No. 3.

Donnerstag, den 17. Januar 1907.

33. Jahrgang.

Aus dem Kaiserlich Ottomanischen Lehrkrankenhaus
Gülhane in Konstantinopel.

Ein bakterielles Fett als immunisierende Substanz bei der Lepra, seine theoretische Bedeutung und seine praktische Verwendung.

Von Prof. Dr. Deycke Pascha und Oberarzt Reschad Bey.

In unserer gemeinschaftlichen Arbeit¹⁾ haben wir eine interessante Beobachtung erwähnt und beschrieben, welche für uns zum Ausgangspunkt mehr als zweijähriger sehr eingehender Forschungen über das Problem der Leprabehandlung geworden ist. Diese Beobachtung bestand kurz in folgendem: Eine von uns aus einem schweren Leprafall rein gezüchtete Streptothrixart²⁾ bewirkte, lebend diesem und anderen Leprakranken eingespritzt, eine weitgehende Besserung und Rückbildung lepröser Symptome, wobei sich bakterioskopisch und histologisch ein vernichtender Einfluß auf die Lepraerreger nicht verkennen ließ.

So unerklärlich uns die damals erhobenen Befunde anfänglich erschienen, so wenig ließ sich an ihrer Tatsächlichkeit rütteln: klinisch wie mikroskopisch handelte es sich um eindeutige und sinnfällige Bilder.

Zwei Fragen erhoben sich im unmittelbaren Anschluß an unsere ersten merkwürdigen Beobachtungen. Erstens die theoretische Frage nach ihrer Erklärung, zweitens die praktische nach ihrer Nutzbarmachung zum Zwecke einer aussichtsreichen Leprabehandlung. Denn was zunächst den zweiten Punkt anlangt, so war ja von vornherein klar, daß die Einspritzung lebenden Kulturmaterials keine praktisch verwendbare therapeutische Behandlungsmethode darstellte, und wir sahen auch bald bei der Fortsetzung dieser Injektionen nicht nur die Grenzen, sondern auch die sonstigen Schattenseiten eines derartigen Verfahrens deutlich vor Augen. Wenn aber auf Grund dieser erweiterten Erfahrungen lebendes Kulturmaterial ungeeignet erschien, so konnte nur die Beantwortung der ersten Frage, d. h. die Lösung des theoretischen Problems Fingerzeige für ein rationelles praktisches Handeln geben. In den so gewiesenen Richtungen mußte sich also unser weiteres Arbeiten bewegen; freilich unsere ersten mehr tastenden Versuche waren rein empirischer Art, im wesentlichen lehnten wir uns an Bekanntes an und

modifizierten es in der vielfältigsten Weise. Es würde hier zu weit führen, allen unseren Gedankengängen nachzufolgen; meist waren es Irrwege, die allerdings für uns und die Erkennung der Wahrheit von großem, wenn auch nur negativem Werte waren, das allgemeine Interesse aber kaum erwecken dürften. Wir heben deshalb nur das prinzipiell Wichtige hervor.

Da das Ausgangsmaterial in lebenden Bouillonkulturen bestand, so konnten die nach Injektionen beobachteten Rückbildungsprozesse ebensogut an die Kulturmasse, d. h. an die Bakterienleiber wie an die Kulturflüssigkeit, die Bouillon, gebunden sein. Wir haben zuerst die letztere Substanz ausprobiert und mit Kulturfiltraten in den mannigfachsten Variationen gearbeitet. Neben schönen Resultaten erlebten wir völlige Mißerfolge und nach langwierigen Versuchen mußten wir bei der Inkonzanz der Präparate und der scheinbaren Regellosigkeit ihrer Wirkungen das sonst technisch sehr handliche und einfache Verfahren wieder aufgeben. Die Erfahrung, daß Erhitzen der Bouillon ihre Wirksamkeit kaum, Filtrieren aber durch keimdichte Filterkerzen stets zu beeinträchtigen schien, führte uns auf die eigentliche Kulturmasse wieder zurück.

Wir müssen es uns hier versagen, auf die zahlreichen interessanten klinischen Einzelheiten des näheren einzugehen, es genügt zu bemerken, daß im wesentlichen fünferlei verschiedene Wirkungen zur Beobachtung kamen: 1. stürmische Allgemeinreaktionen mit bisweilen tagelang dauerndem, hohem Fieber und starker elektiver Schwellung des leprösen Gewebes, der die Rückbildung auf dem Fuße folgte. 2. Allgemeinerscheinungen ohne nennenswerte Beeinflussung der leprösen Partien. 3. Rückbildung der Leprome, häufig mit puriformer oder wirklich eitriger Einschmelzung verbunden, ohne allgemeine Reaktionen, wie Fieber etc., im Gegenteil meist auffallend günstige Beeinflussung etwa bestehender Allgemeinsymptome; 4. mehr oder minder starke lokale, d. h. an den Injektionsstellen sich entwickelnde Reaktionen, die sich bis zur intensiven Absceßbildung (selbstverständlich bei ausgeschlossener Sekundärinfektion) steigern konnten; in diesem Falle blieb eine günstige Einwirkung durchgehend aus; 5. völlig negativer Einfluß, abgesehen von den fast stets vorhandenen, meist geringfügigen, am Ort der Einspritzung entstehenden, passageren Indurationen.

Also auch hier zunächst ein verwirrendes Bild, das schwer zu deuten war. Geduldige und ausdauernde Beobachtungen ließen aber doch allmählich eine gewisse, wenn auch ver-

¹⁾ Deycke Pascha und Reschad Bey: Neue Gesichtspunkte in der Leprafrage. Diese Wochenschrift 1905, No. 13-14.

²⁾ Wir nennen sie nach ihrem Fundort: Streptothrix leproides.

schleierte Gesetzmäßigkeit erkennen. Es zeigte sich nämlich, daß die unter 3. beschriebenen optimalen Injektionsergebnisse sich eng an ein ganz bestimmtes Entwicklungsstadium unseres Mikroorganismus anschlossen, und zwar waren es die bereits in unserer ersten Arbeit von uns geschilderten und als typisch bezeichneten isolierten Pilzdrusen, welche aber nur unter ganz bestimmten Bedingungen in bezug auf die Zusammensetzung des Nährbodens, dessen Reaktion sowie die umgebende Temperatur auftraten. Und auch unter diesem typischen Kulturmaterial waren es lediglich die relativ jungen, fünf bis acht Tage alten Formen, welche uns günstige Resultate lieferten. Woran konnte das liegen? Man könnte a priori die Vorstellung haben, daß es sich vielleicht um unbekannte chemische Substanzen oder Fermente handelte, die gerade in dieser Epoche der Entwicklung von den Streptothricheen produziert wurden. Dagegen sprach aber mit Entschiedenheit die Tatsache, daß die Filtrate gerade dieser typischen Kulturen auch in großen Dosen völlig indifferent waren, d. h. den leprösen Menschen weder im guten noch im schlechten Sinne beeinflussen. Daraus ging hervor, daß wir vor die Aufgabe gestellt waren, die typische Kulturmasse in ihre chemischen Komponenten zu zerlegen und die einzelnen Bestandteile auf ihre Wertigkeit am Menschenkörper zu prüfen. Diese Aufgabe schien uns zuerst fast unüberwindliche Schwierigkeiten zu bieten, zumal angesichts der Tatsache, daß die typischen Pilzdrusen in ihrer Entwicklung, wie schon bemerkt, äußerst kapriziös waren und im gutentwickelten Zustande an Material so geringe Quantitäten lieferten, daß an eine chemische Verarbeitung nicht zu denken war. Es galt also in erster Linie, einen Nährboden zu finden, auf dem die Streptothricheen mit möglichster Ueppigkeit gediehen, und zwar in der Weise, daß in qualitativ chemischer Beziehung keine wesentliche Verschiedenheit von dem sogenannten typischen Kulturmaterial bestehen konnte, mit anderen Worten, wir mußten gleichzeitig oder vorher die Frage beantworten, was es mit der Besonderheit der typischen Kulturen auf sich hatte. Dieser Punkt war nun glücklicherweise unschwer zu entscheiden: morphologisch bestehen die drusigen Gebilde überwiegend aus echten verzweigten Streptothrixfäden, die der Ziehlschen Färbung gegenüber sich als völlig säurefest erwiesen, während in älteren oder atypisch gewachsenen Kulturen die Fäden wenig oder garnicht farbebeständig sind und die Säurefestigkeit sich je nach Alter der Kulturen mehr und mehr auf bacilläre Fragmente und konidienartige Formen beschränkt. Chemisch konnte diese vielfältig wiederholte, übrigens bereits in unserer ersten Arbeit beschriebene Beobachtung nur in dem Sinne gedeutet werden, daß die typische Kulturmasse relativ, d. h. verglichen mit atypischen Kulturen, ungemün reich an säurefester Substanz war, und, da wir von den Tuberkelbacillen her wissen, daß das tinktorielle Verhalten der sogenannten säurefesten Bakterien an das Vorhandensein fettartiger Substanzen geknüpft ist, so mußte eben die chemische Besonderheit auf dem überreichen Gehalt an Fettsubstanz beruhen. Der von uns gesuchte Nährboden mußte demgemäß so beschaffen sein, daß er einen sehr üppigen und durchaus säurebeständigen, mit möglichst viel fädigen Gebilden ausgestatteten Kulturrasen lieferte, und diese Bedingungen hat uns bis jetzt am besten die Milch erfüllt, und zwar die nicht entrahmte Fettmilch.

Wir empfehlen für die Beschickung der Kulturen folgendes Vorgehen: Gute Fettmilch wird in Erlenmeierkölbchen im Autoklaven nicht gar zu ausgiebig oder zu lange sterilisiert, so zwar, daß nach dem Erkalten auf der nicht etwa gebräunten Milch eine deutliche Sahneschicht, keine Haut, schwimmt. Auf die Oberfläche, also in die Sahneschicht, impft man mit nicht zu geringen Mengen Kulturmaterials und hält die Kölbchen dann am besten bei einer Temperatur von etwa 30° C. In etwa 14 Tagen bildet sich unter diesen Bedingungen auf der Oberfläche der Kolben eine dicke, massige Kulturmembran von prächtiger Orangefarbe, die man leicht in toto abheben kann und die mikroskopisch aus einem verschlungenen Filzwerk echt säurefester Fäden und bacillärer Fragmente besteht. Auf diese Weise gelingt es leicht, sehr beträchtliche Mengen Kulturmaterials zu sammeln, das allerdings für die spätere Verarbeitung den Nachteil hat, daß ihm Bestandteile der Milch, vorwiegend Butter, aber auch Kasein, in nicht unbedeutender Quantität anhaften.

Unterdessen hatten sich bei andauernder intensiver Beschäftigung mit dem Lepraproblem in klinischer, bakteriologischer und histologischer Beziehung unsere Vorstellungen immer mehr in dem Sinne verdichtet, daß einmal die Lepraerreger ihren Parasitismus hauptsächlich und in erster Linie der sie imprägnierenden Fettsubstanz verdanken und daß andererseits auch die durch unsere Injektionen bewirkten Rückbildungsvorgänge am leprakranken Menschen in irgend einer Weise mit derselben Substanz in ursächlichem Zusammenhang stehen mußten. Zwei Dinge waren es vor allem, die uns immer wieder derartige Anschauungen nahelegten; erstens konnten wir fast tagtäglich konstatieren, daß Heilungsprozesse am leprösen Gewebe stets Hand in Hand gingen mit Veränderungen im tinktoriellen Verhalten der Leprabacillen im Sinne der Entfärbung, d. h. ins chemische übersetzt, im Sinne der Entfettung. Einen weiteren Anhaltspunkt gewährten uns histologische Untersuchungen, die der eine von uns (Deycke) in Gemeinschaft mit dem Prosektor des Hospitals, Dr. Hamdi Bey, gemacht hat.

Mit Hilfe einer von Hamdi Bey angegebenen, sehr zweckmäßig modifizierten Hämatoxylin-Fuchsinfärbung gelang es, sehr klare und präzise mikroskopische Bilder von Lepraorganen zu erhalten, in denen die Zellkerne dunkelblau gefärbt erschienen, das Protoplasma in hellgrau blauem Farbenton mit scharfen Konturen deutlich hervortrat und die sehr distinkt, leuchtendrot gefärbten Leprabacillen sich leicht und einwandfrei in bezug auf ihre Lagerung und Anordnung beurteilen ließen. Zumal an Schnitten von der Milz und von Lymphdrüsen zeigte sich da, daß nicht selten Zellen vorkamen, deren Protoplasma deutlich rosarot gefärbt war.

Vielfach zeigte das Protoplasma dieser sehr großen Zellen einen vakuolär schaumigen Bau: die Vakuolen waren dann ungefärbt, dagegen die protoplasmatischen Scheidewände rot tingiert, und da und dort verstreut liegende ganz vereinzelter Bacillen, resp. Bacillenbröckel sowie die positive Osmiumreaktion ließen keinen Zweifel darüber bestehen, daß hier die farbebeständige Fettsubstanz aus den ursprünglich im Innern der Vakuolen gelegenen Bakterienkolonien ausgelaugt und in das Zellprotoplasma übergetreten war.

Je öfter an der Hand der Hamdischen Färbung Schnitte lepröser Organe durchmustert wurden, desto mehr verstärkte sich der Eindruck, daß überall da, wo in einer Leprazelle aus irgend einem Grunde der geschilderte Auslaugungsprozeß begonnen hatte, daß da sehr schnell mit allen Bacillen aufgeräumt wurde, während vielleicht in ganz benachbarten Leprazellen sich sehr wohlgeformte Bacillenkolonien als scheinbar unangreifbare Fremdkörper erhalten hatten.

Alle diese Eindrücke reiften den Entschluß in uns, zuvörderst die Isolierung und das Studium des Fettkörpers in den Massenkulturen unserer Streptothricheen in Angriff zu nehmen.

Die seit $\frac{1}{4}$ Jahren betriebenen Versuche ergaben insofern sehr bald ein positives Resultat, als es ohne weiteres gelang, die gewaschene und getrocknete Kulturmasse im Soxhletschen Apparat mit Aether völlig zu erschöpfen, so zwar, daß nach allerdings tagelang fortgesetzter Extraktion die völlig entfetteten Bakterien im nach Ziehl gefärbten Präparat in der blauen Kontrastfarbe erschienen. Der Aetherextrakt erwies sich nach dem Verdunsten des Aethers als eine salbenartige Fettmasse von intensiv roter Farbe, die ja freilich das bakterielle Fett in toto enthalten mußte, aber außerdem in sehr großen, wenn nicht überwiegenden Mengen Milchfett enthielt; endlich schloß die Masse noch den orangefarbenen Farbstoff der Streptothricheen ein, sowie andere wichtige Verunreinigungen, von denen später die Rede sein wird. Da es nicht gelang, aus dem Gemisch das eigentliche Bakterienfett rein darzustellen, so blieb uns nichts anderes übrig, als die unreine Substanz, so wie sie gewonnen war, zu Injektionen zu verwenden. Als Lösungsmittel wählten wir steriles Olivenöl, mit dem sich die Masse in jedem Verhältnis gut mischte.

Das Ergebnis dieser Einspritzungen war nun abermals ein sehr verwirrendes: bei stärkerer Konzentration störten vor allem die starken entzündlichen Erscheinungen an der Injektionsstelle, die eventuell zu nicht unerheblichen, kulturell aber völlig aseptischen Abszedierungen führten und, wie man sich aus dem Abfließen des Oels leicht überzeugen konnte, die Resorption des Injektionsmaterials mehr oder minder völlig hinderten. Bei schwächeren Konzentrationen traten neben eklatanten Erfolgen scheinbar ganz unregelmäßig die früheren allgemeinen Reaktionen (Fieber, Krankheitsgefühl) auf. End-

lich in starker Verdünnung war das Mittel freilich unschädlich, aber ein günstiger Einfluß ließ lange auf sich warten, immerhin haben wir in einer Verdünnung von 1:1000 ein Mittel gefunden, das bei monatelangem Gebrauch etwa alle vier bis fünf Tage zu je 1 ccm injiziert, mit ziemlicher Sicherheit lepröse Rezidive zu verhindern, also wenigstens den Krankheitsprozeß zum Stillstand zu bringen imstande war.

Um nun weiter zu kommen, mußten wir uns entschließen, die ursprünglichen Kulturmassen in fraktionierter Weise zu extrahieren, und zwar wurden die erhaltenen Fraktionen solange verworfen, als sie noch durch Milchl fett verunreinigt erschienen. Als guter Indikator diente uns da die durch das bakterielle Pigment bedingte orangerote Färbung der Extrakte. Sobald nämlich die rote Farbe völlig verschwunden und das Extrakt farblos oder höchstens blaßgelblich gefärbt erschien, konnten wir sicher sein, nur noch reine Bakterienfette zu extrahieren. Freilich war die Ausbeute im Vergleich zur ursprünglichen Menge eine verschwindend geringe, aber immerhin genügend, um aufklärende Versuche damit anzustellen. Das nach dem Verjagen des Aethers zurückbleibende Fett war ein fester, wachsartiger Körper von gelblicher Farbe und angenehmem, aromatischem Geruch. In Olivenöl gelöst und Leprakranken eingespritzt, zeigte diese Substanz bedeutende Wirksamkeit ohne Allgemeinreaktionen, und es war mit einem Schlage klar, daß in dem Bakterienfett oder einem seiner Bestandteile das lange gesuchte aktive Prinzip enthalten sein mußte.

Wir glaubten bereits am Ziele angelangt zu sein, wurden aber bald eines besseren belehrt. Auf der einen Seite beobachteten wir bei den Einspritzungen, wenn auch in bezug auf In- und Extensität beschränkte lokale Reaktionserscheinungen, die auf Schädigung des Gewebes schließen ließen. Andererseits zeigten sich merkwürdigerweise die verschiedenen Aetherfraktionen keineswegs gleichwertig, und zumal bei verschiedenen Ernten wurden ganz verschieden wirksame Produkte isoliert. Alles dies konnte nur in dem Sinne gedeutet werden, daß nicht das gesamte Bakterienfett, sondern nur ein bestimmter Anteil desselben für die klinischen Wirkungen am leprakranken Menschen verantwortlich zu machen war. In den folgenden Monaten haben wir nun nach dieser Teilschubstanz gesucht. Schuld an unseren langsamen Fortschritten war neben der äußerst mühsamen Technik vor allem unsere anfängliche Unkenntnis über die Chemie der Fette und Wachsarten. Der erste Fehler, den wir begingen, war der, daß wir das mit den letzten Fraktionen unseres Aetherextraktes gewonnene Fett bereits für einen einheitlichen Körper hielten, während es in Wirklichkeit ein Gemenge der verschiedensten Fettschubstanzen ist. Ein weiterer Irrtum, der uns lange verfolgt hat, dem wir aber die endgültige Entdeckung der spezifischen Substanz verdanken, war die Annahme, daß es sich nicht um ein eigentliches Fett, sondern um ein echtes Wachs, d. h. um eine Verbindung zwischen einer Fettsäure und einem sogenannten hochmolekularen Alkohol handelt. Es genügt, festzustellen, daß es uns auf unseren Kreuz- und Querzügen endlich gelungen ist, die aktive Substanz chemisch rein zu isolieren, ihre chemische Natur festzustellen, sowie Methoden ausfindig zu machen, welche ihre Herstellung aus unseren oben geschilderten Milchkulturen in genügend reichlicher Menge und ohne wesentliche Verluste ermöglichen. Diesen Punkten, also insbesondere der jetzigen von uns angewandten Technik und Methodik seien die folgenden Zeilen gewidmet.

Die Art der Züchtung unserer Streptothrixkulturen ist durchaus dieselbe geblieben. Die gut entwickelten, also durchschnittlich 14 Tage alten Kulturen werden in einem großen, mehrere Liter fassenden Trichter, über mehrgeschichteter reiner Gaze abgegossen und die so gesammelten Kulturmembranen in ausgiebigster Weise mit fließendem Wasser gespült, so lange, bis das Spülwasser vollkommen klar und milchfrei abläuft, dann wird noch mit vielen Litern destillierten Wassers weitergewaschen, das überschüssige Wasser nach Möglichkeit abgepreßt, auf einer Wage das annähernde Gewicht der feuchten Kulturmasse festgestellt und diese in einen großen Porzellanmörser gebracht. Hier wird zur Aufschließung des Kaseins auf je 10 g des Materials 1 ccm Ammoniak zugefügt und das Ganze so lange verrieben, bis aus den Membranen ein gleichmäßiger Brei ohne gröbere Klumpen geworden ist. Dieser Brei wird in einem großen verschließbaren Kolben oder in einem Scheidetrichter längere Zeit mit sogenannter Adamscher¹⁾ Lösung

durchgeschüttelt. Dabei geht der größte Teil des Milchl fettes in Lösung und es wird außerdem ein großer Teil des orangefarbenen Bakterienpigments extrahiert. Man läßt absetzen, dekantiert, preßt die nunmehr nur noch gelbgefärbte, aber im mikroskopischen Präparat noch völlig säurebeständige Bakterienmasse ab, breitet sie in möglichst dünner Schicht auf flachem Teller oder auf einer Glasplatte aus und trocknet im Vacuum bei 40–50° C. Nach vollständiger Trocknung wird die spröde, aber immer noch fettig sich anfühlende Masse in der Reibschale verrieben und in gute, mit Wattepfropfen verschlossene Extraktionshülsen (Schleicher und Schüll) gefüllt. Es wird nun tagelang im Soxhletischen Apparat mit Aether extrahiert, so zwar, daß nach gewissen Zeiträumen die Extraktion unterbrochen, der bakterielle Inhalt der Hülsen in einen Mörser entleert und ausgiebig verrieben wird. Diese Prozedur wird so oft wiederholt, bis die Bakterienmasse im mikroskopischen Bilde bei mehrfachen Untersuchungen sich als vollkommen fettfrei, d. h. nicht mehr säurebeständig erweist. Die verschiedenen, auf diese Weise erhaltenen Aetherextraktfraktionen, von denen die ersten infolge noch vorhandenen Pigmentes rötlich gefärbt erscheinen und auch noch mäßige Mengen Butter enthalten, werden vereinigt und klar abfiltriert. Das Filtrat wird im Wasserbade vom Aether befreit, das übriggeliebende Fettgemisch mit reichlichen Mengen reinen Alkohols, je nach Menge ein Liter oder mehr, übergossen, bis zur vollständigen klaren Lösung auf dem Wasserbade erwärmt und zum Erkalten beiseite gestellt. Aus der gelben, alkoholischen Lösung scheidet sich so in ein bis zwei Tagen ein ziemlich voluminöser, dickflockiger Niederschlag ab. Dieser wird durch ein gutes, nicht zu großes Faltenfilter abfiltriert, der Filtrerrückstand so lange mit Alkohol gewaschen, bis letzterer vollkommen ungefärbt abläuft und ersterer rein weiß erscheint. Nach dem Abtropfen des zum Waschen benutzten Alkohols wird der Filter mehrfach mit reinem Aether vollgegossen, der den gesamten Rückstand allmählich löst. Die Aetherauszüge werden in einer Porzellanschale verdampft, und man erhält nun eine sehr schnell erstarrende, feste, weiße, paraffinartige Substanz von eigentümlich obstartigem Geruch. Will man nun ganz sicher sein, daß auch die letzten Spuren von Verunreinigungen durch anders geartete Fettkörper entfernt werden, so empfiehlt es sich, die Substanz mit nicht zu starker (2–3%iger) wässriger Kali- oder Natronlauge einige Zeit auf dem Wasserbade zu erhitzen: dadurch wird die Substanz selber nicht angegriffen, dagegen werden etwa vorhandene fremde Fettarten oder Fettsäuren verseift und können dann leicht durch Waschen mit Wasser und Alkohol eliminiert werden. Oder aber man löst die Substanz noch einmal in heißem Alkohol, läßt abermals in der Kälte ausfallen, filtriert, wäscht etc. kurzum verfährt wie oben.

Wir waren geneigt, auch diese reine Substanz zunächst als eine Wachsart anzusprechen zu müssen, und wurden dazu um so mehr verführt, als Aussehen, Farbe, Konsistenz reinem weißen Honigwachs zum Verwechseln ähnlich sind. Es stellte sich aber sehr bald heraus, daß wir es im chemischen Sinne mit einem echten Fette, d. h. mit einem Ester des Glycerins zu tun hatten.

Denn das reine Fett gab nicht nur als ganzes deutliche positive Akrolein- sowie Aldehydreaktion, sondern auch beim Verseifungsprozeß konnte in der abfiltrierten und eingedampften Lauge mühelos Glycerin nachgewiesen werden. Bestätigt wird ferner unsere Auffassung, daß es sich um einen einheitlichen chemischen Körper, eine Verbindung des Glycerins mit einer hochmolekularen Fettsäure, nicht etwa um ein Gemenge verschiedener Fettarten oder Fettsäuren handelt, durch die Analyse der bei der Verseifung entstehenden Produkte. Wenn man unser Fett in der üblichen Weise mit alkoholischer Kalilauge oder vielleicht noch besser nach der Methode von Duclaux¹⁾ (in äther-alkoholischer Lösung) vollständig verseift, die wässrige Seifenlösung mit Salzsäure im Ueberschuß zerlegt und filtriert, so findet sich im Filtrate außer Glycerin lediglich Chlorkalium, auf dem Filter die ausgeschiedene Fettsäure, die durch Alkohol restlos in Lösung geht und nach dem Verdunsten des Alkohols ebenfalls als ein weißer, wachsartiger Körper imponiert, der aber den charakteristischen Geruch des Gesamtfettes verloren hat. Diese Fettsäure läßt sich in der Wärme mit kohlensauren oder phosphorsauren Alkalien zu Alkaliseifen verbinden, die in der Kälte in schönen nadel- oder büschelförmigen Kristallen ausfallen und deren mikroskopische Betrachtung über die chemische Reinheit des Präparates keinen Zweifel walten läßt. Besonders hervorheben möchten wir noch, daß in keinem Stadium der Verseifung ein sogenannter unverseifbarer Anteil, also ein hochmolekularer Alkohol, wie er den echten Wachsarten zukommt, gefunden werden konnte.

Aether werden mit 100 ccm ammoniakalischen Alkohols gemischt, der seinerseits die folgende Zusammensetzung hat: Alkohol (90%) 834; Ammoniak (0,92 Dichte) 30; destilliertes Wasser q. s. ad 1000.

1) Duclaux, Traité de microbiologie tome 4, p. 681.

¹⁾ Die Adamsche Lösung wird nach Denigès: Précis de chimie analytique p. 779 folgendermaßen hergestellt: 110 ccm

Dieser chemisch wohldefinierte kristallisierbare Fettkörper, den wir seines festen dichten Gefüges wegen kurz „Nastin“¹⁾ nennen wollen, ist es nun zweifellos, welcher den damit imprägnierten Bakterien eine ungemeine Resistenz gegen äußere, zumal chemische Einflüsse verleihen muß. Ganz abgesehen von seiner Unlöslichkeit in wässrigen Medien, seiner Unangreifbarkeit durch nicht zu starke Alkalien und Säuren, kurzum seiner sehr geringen chemischen Reagierfähigkeit, ist in dieser Beziehung ein Färbeversuch mit der Ziehlschen Flüssigkeit äußerst lehrreich: Das auf den ersten Blick recht überraschende Resultat ist nämlich stets negativ, auch nicht eine Spur von Farbstoff vermag in diese Fettsubstanz einzudringen, selbst dann nicht, wenn man tagelang im Brütöfen in konzentrierten Lösungen färbt. Diese paradoxe Tatsache scheint im Widerspruch mit der allgemeinen Annahme zu stehen, nach der die Säurebeständigkeit gewisser Bakterien auf der Anwesenheit von Fettsubstanz beruht. Aber wie gesagt nur scheinbar; man erinnere sich, daß die Bakterienfette eben keine einheitlichen chemischen Individuen, sondern Gemenge verschiedenster Fettkörper sind. Eigenst zu dem Zwecke angestellte Untersuchungen haben uns nun darüber aufgeklärt, daß jedenfalls die Hauptträger der sogenannten Säurefestigkeit die in jedem Bakterienfett (vgl. Tuberkelbacillen) vorhandenen freien Fettsäuren sind, daß aber jedes Fett durch Beimengung von Fettsäure die gleiche färberische Qualität annimmt. Was das Nastin z. B. anbetrifft, so ist die darin enthaltene hochmolekulare Fettsäure (Nastinsäure) exquisit farbebeständig, und ferner wird das Nastin durch Zusammenschmelzen mit auch nur geringen Mengen irgend beliebiger freier Fettsäuren zu einem typisch säurefesten Fett gemacht. Insofern bestehen also in Wirklichkeit die allgemeine Annahme sowie auch insbesondere unsere obigen Ausführungen bezüglich des Zusammenhangs von Entfärbung und Entfettung durchaus zu Recht.

Wir müssen uns nunmehr für kurze Zeit auf klinisch-experimentelles Gebiet begeben, obwohl an diesem Orte unmöglich auf Details eingegangen werden kann. Wir beschränken uns auf die allgemeinen Gesichtspunkte. Nach den ersten Einspritzungen mit der reinen Fettsubstanz, dem Nastin, war es uns klar, daß wir jetzt definitiv das lange gesuchte aktive Agens in Händen hatten. Auch die scheinbare Regellosigkeit der wechselvollen Erscheinungen, welche wir bei den Injektionen mit lebendem Kulturmateriale, sowie bei der Anwendung unreiner chemischer Substanzen beobachtet hatten, waren mit einem Schlage aufgeklärt. Es war nunmehr verständlich, warum nur die typischen Kulturen sich wirksam erwiesen: weil sie reich an Nastin waren, warum die Bouillonfiltrate gerade dieser Kulturen keine Wirkung ausübten: weil eben aus den intakten Bakterienleibern kein Nastin in die Nährflüssigkeit überging, warum ferner Filtrate atypischer Kulturen des öfteren gute Wirkungen entfalteten, weil gewisse Nastinmengen aus den ausgelaugten fädigen Gebilden der Streptothricheen in die Bouillon, wenn auch nicht in Lösung so doch wohl in suspendiertem Zustande, übergetreten waren etc.

Nur zwei Reihen von Beobachtungen, die wir bei den Injektionen der lebenden Kulturen sowie der unreinen Extraktionsmasse beobachtet hatten, harren noch der Erklärung: das sind die lokalen, an der Injektionsstelle platzgreifenden Entzündungserscheinungen, sowie die Allgemeinreaktionen. Erstere beruhen, wie wir das einwandfrei aufklären konnten, auf zwei Eventualitäten: einmal können sie bedingt sein durch das reichliche Vorhandensein gewebsschädigender Fettsäuren, andererseits aber finden sie ihre Erklärung durch Elemente der Kultur. Während nämlich die typischen schlanken, fädigen Gebilde der Streptothrix leproides relativ leicht vom Körper aufgelöst werden, so erweisen sich andere Formationen der Kulturen, kurze bacilläre Fragmente, zumal aber die sogenannten Konidien als äußerst widerstandsfähig, und der Organismus reagiert auf sie wie auf jeden nicht indifferenten Fremdkörper mit lokaler, überwiegend polynukleärer Leukocytose und schließlich aseptischer Abszeßbildung. Es stellte sich nun bald heraus, daß unsere bei der anfänglichen Technik einfach durch Aetherextraktion gewonnene, unreine Fettmasse in nicht ganz unerheblicher Menge gerade diese Teile der Kultur in unver-

ändertem Zustand enthielt: sie hatten wegen ihrer relativen Kleinheit gleich bei Beginn der Extraktion die Wand der Extraktionshülse passiert. Seitdem haben wir sehr sorgfältig auf derartige Verunreinigungen geachtet und sind bei unserer jetzigen Technik sicher, sie absolut zu vermeiden.

Besonders wichtig, zumal für die Theorie der ganzen Erscheinungen, sind unsere Untersuchungen über die Ursachen der Allgemeinreaktionen. Es kann nämlich keinem Zweifel unterliegen, daß das Fieber sowie sonstige im Anschluß an Injektionen entstehende Allgemeinsymptome verursacht werden durch die Eiweißkörper der Bacillenleiber. Als wir den Weg betreten, durch chemische Zerlegung unserer Streptothrixkulturen die aktive Substanz aufzuspiiren, haben wir trotz unserer Ueberzeugung von der spezifischen Bedeutung der Fettkörper die zweite große Gruppe chemischer Bestandteile des Bakterienleibes, die Proteine, keineswegs außer acht gelassen. Untersuchungsmateriale stand uns in dem mit Aether erschöpften Inhalt der Extraktionshüllen im Ueberfluß zur Verfügung, und durch ausgiebiges Waschen mit verdünnter Ammoniaklösung und darauffolgender Wasserspülung konnten wir Verunreinigungen, wie das Kasein der Milch, leicht beseitigen und erhielten dann getrocknet und fein zerrieben ein weißes Pulver, das mikroskopisch noch aus geformten Bakterien, resp. Bakterienbröckeln bestand und sich, nach Ziehl gefärbt, intensiv blau tingierte. Diese Substanz wurde, entweder in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt oder durch verdünnte Natronlauge in Lösung gebracht, in steigender Dosis den Leprakranken injiziert. Ausnahmslos wurden Fiebersteigerungen, subjektives Krankheitsgefühl und rheumatoide Schmerzen in Gelenken, den Gliedern etc. beobachtet, in ganz analoger Weise, wie das bei gewissen früheren Injektionen vorkam, nur daß die reinen Proteininjektionen, wenigstens bei den von uns angewandten Dosen niemals ein länger dauerndes, progredientes Fieber unterhielten. Mit der Resorption der wohl lediglich als körperfremdes Eiweiß giftig wirkenden Proteine setzten die Allgemeinsymptome ein, um mit der Vernichtung, resp. Ausscheidung der injizierten Substanzen ebenso wieder zu verschwinden. Ausdrücklich wollen wir noch hervorheben, daß ein günstiger Einfluß derartiger, von uns immer und immer wieder zur Kontrolle unserer Anschauungen wiederholter Injektionen auch kein einziges Mal konstatiert werden konnte. Bei der früheren Anwendung lebender Kulturen sowie der unreinen, mit Bakterien untermischten Fettmasse sind also die kurzdauernden Temperatursteigerungen durch Resorption bacillärer Eiweißkörper bedingt, und demgemäß fehlen diese akuten Reaktionen bei dem reinen Nastin vollständig. Was hat es nun aber für eine Bewandnis mit den länger dauernden, bisweilen fast chronisch verlaufenden Fiebererscheinungen, die sich, klinisch unanfechtbar, an Injektionen anschlossen und die durch unvorsichtiges Hantieren mit dem ganz reinen Nastin erst recht und in verstärktem Maße hervorgerufen werden können? Auch hier treten ganz kongruente, klinische Erscheinungen: Fieber, neuralgiforme und rheumatoide Schmerzen, Schwächegefühl, kurzum Erscheinungen auf, wie sie, abgesehen von der in diesem Falle längeren Dauer und der Progredienz als Folgen der Proteininjektionen geschildert sind und wie sie auch sonst im Anschluß an Resorptionen körperfremder Substanzen sich einstellen. Wir sind überzeugt, daß auch hier bacilläre Proteinkörper die wesentlichste Rolle spielen, nur handelt es sich nicht um die unmittelbare Wirkung eingespritzter Stoffe, sondern um eine mittelbare sekundäre Folge der Injektionen. Wir haben schon in unserer ersten Arbeit, damals noch ohne genaue Kenntnis der aktiven Substanz, es ausgesprochen, daß unsere Injektionen einen unverkennbaren bakteriolytischen Einfluß auf die Lepraerreger, und zwar zunächst im Sinne der Entfettung ausüben. Was wir schon damals tagtäglich beobachten konnten, gilt im erhöhten Maße vom Nastin. Der mikroskopisch an den Leprabacillen sich abspielende Vorgang ist, kurz geschildert, etwa folgender: Entweder macht sich bei der Ziehlschen Färbung eine allmähliche, diffuse Abschwächung der roten Tinktion bemerkbar, bis die Bacillen schließlich ganz ungefärbt oder in der blauen Kontrastfarbe tingiert erscheinen, um dann bald der völligen Auflösung anheimzufallen, oder aber, und das scheint uns im

¹⁾ von ναστός fest, dichtgefügt.

ganzen häufiger zu sein, es treten zunächst farblose Lücken in dem intensiv rot tingierten Bacillenleib auf, es erscheinen die bekannten segmentierten, an Coccenketten erinnernden Formen, dann geht der Zusammenhang zwischen den noch roten, also fetthaltigen Bacillenteilen verloren, die restierenden Bröckel und Körner sintern zu mehr oder weniger großen Haufen zusammen, die zuerst noch deutlich gefärbt, allmählich ebenfalls den roten Farbstoff einbüßen und schließlich durch Resorption vollkommen verschwinden. Selbstverständlich treten derartige bakteriolytische Prozesse auch am nichtbehandelten leprösen Körper auf, und wir stehen nicht an, einen Teil der Fieberbewegungen mit den begleitenden Symptomen der ziehenden Schmerzen und des allgemeinen Krankheitsgefühls auch bei der unbeeinflussten Lepra auf Rechnung von bacillärer Eiweißresorption zu setzen; aber hier sind die bakteriolytischen Prozesse von viel geringerem Umfange, sie verlaufen viel langsamer und können sich weder an In-, noch an Extensität mit den übrigens qualitativ gleichen Wirkungen des Nastins messen. Wer sich wie wir des öfteren von der enormen Ausdehnung der Bakteriolyse infolge der Nastinbehandlung mit eigenen Augen überzeugt hat, der wird über das Eintreten allgemeiner Resorptionssymptome nicht weiter erstaunt sein, er wird sich viel eher wundern müssen über die relative Ungiftigkeit der bacillären Eiweißzerfallsprodukte bei der Lepra.

Diese kurze Skizze führt uns unmittelbar auf das theoretisch wie praktisch gleich wichtige Thema über: Was ist das eigentliche Wesen der von uns inaugurierten Nastinbehandlung? Obwohl die Beantwortung dieser Frage nach den obigen Ausführungen fast mit Händen zu greifen ist, so bedarf es doch einer Hypothese, deren Tatsächlichkeit wir einstweilen noch nicht strikt beweisen können. Wir nehmen nämlich an, daß der Leprabacillus, dessen echte parasitäre Form wir ja immer noch nicht einwandfrei züchten können, eine dem Nastin gleiche oder jedenfalls ihm biologisch sehr nahestehende Fettsubstanz enthält, denn dann die Lepraerreger in erster Linie ihre chemische Resistenz gegenüber den Angriffstoffen des menschlichen Körpers verdanken würden. Wenn diese unsere Vermutung richtig ist, dann ist leicht einzusehen, daß unsere Nastininjektionen nichts anderes bedeuten als eine aktive Immunisierung gegen eben dieselbe resistente Fettsubstanz, mit der die Leprabacillen imprägniert sind und an die ihre relative Unangreifbarkeit und damit ihre Pathogenität geknüpft ist. Stricto sensu ist also das Nastin gar kein Heilmittel, sondern der Theorie zufolge müßte es seine Hauptwirksamkeit als Präventivmittel entfalten, d. h. die eigentliche Indikation seiner Anwendung würde darin bestehen, daß es in großem Maßstabe zur Verhütung weiterer Leprainfektionen in lepra-bedrohten Ländern, Ortschaften, Familien etc. herangezogen würde. Praktisch haben wir freilich bislang derartige Versuche, welche das zielbewußte systematische Eingreifen des Staates zur notwendigen Voraussetzung hätten, noch nicht anstellen können. Wenn daher das Nastin als reines Immunisierungsmittel trotzdem auf leprakranke Menschen einen mehr oder weniger günstigen Einfluß auszuüben imstande ist, so liegt das an einer ganz besonderen Eigenart der Lepra, die wir in dieser Arbeit bereits des öfteren angedeutet haben. Bei fast allen anderen akuten oder chronischen Infektionskrankheiten ist der Organismus entweder durch spezifische Toxine oder mindestens durch toxische Zerfallsprodukte der Erreger derart in seiner Reaktionsfähigkeit geschwächt, daß er im allgemeinen nicht oder nur ungenügend auf eine aktive Immunisation mit der Bildung der entsprechenden Antikörper zu antworten vermag. Für gewöhnlich wird also die Immunisation nach Ausbruch der Krankheitssymptome zu spät kommen, sie wird unnütz und unwirksam sein, ja eventuell kann sie durch Aufbrauch der letzten Reservekräfte des kranken Körpers direkt schädlich wirken. Anders beim Aussatz: bei ihm bleibt der Allgemeinzustand lange Zeit, oft jahrelang unbeeinflusst; trotz der Ausdehnung lepröser Produkte kann der Lepröse sich subjektiv gesund und wohl fühlen, er kann arbeitsfähig sein und sein Körper ist in seiner Reaktionsfähigkeit nur wenig oder gar nicht herabgesetzt. In diesem Stadium ist aber eine Immunisation möglich, und der Erfolg unserer Nastinbehandlung zeigt praktisch die Richtigkeit des theoretischen Raisonnements. Ueber

die Art der chemischen Körper, welche sich im Anschluß an Nastininjektionen bilden, können wir Bestimmtes noch nicht aussagen, wir stellen uns vor, daß es sich um fettspaltende Fermente, um Lipasen handelt, deren Bildungsort wir mutmaßlich in die Organe des hämopoetischen Systems, also Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen verlegen können. Zu diesen Vermutungen wurden wir gedrängt erstens durch die Beobachtung, daß nur das nichtgespaltene Nastin, nicht etwa die aus dem Nastin leicht herstellbare Fettsäure (Nastinsäure), noch auch Seifen derselben wirksam sind. Ferner zeigte sich bei von uns an kleinen und großen Tieren angestellten Versuchen, die aktive Immunisierung in eine passive zu verwandeln, daß mit dem üblichen Serum nichts zu machen ist, wohl aber scheint das Blut als Ganzes und zwar wahrscheinlich an die Blutkörperchen gebunden, den Antikörper wenn auch in so geringer Konzentration zu enthalten, daß sich praktischer der Verwendung tierischen Immunblutes in irgendwelcher Form wohl die größten Schwierigkeiten in den Weg stellen dürften.

Es lag nahe, auch bei anderen säurefesten Bakterien, zumal bei den Tuberkelbacillen, auf eine dem Nastin analoge Fettsubstanz zu fahnden. Leider ist uns nicht gelungen, diese Substanz in reiner Form zu gewinnen, obwohl wir die verschiedensten Methoden probiert haben. Mit Aether lassen sich Tuberkelbacillen nur schwer und unvollkommen extrahieren, bei gewöhnlicher Temperatur und ohne Extraktionsapparat hat sich uns am besten eine Mischung aus Xylol und Benzin, resp. Petroleumäther bewährt, aber auch da bedarf es mehr als eines vollen Monats, um das Gesamtfett aus den Bacillenleibern zu erhalten. Die Hauptschwierigkeit aber, die merkwürdigerweise von keinem der Autoren, die sich mit Fettextraktionen von Tuberkelbacillen beschäftigt haben, erwähnt wird, bestand in der sicheren Fernhaltung der Bacillenleiber oder ihrer Inhaltssubstanzen. Wenn man größere, sehr schnell gehende Zentrifugierapparate zur Verfügung hat, mag das ja leichter möglich sein, wir haben aus Mangel an genügend großen Zentrifugen schließlich auf das Extraktionsverfahren, zumal mittels des Soxhletschen Apparates, dessen Hülisen die Tuberkelbacillen glatt passieren ließen, ganz verzichtet, um so mehr, als wir durch Beschreiten eines anderen Weges die Ursachen erfuhren, welche die Schwierigkeit der Darstellung nastinähnlicher Fettkörper aus Tuberkelbacillen bedingen. Trotz des zum Teil negativen Ausgangs unserer langwierigen Arbeiten auf der Suche nach dem fraglichen Fett sei es uns gestattet, die angewandte Methode kurz zu schildern, weil sie ganz interessante Einblicke in die Chemie der Tuberkelbacillen gewährt.

Die von üppig entwickelten Agarkulturen mit Hilfe eines geeigneten Spatels abgeschabten Kulturrassen werden in einem Mörser gesammelt und zu einem gleichmäßigen Brei verrieben. Nun wird unter fortwährendem Reiben allmählich 2%ige Kali- oder Natronlauge zugesetzt, bis schließlich eine dünnflüssige Aufschwemmung der Tuberkelbacillen resultiert. Diese Emulsion wird in einem Kochkolben auf dem Wasserbade erhitzt, bis sämtliche Bacillenleiber zerstört sind. Durch mehrfache mikroskopische Untersuchungen muß man sich davon überzeugen, daß auch kein einziger, rot gefärbter, ja überhaupt kein erkennbarer Bacillus mehr vorhanden ist; es dürfen sich nur noch allerfeinste blaugefärbte Körnchen als einzige Ueberbleibsel der Bakterienkörper vorfinden. Ist dieses der Fall, so wird noch heiß mit verdünnter Salzsäure gefällt. Nach dem Erkalten wird filtriert, das Filtrat enthält die Extraktivstoffe der Tuberkelbacillen, sowie eine albumoseähnliche Substanz. Der auf dem Filter gebliebene Rückstand wird chlorfrei gewaschen und dann mit absolutem Alkohol wiederholt extrahiert. Der Alkohol-extrakt verdampft, hinterläßt eine ziemlich voluminöse, gelb-bräunliche, salbenartige Masse, die Summe der freien, resp. in Freiheit gesetzten Fettsäuren der Tuberkelbacillen repräsentierend. Schließlich wird das Filter ausgiebig mit Aether gewaschen, dann bleibt als Filtrerrückstand das Gros der bacillären Eiweißkörper zurück, in den Aether aber geht ein wachsartiger Körper über, der nach Verjagen des Aethers durch Lösen in heißem Alkohol und Wiederausfällen in der Kälte gereinigt werden kann.

Auf Grund seiner außerordentlich großen, freilich, wie sich später herausstellte, rein äußerlichen Aehnlichkeit mit dem Nastin, waren wir zuerst geneigt, diesen Körper für das gesuchte Neutralfett zu halten, um so mehr als es uns gelang,

eine deutliche, wenn auch schwache positive Akroleinprobe auf Glycerin zu erzielen. Die Vorgänge bei der Verseifung belehrten uns jedoch, daß nur ein verschwindend kleiner Teil der Substanz verseifbar war, während der weitaus überwiegende Anteil sich als ein völlig unverseifbarer chemischer Körper erwies, sodaß es sich wahrscheinlich um einen hochmolekularen Fettalkohol handelt. Man muß also annehmen, daß das zweifellos im Tuberkelbacillenleib vorhandene Neutralfett¹⁾ bei unserem Verfahren durch die Lauge größtenteils verseift wird und nur ein kleiner, aber mit dem Fettalkohol untrennbar verbundener Prozentsatz der Verseifung entgeht. Diese einzig mögliche Erklärung wollte uns freilich zuerst nicht recht einleuchten, da wir, wie bereits erwähnt, die oft wiederholte Erfahrung gemacht hatten, daß das Nastin in Substanz durch zwei- oder dreiprozentige wässrige Lauge auch bei länger dauerndem Erhitzen auf dem Wasserbade überhaupt nicht angegriffen wird. Der daraus von uns anfänglich gezogene Schluß, daß also die Tuberkelbacillen kein nastinähnliches Fett enthalten können, weil bei der Behandlung mit schwacher Lauge fast nur Fettsäuren erhalten werden, wurde von uns später als irrtümlich erkannt. Denn sobald man bei dem Nastin die Verhältnisse der Bakterienemulsion herstellt, d. h. das Nastin in 2%iger wässriger Lauge fein emulgiert, dann wird auch das Nastin in derselben Zeit und ebenso vollständig wie das Fett der Tuberkelbacillen verseift. Nach alledem erscheint es uns als höchst wahrscheinlich, wenn nicht erwiesen, daß auch die Tuberkelbacillen feste Neutralfette in sich schließen, obwohl uns ihre Isolierung als solche, d. h. unverseift, sowie ihre Trennung von unverseifbaren Fettalkoholen nicht gelungen ist.

Daß aber unter den Glycerinestern des Tuberkelbacillenleibes ein dem Nastin nahe stehendes und ihm biologisch verwandtes Fett wahrscheinlich vorhanden ist, das anzunehmen haben wir noch weitere Gründe, die wir nicht unerwähnt lassen dürfen. Während nämlich die Fettsäuren sowohl wie die hochmolekularen Alkohole der Tuberkelbacillen selbst auch für Tuberculose ganz indifferente Körper zu sein scheinen, so ist das bei dem aus Streptothricheen gewonnenen Nastin keineswegs der Fall. Spritzt man dieses tuberculösen Kranken ein, so wird man gewöhnlich am nächsten Tage eine deutliche, bisweilen eine erhebliche Fiebersteigerung beobachten; bei Lungenkranken pflegt fast konstant das Sputum sehr stark, manchmal enorm vermehrt zu sein, und mikroskopisch finden sich nunmehr sehr reichliche, ja kolossale Mengen von Tuberkelbacillen selbst dann, wenn vor der Einspritzung danach gesucht werden mußte. Unzweideutig lassen sich ferner an den Bacillen des Sputums bakteriolytische und phagocytaire Prozesse beobachten, stellenweise in einer Ausdehnung, wie wir das bei der Lepra zu sehen gewohnt waren. Trotz alledem gelang es nur in den allerseltensten Fällen tuberculöser Erkrankung eine deutliche objektive Besserung des Krankheitsbildes zu erzielen, und das auch nur bei ganz beginnenden oder streng lokalisierten tuberculösen Prozessen, wie sie uns freilich bei der ganz außerordentlichen Malignität der hiesigen Tuberculose²⁾ nur recht sporadisch zu Gesicht kommen. In der großen Mehrzahl der Fälle war der Einfluß der Nastininjektionen in therapeutischer Hinsicht negativ oder gar schädlich, und wir können auf Grund unserer Erfahrungen nur dringend vor einer allgemeinen Anwendung eines derartigen Verfahrens bei der Tuberculose warnen. Der Grund ist ein sehr einfacher und illustriert aufs deutlichste die prinzipielle Verschiedenheit in der Pathogenese der Lepra und der Tuberculose. Bei letzterer werden durch die doch nur partielle Bakteriolyse ganz exquisit toxische Produkte des Bacillenleibes frei, welche ihrerseits die Reaktionsfähigkeit des kranken Körpers beeinträchtigen, eine etwa beginnende Immunisierung im Keim ersticken und eventuell sogar durch Paralyse der noch vorhandenen Schutzkräfte des Organismus das Weiterumsichgreifen des tuberculösen Prozesses begünstigen. Eine ganz andere Frage freilich ist die, ob nicht das Nastin sich eignet, gesunde Menschen und Tiere gegen Tuberculoseinfektionen zu schützen,

und das scheint für Tiere in der Tat in weitgehendem Maße der Fall zu sein. Jedenfalls genügen bei Meerschweinchen und Kaninchen relativ wenige Nastininjektionen, um diese Tiere gegen selbst sehr große Mengen lebender, an Kontrolltieren als virulent erwiesener Tuberkelbacillen, wie sie bei natürlichen Infektionen nie vorkommen, und zwar sowohl bei subcutaner als auch bei intraperitonealer Applikation, völlig zu immunisieren. So weittragend die Bedeutung unseres verhältnismäßig leicht in großer Menge herstellbaren, für gesunde Tiere und Menschen durchaus indifferenten Nastins als Tuberculose-Impfstoff bei weiterer Bestätigung unserer bisherigen Ergebnisse sein würde, so streifen wir diese noch keineswegs abgeschlossenen Untersuchungen an dieser Stelle nur deshalb, um die biologische Verwandtschaft des Nastins mit einer in den Tuberkelbacillen wahrscheinlich vorhandenen Fettsubstanz in das rechte Licht zu setzen. Es mag ferner Arbeiten vorbehalten bleiben, die Brauchbarkeit des Nastins auch im Kampf gegen die Tuberculose zu prüfen.

An den Schluß unserer Ausführungen möge eine kurze Schilderung der immunisierenden Leprabehandlung gestellt sein, wie wir sie jetzt auf Grund unserer Erfahrungen auszuüben pflegen. Wir schicken voraus, daß unsere Therapie ihrem ganzen Wesen nach auch heute noch eine provisorische genannt werden muß, aber wir glauben, dafür eintreten zu können, daß sie auch in der jetzigen Form einen außerordentlichen Fortschritt bedeutet gegenüber der sonstigen Leprabehandlung, die wir gleichfalls aus mehrjährigen persönlichen Erfahrungen kennen.

Unser Lösungsmittel für das Nastin ist für Injektionen beim Menschen durchweg reines, vorher sterilisiertes Olivenöl. Die Lösung erfolgt nur in der Wärme, und beim Erkalten pflegt nach einiger Zeit ein Teil der sehr schwer löslichen Substanz wieder auszufallen. Es ist deshalb nötig, vor jeder Injektion die ölige Flüssigkeit bis zur völligen Klärung auf dem Wasserbade zu erwärmen und erst dann die nötige Quantität mit der Spritze zu entnehmen. Wir halten uns im allgemeinen eine 1%ige Nastinlösung vorrätig, die bei zweckmäßiger Behandlung, wie es scheint, unbegrenzt haltbar ist. Wir beginnen gewöhnlich damit, eine halbe Pravazspritze (= 0,005 g) zu injizieren, der nach einer Woche die gleiche Dosis folgt und so fort. Werden die Injektionen nach jeder Richtung hin gut vertragen, so kann man nach einiger Zeit, etwa alle fünf bis sechs Tage eine halbe Spritze (= 0,01 g) geben. Mehr ist nach unseren bisherigen Erfahrungen jedenfalls nicht nötig, ja wir sind der Ueberzeugung, daß massive Dosen den Immunisierungsprozeß vereiteln und schädlich wirken können. Das Leitmotiv bei der ganzen Behandlung muß folgendes sein:

1. Stärkere Allgemeinreaktionen sollen nach Möglichkeit vermieden werden. 2. Sobald an leprösen Partien ernstliche Reaktionserscheinungen, wenn auch nur stellenweise zur Beobachtung kommen, soll so lange gewartet werden, bis diese Reaktionen verschwunden sind, und erst nach ihrem völligen Abklingen dürfen die Injektionen wieder aufgenommen werden.

Ad 2 haben wir noch zu bemerken, daß Reaktionen am leprösen Gewebe sehr verschiedener Natur sein können. Man beobachtet da 1. einfache breiige Erweichung der Leprome, die sich dann pseudofluktierend anfühlen und sich nach einem Einstich partiell oder bisweilen in toto als breiige Masse herausdrücken lassen; 2. ödematöse Schwellung und Durchtränkung der leprösen Partien, besonders häufig an mehr diffusen Infiltrationen vorkommend und bisweilen stellenweise einen hämorrhagischen Charakter annehmend; 3. richtige, auf polynukleärer Leukocytose beruhende, natürlich aseptische Eiterung; 4. endlich: typische Nekrose der leprösen Knoten und Infiltrationen.

Obwohl es sich von selber versteht, wollen wir doch ausdrücklich hervorheben, daß alle diese Vorgänge, die im Anschluß an Nastininjektionen auftreten, sich lediglich und ausschließlich am leprösen, niemals am normalen Gewebe abspielen. Wie weit diese Reaktionen gehen können und wie ernst sie zu nehmen sind, das möge ein Fall illustrieren, den wir beim Beginn unserer Behandlung mit reinem Nastin mit überstürzten Injektionen bedacht hatten.

Dieser Kranke, der sehr ausgedehnte und massige lepröse Infiltrationen des ganzen Gesichts, der Ohren, des Mundes und der

1) Vgl. Kresling, Ueber die Fettsubstanz der Tuberkelbacillen. Zentralblatt für Bakteriologie 1901, Bd. 30, S. 897. Verfasser weist sowohl Neutralfette als auch Fettalkohole in den Tuberkelbacillen nach.

2) Vgl. die Ausführungen von Deycke über die innere Tuberculose in der Türkei in „Rieder, Für die Türkei“. Jena, Gustav Fischer, 1904. Bd. 2, S. 464 ff.

Zunge, des Halses, der Brust und des Rückens, der beiden Unterarme und der Hände, der beiden Knie und der Füße hatte, bekam eine Totalnekrose des gesamten leprösen Gewebes. Der Patient hat wochenlang hoch gefiebert, wir haben die größte Besorgnis gehabt, ihn am Leben zu erhalten, aber er hat alles glücklich überwunden, die sequestrierten nekrotischen Partien ließen sich allmählich mit Hilfe von kleinen Inzisionen herauspressen, und der Kranke ist heute von allen seinen leprösen Produkten so gut wie völlig befreit; dabei hatte sich der nekrotisierende Prozeß in so spezifischer Weise auf das Lepröse beschränkt, daß selbst die unmittelbar über den Nekrosen befindliche Epidermis durchweg intakt geblieben ist und der Patient sich weder über Substanzverluste noch über Narbenbildung zu beklagen hat.

Diesem zur größten Vorsicht mahnenden Fall mit seiner außerordentlichen Reagierfähigkeit steht ein anderes Extrem gegenüber: das sind torpide Fälle, die selbst nach wochenlangen Injektionen eine wesentliche Aenderung des klinischen Bildes nicht erkennen lassen. Zwischen beiden Extremen gibt es die mannigfaltigsten Uebergänge, und es ist daher unmöglich, allgemeine und detaillierte schematische Direktiven für unsere Behandlungsmethode zu geben. Mehr denn je ist bei einer immunisierenden Therapie der behandelnde Arzt auf genaue klinische Beobachtung und individuelle Bewertung des einzelnen Falles angewiesen. Und noch eins: je weniger man sich auf schnelle und zauberhafte Wirkungen steift und je mehr man die eigene und des Patienten Ungeduld zu meistern versteht, um so mehr wird man erreichen.

Was ist denn überhaupt mit der jetzigen Methode zu erreichen? Wir wollen kurz sein und die inhaltreiche Frage mit dem folgenden Schema beantworten:

1. Schwerste Leprafälle zumal mit Komplikationen innerer Organe sind nicht zu beeinflussen, sie werden stets unrettbar verloren sein. 2. Schwere Fälle: bei diesen läßt sich eine wesentliche Besserung wohl kaum oder höchst selten erzielen, dagegen gelingt es, bei vorsichtiger Dosierung des Mittels ein Schlimmerwerden des Krankheitsprozesses wenigstens aufzuhalten oder sogar ganz zu verhindern. 3. Mittelschwere und leichte Fälle: bei ihnen ist, soweit wir bis jetzt urteilen können, wohl meist der lepröse Prozeß zum Stillstand zu bringen, und im allgemeinen wird man auch ein mehr oder weniger bedeutendes Zurückgehen der leprösen Symptome erzielen können, ja in einzelnen Fällen läßt sich ein scheinbar völliges Verschwinden der äußerlich sichtbaren leprösen Produkte sowie der spezifischen Erreger erreichen.

Das sind in wenigen Strichen skizziert die Resultate, die wir bis jetzt ohne Zuhilfenahme anderer therapeutischer Maßnahmen erzielen konnten. Es steht aber garnichts im Wege, daß man durch andere Mittel die Behandlungsmethode zu ergänzen und den Heilprozeß zu beschleunigen sucht. Wir haben das, wie gesagt, prinzipiell bis vor kurzem nicht getan, um uns nicht unser Urteil über die Wertigkeit des Verfahrens zu trüben. Wir haben aber seit einiger Zeit angefangen, einzelne Fälle kombiniert zu behandeln, so zwar, daß wir zunächst durch mehrere Injektionen einen gewissen Grad von Immunität zu erzeugen suchen und dann beginnen, die uns zugänglichen leprösen Formationen zumal mit Hilfe des Thermokauters zu zerstören, wobei wir ein besonderes Gewicht auf eine sorgfältige galvanokaustische Behandlung der Nasenschleimhaut legen. Wir können einstweilen nur sagen, daß wir von diesem kombinierten Verfahren äußerst befriedigt sind, und wir glauben, daß man auf diesem Wege unter gleichzeitiger Fortsetzung der immunisierenden Behandlung sehr schöne Erfolge wird erreichen können.