannte Substanzen, „Aggressine“, zustande komme, die von den bekannten schon durch ihre Ungiftigkeit verschieden, die bakterienfeindlichen Leukozyten vom Ort der Infektion abhalten und so die Wucherung der Bakterien im Körper ermöglichen, also die eigentlichen Träger der Virulenz wären, ist aus folgenden Gründen nicht aufrechtzuerhalten:

1. Die aggressiven Exsudate sind nicht ungiftig; das Doppelte bis Dreifache der Dosis, die zur Erzielung eines aggressiven Effektes nötig ist, tötet in einigen Tagen.

2. Eine deutliche Abhaltung der Leukozyten ist zum mindesten nicht konstant.

Eine Herabsetzung der Bakterienaufnahme oder der Bakterienverdauung durch die Leukozyten ist ebenfalls nicht augenfällig.

3. Die „Aggressintiere“ zeigen nicht immer eine Vermehrung der eingeführten Bakterien, können vielmehr auch unter dem Bild des Toxintodes sterben.

4. Die Wirkung der Exsudate ist nicht der Aggressivität (Virulenz) der Bakterien proportional; in meinen Versuchen war sie am leichtesten mit typischen Endotoxinbildnern zu erzielen.

5. Eine aggressive Wirkung im Sinne des Bailschen Grundversuches ist auch mit Endotoxinen und Toxinen zu erreichen, und zwar solchen, die außerhalb des Körpers gebildet sind.

Der Geltungsbereich des Bailschen Grundphänomens ist des ferneren ein weiterer, als Bail angenommen.

Die aggressive Wirkung von Exsudat, kulturellen Endotoxinen und Toxinen ist nämlich nicht eine spezifisch beschränkte; alle 3 Stoffe begünstigen auch die Infektion mit artfremden Bakterien, wenn schon weniger stark, als die mit dem zugehörigen Bakterium.

Meine Versuche lehren ferner, daß die Unterschiede der individuellen Empfänglichkeit der Versuchstiere viel größere sind, als man im allgemeinen und Bail im besonderen anzunehmen scheint, so daß in ihr eine sehr wesentliche Fehlerquelle gefürchtet werden muß.

Mit diesen Sätzen bestreite ich die Existenz der Bailschen Aggressine nicht. Die Annahme solcher Stoffe scheint mir, wie eingangs betont, insbesondere durch die neuen Immunisierungserfolge, die auf ihr beruhen, zu gut begründet, auch zu natürlich aus dem gesamten Forschungsergebnis des letzten Jahrzehntes herausgewachsen, als daß man sie für eine ephemere Erscheinung halten könnte. Die Versuche, deren Ergebnis in obigen Schlüssen zum Ausdruck kommt, sollten vielmehr dazu helfen, die neue Lehre auf festen Grund zu stellen; die Schlüsse selbst wollen, auch wo sie über Bail hinausgehen, nur zur Vertiefung der Forschung auf dem von Bail erschlossenen Gebiete beitragen, die notwendig eintreten muß, nachdem bisher die Begründung der neuen Lehre mehr in die Breite gegangen ist.

Wenn auch verschiedene Bakterienprodukte die Wirkung hervorbringen, die im Bailschen Grundversuch zutage tritt, und die Bail für den Aggressinen eigentümlich hielt, so findet diese Erscheinung eine Erklärung, die sich mit Bails Ansichten durchaus verträgt, in der Annahme Metschnikoffs, die Bail zu der seinen gemacht hat, daß nämlich allen diesen Produkten ein schädigender Einfluß auf die Leukozyten gemeinsam ist. Deshalb brauchen aber diese Produkte keineswegs identisch zu sein. Sie können sogar sehr wesentlich voneinander abweichen. Das Cholera-endotoxin, dem wir sicher den größten Teil des Erfolges im Bailschen Cholera-versuch zuschreiben müssen, bildet einen Gegenkörper nicht¹, während mit Milzbrand-„Aggressin“ ein „Antiaggressin“, wie es scheint, sehr leicht zu erreichen ist. In der Analyse der aggressiven Exsudate wird die Hauptaufgabe künftiger Untersuchungen bestehen.

Nachtrag.

Einige Monate nach Abschluß des Manuskriptes erschien eine Arbeit von Doerr, deren Ergebnisse sich in allen wesentlichen Punkten mit den meinigen decken. Sachliche Einwände sind gegen sie von seiten der Bailschen Schule nicht erschienen. Ich bemerke hier nur noch, daß Doerr sich auf Grund seiner Versuche zu einer ganz ablehnenden Haltung gegenüber der Aggressintheorie veranlaßt sieht; und ich füge bei, daß auch ich selbst durch die weitere Verfolgung der Angelegenheit skeptischer geworden bin. Genauer findet man in meinem kritischen Sammelreferat („Ergebnisse“ von Lubarsch und Ostertag Bd. XI).

¹ Diese Voraussetzung Bails, die in Wolff (*Centralblatt f. Bakteriologie*. 1904. Bd. XXXVII. Abt. I. Orig. S. 390, 566, 684) ihren wärmsten Vertreter hatte, wäre nach einer Arbeit von Besredka (*Annales de l'Inst. Pasteur*. 1906, T. XX, p. 149), die mir nach Abschluß des Manuskriptes in die Hände kam, falsch. Nach Besredka gelingt es, durch intravenöse Injektion der Bakterienleiber, auch gegen die Endotoxine (Typhus, Pest) einen Antikörper zu erhalten. Sollte sich dies bestätigen, so würde die Sachlage allerdings wesentlich geändert.

Literatur-Verzeichnis.

Es sind nur die Arbeiten aufgeführt, die vorstehenden Untersuchungen zum Ausgangspunkt gedient haben.

I. Milzbrandstudien.

1. Bail, Oskar, Vergleichende Untersuchungen über milzbrandfeindliche Eigenschaften im Organismus des Hundes u. Kaninchens. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1900. Abt. I. Bd. XXVII. S. 10.

1a. Derselbe, Weitere Untersuchungen über milzbrandfeindliche Eigenschaften des Hundeorganismus. *Ebenda*. S. 517.

2. Derselbe, Untersuchungen über natürliche und künstliche Milzbrandimmunität. I. Die milzbrandfeindlichen Eigenschaften des Kaninchen- und Hundeserums. *Ebenda*. 1902—1903. Abt. I. Orig. Bd. XXXIII. Nr. 5. S. 343—353.

3. Derselbe, II. Mitteilung: Der Sitz der Komplemente im Kaninchenorganismus. *Ebenda*. Nr. 8. S. 610—612.

4. Petterson, Über die natürliche Milzbrandimmunität des Hundes und des Huhnes. *Ebenda*. 1902—1903. Abt. I. Bd. XXXIII. Nr. 8. S. 613—626.

5. Bail und Petterson, III. Mitteilung: Untersuchung der Ergänzungsfähigkeit verschiedener Serumarten durch Kaninchenserum. *Ebenda*. Nr. 10. S. 756—759.

6. Dieselben, IV. Mitteilung: Die Ergänzungsfähigkeit verschiedener Serumarten durch Leukozyten und Organzellen des Kaninchens. *Ebenda*. S. 759—762.

7. Dieselben, V. Mitteilung: Das Verhalten des Pferde- und Rattenserums gegen Milzbrandbazillen. *Ebenda*. 1903. Bd. XXXIV. Nr. 2. S. 167.

8. Dieselben, VI. Mitteilung: Die Menge des Immunkörpers im normalen Serum verschiedener Tiere. *Ebenda*. S. 168—170.

9. Bail, Oskar, VII. Mitteilung: Versuch einer Erklärung der Milzbrandempfindlichkeit des Kaninchens. *Ebenda*. Nr. 5. S. 445—452.

10. Derselbe, VII. Mitteilung (Fortsetzung und Schluß). *Ebenda*. Nr. 6. S. 540—550.

11. Derselbe, VIII. Mitteilung: Versuche zu einer Erklärung der natürlichen Immunität des Huhnes. *Ebenda*. 1904. Bd. XXXV. Nr. 1. S. 102—108.

12. Derselbe, VIII. Mitteilung (Fortsetzung und Schluß). *Ebenda*. Nr. 2. S. 247—259.

13. Petterson, IX. Mitteilung: Über die künstliche Milzbrandimmunität des Hundes. *Ebenda*. 1904. Bd. XXXVI. Nr. 1. S. 71—83.

14. Bail, X. Mitteilung: Die künstliche Immunität des Kaninchens. *Ebenda*. Nr. 2. S. 266—272.

15. Derselbe, X. Mitteilung (Fortsetzung u. Schluß). *Ebenda.* Nr. 3. S. 397 bis 406.

16. Derselbe, XI. Mitteilung: Erster Bericht über Milzbrandschutzimpfungen an Schafen. *Ebenda.* Bd. XXXVII. Nr. 2. S. 270—280.

II. Über Tuberkulose.

I. Bail, Überempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1904. Nr. 30.

II. Derselbe, Über Giftwirkung von Tuberkelbazillen beim Meerschweinchen. *Ebenda.* 1905. Nr. 46.

III. Typhus- und Cholerastudien.

Hauptarbeit mit Auseinandersetzung der Aggressintheorie.

III. Bail, Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität. *Archiv für Hygiene.* 1905. Bd. LII. S. 272—377.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I.)

Die Kurven von Tafel I stellen graphisch das Ergebnis der Versuche von Tabelle IV und V dar: Fig. I entspricht Tabelle IV, Fig. II der Tabelle V. In je eine Kurve sind die Fälle, denen das Bakterium gemeinsam ist, zusammengefaßt. Zu äußerst links stehen die Kontrollen, dann folgen die Tiere, die außer dem Bakterium Streptokokkenaggressin erhielten, dann die Tiere mit Bakterium + Typhusaggressin, dann die mit Bakterium + Choleraaggressin. Da die erste Kurve den Streptokokken-, die zweite den Typhus-, die dritte den Cholerafällen entspricht, so stehen die Fälle mit spezifischer Aggressinwirkung in der ersten Kurve gleich nach den Kontrollen, in der zweiten in der Mitte der Aggressinfälle, in der dritten zu äußerst rechts.

Soweit das Kurvenfeld den Kontrollen angehört, ist es frei; im Bereich der Aggressintiere ist es schraffiert, doppelt für die Fälle mit spezifischer Aggressinwirkung.

Für jedes Tier ist die Dauer des Überlebens durch eine Ordinate angedeutet; durch Verbindung der Endpunkte dieser Ordinaten kommt die Hauptkurve (rote kontinuierliche Linie) zustande.

Einzelne Tiere zeigten, wie im Text genauer besprochen, ein offenbar abnormes Verhalten, indem sie früher oder später, als zu erwarten war, starben. Für diese Tiere ist die wahrscheinliche Korrektur (aus dem Gesamtergebnis abgeleitet) in Gestalt einer zweiten, gebrochenen roten Linie angebracht.

Über der roten Kurve der Aggressintiere läuft eine zweite, grüne; sie ist die Wiederholung der Kurve der Kontrollen, die dieselbe Bakteriendosis erhielten wie die Tiere mit Aggressin; die grüne Kurve ist teils kontinuierlich, teils unterbrochen, ganz entsprechend der roten Kurve im Bereiche der Kontrollen; sie soll die Beurteilung der Aggressinwirkung erleichtern.

Die dritte Gruppe von Kurven (Fig. III) gibt über die Menge der Bakterien und der polynukleären Leukozyten, sowie den Grad der Phagozytose Aufschluß, der in den Tieren des Versuches von Tabelle V nach dem Tode getroffen wurde. Für jedes Tier ist eine Ordinate eingetragen, ganz wie auf Fig. I und II, und auf ihr Strecken abgemessen, die der Menge der Bakterien usw. proportional sind (sie entsprechen der Zahl der Kreuze in Tabelle Vb). Die Endpunkte der Strecken gleicher Bedeutung sind zu Kurven verbunden. Unter den Kurven ist an jeder Ordinate die Art der Injektion, insbesondere die Menge der Bakterien, darüber die Lebensdauer angegeben als die Hauptfaktoren, von denen die Bakterienmenge usw. abhängig ist.

I.

Spezifische und nicht spezifische Wirkung vermittelnder Aggressine
Dauer des Überlebens in Stunden.

II.

Spezifische und nicht spezifische Wirkung verschiedener Aggressine
Dauer des Überlebens in Stunden.

III.

Kurve: Zahl der Fokalien.
Kurve: Zahl der polymuskulären Leukozyten.
Kurve: Grad der Phagogenese.