

III. Aus dem Laboratorium für allgemeine Pathologie
in Bologna, Direktor Prof. A. Tizzoni.
**Untersuchungen über das Infectionsfieber.
Das Antitoxin des Bacterienfiebers.**

Von Dr. E. Centanni und Dr. A. Bruschetti.

Bei dem Studium der Fieberfrage hatte der eine von uns (Centanni) nachgewiesen, dass das Fieber durch ein besonderes Gift (Pyrotoxina bacterica) verursacht wird, welches bei allen Arten von Bacterien immer dasselbe ist, wobei er den Schluss zog, ebenso allgemein müsse das neutralisirende, spezifische Agens sein. Andererseits hatte der andere von uns (Bruschetti), als er sich mit der Influenza beschäftigte, beobachtet, dass die Thiere, welche vaccinirt wurden, sehr bald aufhörten, gegen starke Dosen von Vaccin zu reagiren, und dass das von ihnen gelieferte, immunisirende Serum nicht nur die Infection aufhielt, sondern auch imstande war, constant eine schnelle bedeutende Temperaturniedrigung herbeizuführen.

Da wir schon aus früheren Experimenten wussten, dass das Fiebergift des Influenzabacillus dem der anderen Bacterien gleich ist, so waren wir geneigt zu schliessen, dass gegen diese Krankheit immunisirende Serum müsse in Bezug auf die antipyretische Wirkung dieselbe Kraft gegen das von jedem anderen Bacterium hervorgebrachte Fieber besitzen. Durch die folgenden Experimente haben wir die Richtigkeit dieses Schlusses geprüft.

Sie sind in drei Abtheilungen gebracht, je nachdem die Wirkungen unseres immunisirenden Serums an Fiebern studirt wurden, welche hervorgebracht waren 1) durch das von den Bacterien abgetrennte Pyrotoxin oder durch die betreffenden sterilisirten Culturen; 2) durch Injection lebender Culturen von Bacterien von örtlicher Wirkung; 3) durch Injection von Bacterien, welche bei Kaninchen Septikämie erzeugen.

Das von uns angewendete immunisirende Serum kam von einem gegen Influenza im Verhältniss von 1 : 400000 vaccinirten Schafe.

1. Wirkung auf das durch Injection von Pyrotoxin
erzeugte Fieber.

Das Gift, dessen wir uns bedient haben, stammt von dem Bacterium coli commune, dem Spirillum der Cholera, dem Bacterium aërogenes meningitidis, dem Vibrio von Metschnikoff und dem Tuberkelbacillus. Die Experimente wurden zu dem doppelten Zweck

ausgeführt, eine schützende und eine heilende Wirkung des immunisirenden Serums nachzuweisen.

Wir führen hier als Beispiel ein Experiment an, welches mit dem von *Bacterium coli commune* stammenden Pyrotoxin ausgeführt wurde.

Kaninchen 1 (zum Schutz).

27. Juli 1893,	9 ¹ / ₂ Uhr vormittags	Temperatur 39,8 ^o ,	Injection von 5 ccm Serum
	11 Uhr vormittags	Temperatur 39,4 ^o ,	Injection von Pyrotoxin
	1 ¹ / ₂ Uhr nachmittags	Temperatur 40,0 ^o	
	2 " "	" 39,8 ^o	
	3 " "	" 39,8 ^o	
	3 ¹ / ₂ " "	" 39,6 ^o	
	4 ¹ / ₂ " "	" 39,6 ^o	
	5 " "	" 39,7 ^o	
	5 ¹ / ₂ " "	" 39,2 ^o	
28. Juli 1893,	9 ¹ / ₂ " vormittags	" 39,8 ^o	
	11 ¹ / ₂ " "	" 39,6 ^o	
	5 " nachmittags	" 39,8 ^o	

Bleibt fieberlos.

Kaninchen 2 (zur Heilung).

27. Juli 1893,	11 Uhr vormittags	Temperatur 39,2 ^o ,	Injection von Pyrotoxin
	1 ¹ / ₂ Uhr nachmittags	Temperatur 40,9 ^o ,	Injection von 5 ccm Serum
	2 Uhr nachmittags	Temperatur 39,0 ^o	
	3 " "	" 39,3 ^o	
	3 ¹ / ₂ " "	" 39,0 ^o	
	4 ¹ / ₂ " "	" 39,1 ^o	
	5 " "	" 39,2 ^o	
	5 ¹ / ₂ " "	" 39,0 ^o	
28. Juli 1893,	9 ¹ / ₂ " vormittags	" 39,5 ^o	
	11 ¹ / ₂ " "	" 39,5 ^o	
	5 " nachmittags	" 39,3 ^o	

Bleibt fieberlos.

Kaninchen 3 (Controllthier).

27. Juli 1893,	11 Uhr vormittags	Temperatur 39,7 ^o ,	Injection von Pyrotoxin
	1 ¹ / ₂ Uhr nachmittags	Temperatur 40,9 ^o	
	2 " "	" 40,9 ^o	
	3 " "	" 40,7 ^o	
	3 ¹ / ₂ " "	" 40,8 ^o	
	4 ¹ / ₂ " "	" 40,9 ^o	
	5 " "	" 40,5 ^o	
	5 ¹ / ₂ " "	" 40,8 ^o	
28. Juli 1893,	9 ¹ / ₂ " vormittags	" 41,0 ^o	
	11 ¹ / ₂ " "	" 41,1 ^o	
	5 " "	" 41,2 ^o	

Langsame Rückkehr zur Apyrexie (am 31. Juli).

Die Resultate haben in allen Fällen ohne Ausnahme bewiesen, dass, wenn das Serum als Schutzmittel angewendet wurde, die Temperaturerhöhung und die darauf folgende Intoxication ganz ausblieb und das Thier im Vergleich mit den Controllthieren ein gesundes Aussehen behielt, als wenn keine toxische Substanz injicirt worden wäre. Wenn die Fieberintoxication schon begonnen hatte, vermochte die Einspritzung von immunisirendem Serum fast immer sie fast augenblicklich zum Stillstand zu bringen, und das Thier genas bald und auf die Dauer vollkommen.

2. Wirkung auf das durch Einspritzung lebender, nicht septikämischer Bakterien erzeugte Fieber.

Von lebenden Culturen von Bakterien mit örtlicher Wirkung haben wir die von *Vibrio avicida*, von dem Choleraspirillus, dem *Bacillus pyocyaneus* und dem *Bacillus aërogenes meningitidis* versucht.

Die Resultate der Experimente dieser Reihe waren, wie die vorigen, ausnahmslos günstig, und wir führen als Beispiele zwei Experimente an, welche mit tödtlichen Dosen des *Bacillus pyocyaneus* und des *Cholera bacillus* von Massaua ausgeführt wurden.

Kaninchen 4 (*Bacillus pyogenes* Heilinjektion).

3. August 1893.	10 Uhr vormittags,	Temperatur 39,7 ^o	Inject. von 4 ccm Cultur des <i>Bacillus pyocyaneus</i> in Fleischbrühe.
	11 Uhr vormittags,	Temperatur 40,8 ^o ,	Inject. von 3 ccm Serum in die Bauchhöhle.
	11 ³ / ₄ Uhr vormittags	Temperatur 39,3 ^o	
	2 " nachmittags	" 39,5 ^o	
	3 ¹ / ₂ " "	" 39,5 ^o	
	5 " "	" 39,4 ^o	
	6 " "	" 39,7 ^o	
4. August 1893.	9 ¹ / ₂ " vormittags	" 39,0 ^o	
	2 ¹ / ₂ " nachmittags	" 39,6 ^o	
	5 " "	" 39,4 ^o	
5. August 1893.	9 " vormittags	" 39,0 ^o	
	11 " "	" 39,2 ^o	
	3 " nachmittags	" 39,3 ^o	
	6 " "	" 39,6 ^o	
6. August 1893.	9 ¹ / ₂ " vormittags	" 39,2 ^o	
	4 " nachmittags	" 39,3 ^o	
	6 " "	" 39,6 ^o	

Bleibt gesund.

Kaninchen 5 (Cholera, Schutzinjection).

31. Juli 1893.	1 ³ / ₄ Uhr nachmittags,	Injection von 5 ccm Serum.
3. August 1893.	10 " vormittags,	Temperatur 39,6 ^o , Injection von 5 ccm Cultur in Fleischbrühe.
	11 Uhr vormittags	Temperatur 39,4 ^o
	2 " nachmittags	" 39,2 ^o
	3 ³ / ₄ " "	" 39,5 ^o
	5 " "	" 39,3 ^o
	6 " "	" 39,5 ^o
4. August 1893.	9 ¹ / ₂ " vormittags	" 39,1 ^o
	2 ¹ / ₂ " nachmittags	" 39,1 ^o
	5 " "	" 39,6 ^o
5. August 1893.	9 " vormittags	" 39,2 ^o
	3 " nachmittags	" 39,4 ^o
	6 " "	" 39,0 ^o
6. August 1893.	9 ¹ / ₄ " vormittags	" 39,3 ^o
	4 " nachmittags	" 39,4 ^o
	6 " "	" 39,2 ^o

Bleibt gesund.

Wir müssen bemerken, dass der wohlthätige Einfluss des Serums bei allen diesen Bakterien nicht bloß gegen die Temperaturerhöhung und die unmittelbaren krankmachenden Wirkungen des Pyrotoxins, sondern auch gegen alle entfernteren, örtlichen oder allgemeinen Einflüsse desselben ausgeübt wird; denn in der Folge haben sich die Thiere immer bei vollkommener Gesundheit erhalten.

Zu der hier untersuchten Kategorie von Bakterien gehört auch der *Bacillus diphtheritidis*, welcher nach unseren Experimenten ausser seinem specifischen Gifte auch das allgemeine Bacteriengift enthält, welches Fieber erzeugt. Wir inficirten zwei Meerschweinchen mit ¹/₁₀ Tropfen einer Cultur dieses *Bacillus* auf Blut und machten dem einen derselben zugleich mit der Infection eine Einspritzung von 5 ccm unseres immunisirenden Serums. Die Krankheit verlief folgendermaassen:

Meerschweinchen No. 1.

1. August 1893.	9 ¹ / ₂ Uhr vormittags,	Temperatur 38,8 ^o ,	Injection von ¹ / ₁₀ Tropfen von Diphtheritiscultur, zugleich mit 5 ccm Serum.
2. August 1893.	3 ³ / ₄ Uhr nachmittags,	Temperatur 39,0 ^o .	Lebhaft, macht kräftige Bewegungen, auf den Rücken gelegt richtet es sich sogleich auf.
3. August 1890.	2 Uhr nachmittags,	Temperatur 38,8 ^o .	Etwas weniger lebhaft.
4. August 1893.	9 Uhr vormittags,	Temperatur 38,0.	Haar struppig. Die Lähmung beginnt.
4. August 1893.	2 Uhr nachmittags,	Tod.	

Meerschweinchen No. 2. (Controllthier.)

1. August 1893.	9 ¹ / ₂ Uhr vormittags,	Temperatur 38,5.	Infection mit ¹ / ₁₀ Tropfen der Diphtheritiscultur.
2. August 1893.	3 ¹ / ₂ Uhr nachmittags,	Temperatur 37,8.	Struppiges Haar, frist nicht, auf den Rücken gelegt, hat es Mühe, sich aufzurichten.
3. August 1893.	3 Uhr nachmittags,	Tod.	

Man sieht hieraus, dass bei dem behandelten Thiere die Infection einen langsameren Verlauf mit abgeschwächten Symptomen genommen hat. Dieser Versuch beweist, dass die antitoxische Wirkung unseres Serums nicht allgemein ist, berechtigt uns aber nicht zu speciellen Schlüssen, auch wissen wir nicht, ob die Wirkung des Serums einfach auf das Pyrotoxin, und nicht auf das specifische Gift erfolgt ist.

3. Wirkung gegen Fieber, hervorgebracht durch Injection von septikämischen Bakterien.

Wir haben mit dem *Pneumococcus* und dem *Milzbrandbacillus* experimentirt. Die Versuche mit dem in Blut cultivirten *Pneumococcus* sind folgende:

Kaninchen 6. (Gleichzeitig, schwache Dosis.)

1. August 1893.	9 ¹ / ₂ Uhr vormittags,	Injection mit ¹ / ₃ ccm <i>Pneumococcus</i> , zugleich mit 5 ccm Serum unter die Haut.
	11 Uhr vormittags	Temperatur 39,6 ^o .
1. August 1893.	2 ¹ / ₂ " nachmittags	" 39,5 ^o .
1. August 1893.	4 ¹ / ₂ " "	" 39,7 ^o .
1. August 1893.	8 " "	" 40,3 ^o .
2. August 1893.	8 ¹ / ₂ " "	" 39,7 ^o .
2. August 1893.	9 ¹ / ₂ " "	" 39,3 ^o .
2. August 1893.	11 ¹ / ₂ " "	" 39,3 ^o .

Pneumo-

coccus im Kreislauf.

2. August 1893.	2 ¹ / ₂ Uhr nachmittags	" 39,4 ^o .
2. August 1893.	5 ¹ / ₂ " "	" 39,6 ^o .
3. August 1893.	8 ¹ / ₂ " vormittags	" 39,0 ^o .
3. August 1893.	11 ¹ / ₂ " "	Tod.

Kaninchen 7. (Gleichzeitig, starke Dosis.)

6. August 1893.	9 ¹ / ₂ Uhr vormittags,	Temperatur 40,0.	Injection von ¹ / ₄ ccm <i>Pneumococcus</i> , gleichzeitig 10 ccm Serum in die Bauchhöhle.
6. August 1893.	4 Uhr nachmittags	Temperatur 39,6 ^o .	
6. August 1893.	6 " "	" 39,9 ^o .	
7. August 1893.	10 " vormittags	" 39,8 ^o .	
7. August 1893.	7 " nachmittags	" 39,2 ^o .	

8. August 1893.	9	„	vormittags	Temperatur	39,3°.	
8. August 1893.	11	„	„	„	39,2°.	
8. August 1893.	3	„	nachmittags	„	39,5°.	
8. August 1893.	6	„	„	„	39,4°.	Bleibt gesund.

Kaninchen 8. (Heilwirkung).

1. August 1893.	9 1/2	Uhr	vormittags	Temperatur	39,2°.	Injection von 1/3 ccm Cultur von Pneumococcus.
1. August 1893.	11	Uhr	vormittags	Temperatur	39,0°.	
1. August 1893.	2 1/2	„	nachmittags	„	40,8°.	
1. August 1893.	4 1/2	„	„	„	40,8°.	Injection von 10 ccm Serum unter die Haut; Pneumococcus im Blut.
1. August 1893.	8	Uhr	nachmittags	Temperatur	39,8°.	
2. August 1893.	8 1/2	„	vormittags	„	39,6°.	
2. August 1893.	9 1/2	„	„	„	39,2°.	
2. August 1893.	11 3/4	„	„	„	39,4°.	
2. August 1893.	2	„	nachmittags	Tod.		

Kaninchen 9. (Controllthier.)

1. August 1893.	9 1/2	Uhr	vormittags	Temperatur	39,2°.	Injection unter die Haut von 1/3 ccm Cultur von Pneumococcus.
1. August 1893.	11	Uhr	vormittags	Temperatur	39,1°.	
1. August 1893.	2 1/2	„	nachmittags	„	41,2°.	
1. August 1893.	4 1/2	„	„	„	41,1°.	
1. August 1893.	8	„	„	„	41,9°.	
2. August 1893.				Am Morgen	tot	gefunden.

Diese Experimente beweisen uns auf's deutlichste, dass unser immunisirendes Serum in stände ist, eine kräftige, dauernde Wirkung auf die Fieberintoxication auszuüben, so dass bei Thieren, bei denen man im Blute zahlreiche Bacterien auffand, die Temperatur und das allgemeine Aussehen normal blieben, und dass auch, wenn auf die Infection der Tod folgte, dieser unerwartet eintrat, ohne dass irgend welche Erscheinungen ihn hätten voraussehen lassen.

Mit dem Milzbrande haben wir am zweiten Kaninchen der ersten Reihe experimentirt, welches vier Tage vorher von der Intoxication durch das Gift des Bacterium coli geheilt worden war, und haben ihm die infectiöse Cultur eingespritzt, ohne die Injection des Serums zu wiederholen. Hier folgt die Tabelle über den Verlauf der Krankheit.

Kaninchen 10. (Heilwirkung.)

27. Juli 1893.	11	Uhr	vormittags	Temperatur	39,8°.	Injection von Pyrotoxin des Bacillus coli.
27. Juli 1893.	1 1/2	Uhr	nachmittags	Temperatur	40,9°.	Injection von 5 ccm Serum.
31. Juli 1893.	10 1/4	Uhr	vormittags	Temperatur	38,8°.	Injection von 1 ccm Milzbrandcultur in Fleischbrühe.
31. Juli 1893.	11 1/4	Uhr	vormittags	Temperatur	39,0°.	
31. Juli 1893.	1 3/4	„	nachmittags	„	39,0°.	
31. Juli 1893.	3 3/4	„	„	„	38,9°.	
31. Juli 1893.	5 1/2	„	„	„	39,0°.	
1. August 1893.	8 1/2	Uhr	vormittags	Temperatur	38,4°.	Ist lebhaft und frisst.
1. August 1893.	10 3/4	Uhr	vormittags	Temperatur	38,5°.	
1. August 1893.	2 1/2	„	nachmittags	„	39,0°.	
2. August 1893.	8 1/2	„	vormittags	„	39,5°.	
2. August 1893.	11 1/2	„	„	„	„	Stirbt unversehens in einem Erstickungsanfälle. Bacterien im Blute.

Kaninchen 11. (Controllthier.)

31. Juli 1893.	2 1/2	Uhr	nachmittags	Temperatur	38,8°.	Injection von 1 ccm. Milzbrandcultur in Fleischbrühe.
31. Juli 1893.	3	Uhr	nachmittags	Temperatur	38,0°.	
31. Juli 1893.	4 1/4	„	„	„	28,9°.	
31. Juli 1893.	5 1/2	„	„	„	40,0°.	
31. Juli 1893.	6 3/4	„	„	„	40,2°.	
1. August 1893.	8 1/2	Uhr	vormittags	Temperatur	39,9°.	Niederge- schlagen, Durchfall.
1. August 1893.	2 1/2	Uhr	nachmittags	Temperatur	40,2°.	
2. August 1893.	8 1/2	„	vormittags	„	40,7°.	
2. August 1893.	11 1/4	„	„	„	40,1°.	
2. August 1893.	3	„	nachmittags	Tod.		

In diesem Falle bemerkt man, wie beim Pneumococcus, dass bei dem behandelten Thiere die Krankheit apyretisch verläuft, ohne irgend ein deutliches Zeichen von Intoxication, während sich im Blute zahlreiche Bacillen nachweisen lassen.

Ob unser Serum in passender Dosis ausser seiner antitoxischen Wirkung auf das Fiebergift auch eine antibacterische gegen die Ausbreitung der Infection selbst ausüben könne, wie die Versuche mit dem Pneumococcus anzudeuten scheinen, das ist eine wichtige Frage, deren Ergründung wir uns für spätere Untersuchungen vorbehalten.

4. Apyretische Wirkung auf längere Zeit.

In Bezug auf die Art seiner Zubereitung und seiner Abstammung tritt unser Mittel aus der Reihe der gewöhnlichen Antipyretica heraus und gehört zu der Klasse der immunisirenden Producte. Es war daher interessant, zu untersuchen, ob es gelänge, mit unserem Serum im Körper einen solchen Zustand der Immunität hervorzurufen, dass er längere oder kürzere Zeit für das Fiebergift unempfindlich würde, wie es mit anderen ähnlichen Substanzen

der Fall ist. Zu diesem Zwecke können wir folgende Experimente anführen:

1. Ein Thier, bei welchem die Intoxication mit *Vibrio ayicida* durch unser Serum unterbrochen worden war, wurde vier Tage später mit 5 ccm lebender Cholera-cultur von Massaua infectirt. Sowohl der Temperatur, als allen übrigen Symptomen nach blieb das Thier immer vollkommen gesund, während das Controllthier nach 53 Stunden unter sehr auffallenden pyrotoxischen Erscheinungen starb.

2. Wir müssen hier ein früher erwähntes Experiment (Kaninchen 10) anführen, wo es sich um den Milzbrandbacillus handelte. Das Thier, welches, wie die Tabelle angiebt, im Gegensatz zu dem Controllthiere niemals Fieber gehabt hat, hatte vier Tage vorher eine Einspritzung von unserem Serum erhalten, um die durch Bacterium coli hervorgebrachte Fieberintoxication anzuhalten.

3. Das Thier der zweiten Versuchsreihe (Kaninchen 4), welches von der tödtlichen Intoxication durch lebenden Bacillus pyocyaneus geheilt worden war, wurde sieben Tage später mit einer doppelten Dosis derselben Cultur injicirt. Die Einspritzung blieb ohne Wirkung.

Diese Experimente zeigen schon die Möglichkeit, durch nur wenige immunisirende Injectionen das Fieber auf die Dauer hintanzuhalten, selbst wenn der Infectionsheerd fortbesteht und fortwährend Pyrotoxin in den Kreislauf gelangt.

5. Schluss.

Die Folgerungen, welche wir aus den bis jetzt ausgeführten Untersuchungen ziehen können, haben eine doppelte Bedeutung, eine praktische und eine wissenschaftliche.

1. Das Serum eines Thieres, welches gegen das von einer bestimmten Bacillenart (Influenzabacillus) hervorgebrachte Fieber vaccinirt worden ist, übt seinen antitoxischen Einfluss auch gegen die Infectionsfieber der verschiedenartigsten Bacterien und ihres Pyrotoxins aus.

2. Diese Wirkung ist constant, kräftig und dauerhaft und erstreckt sich auf die Temperaturerhöhung, sowie auch auf alle secundären toxischen Erscheinungen, sowohl als Schutzmittel wie als Heilmittel. Im ersten Falle hindert es die Entwicklung, im zweiten bringt es den Verlauf zu entschiedenem Stillstande.

3. Die Wirkung dieses Serums erstreckt sich auch auf die Zukunft, indem es für eine gewisse Zeit nach seiner Injection die Thiere gegen spätere Einspritzungen von Bacterien und ihr pyrogenes Product unempfindlich macht.

4. Unsere Studien haben endlich noch eine andere, wissenschaftliche Bedeutung, insofern als durch das, was wir über den Mechanismus der Wirkung der antitoxischen Producte und über ihre Specificität wissen, die von dem Einen von uns ausgesprochene Idee a juvenibus immer mehr gestärkt wird, dass das Fiebergift der verschiedenen Bacterienarten ein einziges, allen gemeinschaftliches ist, wie auch die Substanz eine einzige, allen gemeinschaftliche ist, welche den Complex der Krankheitssymptome neutralisirt.

Diese Resultate, wenn auch schon an sich sehr wichtig, bilden erst den Anfang von Studien, welche wir weiter zu vertiefen beabsichtigen, indem wir zu diesem besonderen Zweck unter den verschiedenen Bacterien das wirksamste Vaccin auswählen und den Thieren den höchsten Grad von Immunität verleihen.

Unterdessen berechtigen uns die übereinstimmenden Resultate, welche wir erhalten haben, sowie die erprobte Unschädlichkeit der immunisirenden Producte, unser Serum am fieberkranken Menschen zu versuchen.