[Aus dem Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber eine specifische bakteriolytische Wirkung der Galle.

Von

Dr. F. Neufeld,
Assistenten am Institut.

Bekanntlich hat uns R. Koch zur Bekämpfung der Rinderpest eine Schutzimpfung kennen gelehrt, welche, abgesehen von dem glänzenden praktischen Erfolge der Entdeckung, theoretisch besonders dadurch bedeutsam erscheint, dass sie von allen bis dahin bekannten Methoden der Schutzimpfung völlig abweicht. Spritzt man nämlich einem gesunden Rinde eine gewisse Quantität Galle von einem an Rinderpest eingegangenen Thiere subcutan ein, so macht dasselbe eine ganz leichte Krankheit durch und ist darnach auf längere Zeit gegen die, sonst beinahe stets letal verlaufende Seuche immun. In Analogie mit anderen Immunisirungen könnte man daran denken, dass die Galle entweder das Toxin des Rinderpest-erregers oder aber eine lebende, abgeschwächte Modification desselben enthielte. Denn beides sind ja unsere hauptsächlichsten Hilfsmittel bei allen Immunisirungen, und das Auffallende läge dann nur darin, dass man dieselben in einem Organ des spontan gestorbenen Thieres bereits fertig gebildet vorfände, während gleichzeitig im Blute desselben der voll-virulente Krankheitserreger enthalten ist.

In der That liegt die Sache jedoch anders. Wie es nämlich schon von R. Koch ausgesprochen, dann von Kolle,¹ der seine Untersuchungen fortsetzte, sichergestellt worden ist, enthält die Galle ebenfalls den be-

¹ W. Kolle, Beiträge zur Klärung der Frage über die Wirkungsweise der Rinderpestgalle. *Diese Zeitschrift*. Bd. XXX.

treffenden — uns bisher übrigens unbekannten — Mikroorganismus in voller Virulenz, daneben aber eine während der Dauer der Krankheit entstandene Substanz, welche die Eigenschaft hat, gleichzeitig mit dem Krankheitskeime subcutan verimpft, die Generalisation desselben zu verhindern, so dass nur eine locale, ganz leicht verlaufende, oft sogar kaum bemerkbare Erkrankung entsteht, nach deren Ablauf die Immunität zurückbleibt. Durch ein einfaches mechanisches Verfahren, nämlich durch Centrifugiren, konnte Kolle den Krankheitserreger von der schützenden Substanz trennen.

Es lag nahe, zu untersuchen, ob auch bei anderen, insbesondere septicämischen Krankheiten, ähnliche Verhältnisse obwalten. Indem ich hierüber einige Versuche anstellte, fand ich eine besondere Einwirkung der Galle auf den Pneumococcus, die ich im Folgenden beschreiben will. Allerdings liegt dieselbe auf einem ganz anderen Gebiete: es handelt sich nämlich um eine Eigenschaft, welche der Galle normaler Thiere zukommt, nicht um eine solche, welche erst im Verlaufe einer Krankheit erworben wird.

Wenn in früherer Zeit die Galle allgemein in dem Rufe eines kräftigen Antisepticums stand, so ist man auf Grund verschiedener Erfahrungen von dieser Anschauung zurückgekommen, und Jeder, der selbst einmal mit Galle gearbeitet hat, weiss, wie schnell dieselbe, nachdem sie frisch dem Thierkörper entnommen ist, zu faulen beginnt; jedenfalls ist sie viel schwerer als irgend eine andere Körperflüssigkeit vor Fäulniss zu schützen. Ebenso, wie auf viele Saprophyten, ist sie auch, wie weiter unten noch ausgeführt werden soll, auf die meisten pathogenen Bakterien ohne jede „antiseptische“ Kraft, sondern bietet ihnen im Gegentheil einen guten Nährboden; für eine Anzahl von Bakterien wurde dieses Verhalten bereits von Leubuscher,¹ sowie von Eug. Fraenkel und P. Krause² festgestellt.

Im Gegensatz dazu entfaltet sie eine sehr stark spezifische Wirkung auf Fraenkel'sche Diplokokken. Bringt man beispielsweise 0.1^{cem} Kaninchengalle in ein Reagensröhrchen, füllt dazu 1.0 bis 2.0^{cem} einer Bouilloncultur von Pneumokokken und schüttelt kräftig durch, so bemerkt man meist schon sogleich, wenn man einen hängenden Tropfen des Gemisches anfertigt, dass die Kokken spärlicher sind, als sie es in der Bouillonculturen waren; die Ketten sind kürzer, einzelne Glieder davon erheblich kleiner und am Rande unregelmässig, wie „angenagt“. Im Verlauf der nächsten Minuten sieht man die Mikroorganismen theils immer

¹ Zeitschrift für klin. Medicin. Bd. XVII.

² Diese Zeitschrift. Bd. XXXII.

kleiner, theils auch nur undeutlicher, schliesslich ganz schattenhaft werden, bis sie endlich völlig unsichtbar sind. In keinem Stadium ist dabei eine Quellung zu constatiren. Der ganze Process nimmt eine etwas variable Zeit in Anspruch; manchmal ist er in 3 bis 4, manchmal erst in 15 bis 20 Minuten oder noch etwas später beendet: alsdann haben wir eine Flüssigkeit vor uns, welche dem blossen Auge absolut klar und durchsichtig, natürlich durch den Gallenfarbstoff grünlich oder bräunlich gefärbt erscheint. Auch mit dem Mikroskop entdeckt man nichts darin, als etwa einige, in der Galle enthaltene Epithelzellen: die Bakterien sind völlig in Lösung übergegangen. Auf einen neuen Nährboden übertragen, erweist sich die Flüssigkeit, wenn man den völligen Ablauf des Processes abgewartet hat, als steril.

Um makroskopisch den Fortgang der Auflösung zu verfolgen, kann man als Controle ein zweites Röhrchen mit ebenso viel Galle und dem gleichen Quantum derselben Cultur, welche jedoch durch Hitze abgetödtet ist, beschicken; dieses lässt keinerlei Auflösung erkennen und behält den gleichen undurchsichtigen Farbenton immer bei.

Das beschriebene Verhalten habe ich an jeder Kaninchengalle, die ich untersuchte, gefunden, gleichviel an welcher Krankheit das Thier eingegangen war, oder ob es, völlig gesund, zum Zwecke des Versuches getödtet wurde. Dagegen zeigte sich die Stärke der Wirkung bei verschiedenen Gallen recht wechselnd, d. h. es variirte die Schnelligkeit, mit welcher die Auflösung erfolgte, sowie das Quantum von Pneumokokkencultur, welches von einer bestimmten Menge Galle aufgelöst wurde. Die Zahlen in dem angeführten Versuche zeigen hierin ungefähr die untere Grenze, indem alle Sorten Galle das 10- bis 20fache ihres Volumens von frischer Diplokokken-Bouilloncultur aufzulösen im Stande waren; die meisten zeigten sich jedoch wirksamer und lösten das 50- bis 100fache, in seltenen Fällen sogar das 200- bis 300fache ihres Volumens. Es sind das Leistungen, die über die Wirkungen, welche stark baktericide Sera im Reagensglase auf gewisse Bakterienarten ausüben, quantitativ erheblich hinausgehen. Dabei erfolgt die Abtödtung, wie beschrieben, wenigstens bei Zusatz kleiner Mengen von Cultur recht schnell; bei grossen ist die Auflösung erst nach einigen Stunden vollendet.

Die Schwankungen in der Stärke der Wirkung sind zum Theil wohl nur scheinbare; insoweit sie auf verschiedener Löslichkeit der Gallen beruhen: klare, recht dünnflüssige Galle, welche sich mit der zugesetzten Bouillon sofort gleichmässig mischt, war stets wirksamer als zähflüssige und trübe, die beim Zusatz der Culturflüssigkeit grösstentheils zu Boden sinkt und beim Schütteln ungelöste Klümpchen in der Flüssigkeit zeigt.

Die beschriebenen Versuche wurden in der Regel bei Zimmertemperatur angestellt; sie verliefen ebenso bei 38°, ohne dass eine deutliche Beschleunigung des Auflösungsprocesses zu beobachten gewesen wäre. Andererseits erfolgte die Auflösung, wenn auch verzögert, noch bei einer Temperatur von 1 bis 2° C.

Die Galle von Kaninchen, die an Pneumokokken eingegangen waren, zeigte ebenfalls auflösende Kraft; dass dieselbe niemals den Krankheitserreger enthält, ist bereits von früheren Autoren hervorgehoben.

Auch bei anderen Thieren zeigte die Galle die gleiche Eigenschaft, wie bei Kaninchen, wenn auch quantitativ meist in geringerem Grade. So fand ich alle menschlichen Gallen, die ich untersuchte, wirksam, meist allerdings nicht so stark, als die von Kaninchen, wohl entsprechend ihrer zähflüssigen Beschaffenheit und ihrem Reichthum an ungelösten Bestandtheilen. Stark auflösend wirkte auch die meist klare Meerschweinechengalle, ebenso die eines Affen, welche das Hundertfache ihres Volumens von Pneumokokkencultur löste; geringere Werthe ergaben die Gallen eines Hundes, einer Ziege und einer Katze.

Es entsteht nun die Frage, ob bei diesem Vorgange die specifisch wirksamen Bestandtheile der Bakterien in Lösung gehen, oder ob sie dabei zerstört oder geschädigt werden. In der That ist das erstere der Fall: wir haben in der Galle ein Mittel, die wirksamen Substanzen der Bakterienzelle in eine lösliche Form überzuführen. Dies folgt aus der Thatsache, dass die durch Galle gelösten Diplokokken eine ausgezeichnete Immunisirungsflüssigkeit darstellen. Ich will hierfür, ohne an dieser Stelle auf die sonstigen Fragen der Immunisirung einzugehen, zwei Beispiele anführen.

Am 20. XII. 1899 werden 3^{cem} 20stündiger Pneumokokken-Bouilloncultur mit 0.2^{cem} Kaninchengalle versetzt. Nachdem diese Mischung (1 Theil Galle : 15 Theilen Cultur) etwa 1 Stunde gestanden, erhält ein Kaninchen davon 0.5^{cem} subcutan. Am 4. I. 1900 wird es mit 0.01^{cem} einer hochvirulenten Bouilloncultur Fränkel'scher Diplokokken subcutan infectirt, ohne zu erkranken. Das Controlthier, welches gleichzeitig 0.000 001 erhält, stirbt am 7. I. an Pneumokokkensepsis. — Ein anderes Kaninchen wird am 8. III. 1900 mit 2.0^{cem} Bouilloncultur, aufgelöst durch 0.1^{cem} Galle, vorbehandelt, und verträgt am 19. III. 0.1^{cem} der Cultur, während das Controlkaninchen nach 0.000 001 am dritten Tage eingeht. Es sind also die betreffenden Thiere durch eine einmalige Injection einer verhältnissmässig kleinen Dosis gelöster Diplokokken gegen das Zehntausend- bis Hunderttausendfache der tödtlichen Menge lebender Cultur immunisirt worden. In einer grösseren Anzahl von Versuchen habe ich mich davon überzeugt, dass man auf diese Weise einen beträchtlichen Grad von Im-

munität, dessen Höhe allerdings ziffermässig etwas schwankt, bei Kaninchen durch eine einmalige subcutane oder intravenöse, bei Meerschweinchen durch subcutane oder intraperitoneale Injection mit Sicherheit erreichen kann.

Hierbei empfiehlt es sich, die Galle in starker Concentration, etwa im Verhältniss von 1 : 10 bis 1 : 20 auf die zu lösende Cultur einwirken zu lassen, und zwar nicht zu kurze Zeit; denn mit einem in vitro baktericiden Serum theilt die Galle die Eigenthümlichkeit, dass gar leicht, auch wenn sehr grosse Mengen von Bakterien schnell vernichtet werden, ganz vereinzelte, etwa am Rande des Röhrchens, diesem Schicksale entgehen. Wird nun auf diese Weise auch nur die kleinste Menge lebender Keime mit injicirt, so stirbt das Thier unfehlbar, bevor die Immunität eingetreten ist.

Noch in einer anderen Hinsicht bietet die Auflösung der Diplokokken durch Galle eine interessante Analogie mit Beobachtungen, welche bei der Auflösung gewisser Bakterien durch Serum in vitro, besonders aber im Thierkörper beschrieben worden sind. Darnach sollen unter der Einwirkung des Serums die Bakterien bisweilen sehr hochgradige Formveränderungen eingehen, ja ein grosser Theil des Zelleibes soll sich auflösen können, ohne dass die betroffenen Mikroorganismen ihre Fortpflanzungsfähigkeit einbüssen. Etwas Aehnliches glaube ich nun bei der Einwirkung der Galle wahrgenommen zu haben, wobei freilich die Formveränderungen andere sind, als in den anderen thierischen Flüssigkeiten. Ich konnte nämlich bei der Gallenwirkung bisweilen Stadien beobachten, in denen ich mikroskopisch nichts mehr sah, was mit Diplokokken eine Aehnlichkeit hatte, sondern nur noch ganz kleine, eckige Körnchen, die auch gefärbt gar nicht an Kokken denken liessen, während ein Agarausstrich eine so reichliche Cultur ergab, dass ich nicht annehmen kann, dieselbe sei aus vereinzelt gut erhaltenen Diplokokken hervorgegangen, die etwa im Präparat übersehen sein könnten.

Weiterhin stimmt aber die Galle mit den anderen uns bekannten bakterienabtödtenden Körpersäften in dem wichtigsten Punkte überein, welcher dieselben am tiefsten von den chemischen Antisepticis trennt: nämlich in der Specifität, mit welcher die Körpersäfte electiv auf bestimmte Bakterienarten wirken, während sie andere gänzlich unbeeinflusst lassen oder ihnen sogar von vornherein als ausgezeichneter Nährboden dienen; von chemischen Desinficientien dagegen ist uns etwas Aehnliches nicht bekannt. Schon bei anderer Gelegenheit habe ich die Resultate mitgetheilt,¹ welche ich selbst in dieser Beziehung speciell bei Unter-

¹ Diese Zeitschrift. Bd. XXX. S. 510.

suchung der baktericiden Kraft des menschlichen Blutserums hatte und die mir durch weitere Untersuchungen bestätigt wurden. Ich fand bei der Untersuchung einer grösseren Anzahl menschlicher Sera, dass keines derselben irgend welche abtödtende Wirkung erkennen liess in Bezug auf drei Arten von menschenpathogenen Mikroorganismen: nämlich auf Streptokokken und Staphylococcus aureus, welche aus Erysipel und septicämischen bzw. pyämischen Processen von Menschen isolirt waren, sowie endlich, was uns hier am meisten interessirt, auf eine Anzahl von Pneumokokkenstämmen. Auch wenn ich von den genannten Bakterien die minimalsten Keimmengen in das Serum hineinsäte, wurden dieselben niemals abgetödtet, sondern wuchsen stets schnell zu einer reichlichen Cultur aus. Was die Pneumokokken anlangt, so lässt auch das Serum von Kaninchen keine baktericide Wirkung auf dieselben erkennen.

Es erscheint nun von Interesse, dass die Galle ihre starke keimtödtende Wirkung auf einen Mikroorganismus ausübt, gegen den das Blutserum unwirksam ist. Die Specificität ihrer auflösenden Kraft ist jedoch noch sehr viel stärker ausgeprägt, als die der Serumalexine und der Kreis der von ihr beeinflussten Mikroorganismen scheint ausserordentlich eng gezogen zu sein. In Gemeinschaft mit Hrn. Dr. Schütze habe ich eine Anzahl von Bakterienarten in ihrem Verhalten zur Galle von Menschen und Kaninchen untersucht. Wir untersuchten Milzbrand, Cholera, Typhus, B. coli, Pyocyaneus, Staphylokokken, Diphtherie, einige Stämme aus der Gruppe der hämorrhagischen Septicämie, Rothlauf, sowie einige Streptokokkenstämmen, und fanden darunter bisher keine Cultur, die in ähnlicher Weise wie der Fraenkel'sche Diplococcus aufgelöst worden wäre. Ja den meisten derselben diente die Galle als guter Nährboden, in dem sich auch kleine, darin eingebrachte Bakterienmengen trefflich vermehrten.

Verschiedene Pneumokokkenstämmen, die ich untersuchte, zeigten das gleiche Verhalten der Galle gegenüber. Eine völlige Ausnahme macht dagegen eine aus einem chronischen, fieberlosen, nach Ablauf einer Pneumonie zurückgebliebenen Process isolirte Cultur Fränkel'scher Diplokokken: sie wurde durch menschliche, Kaninchen- und Meerschweinchengalle absolut nicht beeinflusst, sondern wuchs sogar gut darin unter Bildung besonders ausgeprägter Kapseln. Diese Cultur war zugleich die einzige, welche, während sie für Mäuse stark virulent war, jeder Pathogenität für Kaninchen und Meerschweinchen entbehrte: die Thiere vertrugen bis zu 10^{ccm} davon ohne Schaden. Ich möchte aus diesem höchst merkwürdigen Verhalten keine weiteren Schlüsse ziehen, ehe es mir gelungen ist, noch andere derartige Culturen zu untersuchen.

Im Gegensatz nun zu den meisten anderen Mikroorganismen scheint die Galle in derselben Weise, wie auf den Pneumococcus, auf einen Mi-

kroben zu wirken, dessen Natur uns allerdings völlig unbekannt ist, nämlich auf den Erreger der Lyssa. Es geht dies aus den hochinteressanten Versuchen von Vallée hervor, auf die ich weiter unten noch zurückkomme.

Eine Erklärung für das sonst so schwer verständliche elective Verhalten thierischer Körperflüssigkeiten verschiedenen Bakterien-species gegenüber bieten uns die Ehrlich'schen Theorien, welche zunächst für die Hämolsine, sowie für die specifischen baktericiden Immunsera aufgestellt wurden. Hiernach sind in einem solchen baktericiden Immunserum zwei Componenten vorhanden, deren Ineinandergreifen erst die Auflösung des Bacteriums ermöglicht, nämlich eine relativ hitzebeständige, der Immunkörper oder Zwischenkörper, welcher erst im Verlaufe der Immunisirung entsteht und mit einer in ganz specifischer Weise auf ein bestimmtes Bacterium abgestimmten Atomgruppe in dieses eingreift, während er gleichzeitig mittels einer anderen Atomgruppe die zweite, nicht hitzebeständige Componente des Serums, das Complement, an sich bindet und es so in Contact mit dem Protoplasma der Bakterienzelle bringt. Diese zweite Substanz löst dann durch eine Art Verdauungswirkung die Bakterienzelle auf. Nun hat Moxter¹ nachgewiesen, dass auch in der baktericiden Wirkung des normalen Serums, also in der sogenannten Alexinwirkung, zwei Substanzen thätig sind, und wenn diese Fragen auch noch nicht alle im Einzelnen studirt sind, so kann man wohl auch für das normale Serum annehmen, dass, wenn dasselbe auf bestimmte Bakterien sehr stark, auf andere gar nicht abtödtend wirkt, es eben keinen „fangenden“ Atomcomplex enthält, welcher auf diese letzteren abgestimmt ist.

In ähnlicher Weise glaube ich nun, muss man — ohne etwas Weiteres aus dieser Theorie darauf zu übertragen — annehmen, dass auch die Galle auf den Pneumococcus durch Vermittelung eines Atomcomplexes wirkt, welcher in ganz specifischer Weise wiederum in eine bestimmte Atomgruppe des Pneumococcus eingreift, im Gegensatz etwa zu einem chemischen Antisepticum, welches das gesammte Protoplasma-molekül als solches angreift, ohne der Vermittelung einer besonderen Gruppe zu bedürfen, und welches daher auf die verschiedenen Bakterienarten ungefähr gleich wirkt, abgesehen von Differenzen, die sich aus der verschiedenen Permeabilität der Zellmembranen leicht verstehen lassen. Ganz ohne Beispiel wäre es jedenfalls anzunehmen, dass ein rein chemisch wirkendes Antisepticum sich nicht nur gegen verschiedene, einander nahe stehende Bakterienarten, sondern auch gegen eine virulente und eine avirulente Varietät desselben Bacteriums grundverschieden verhalten sollte. Wenn nun die Galle eine

¹ *Centralblatt für Bakteriologie*. 1899. Nr. 11/12.

grosse Anzahl von Bakterien gar nicht schädigt, so enthält sie eben wahrscheinlich keine auf entsprechende Bestandtheile dieser Bakterien abgestimmte Atomgruppen.

Wenn ich diesen Grundgedanken für den nächstliegenden zur Erklärung der Wirkungsweise der Galle halte, so lassen sich keineswegs die Einzelheiten der Theorien über die Hämolyse und Bakteriolyse des Serums darauf anwenden. Am allerwenigsten ist es möglich, in der Galle etwa einen so wärmelabilen Stoff als wirksam anzunehmen, wie es die Endkörper des Serums sind, die durch 60° vernichtet werden. Denn die Galle unterscheidet sich von den bisher bekannten baktericiden Körpersäften durch ihre enorme Widerstandsfähigkeit gegen Hitze. Sie verträgt nämlich nicht nur kurzes Erwärmen auf 100°, sondern ihre auflösende Kraft auf Pneumokokken wird selbst durch $\frac{1}{2}$ stündiges Kochen im Dampftopf nicht zerstört!

Es drängt sich nun die Frage auf, ob die spezifische baktericide Kraft der Galle dem Pneumococcus gegenüber als eine zweckmässige Schutzmaassregel des Organismus anzusehen ist? Dies ist von vornherein sehr wahrscheinlich, wenn es auch schwer ist, über die Art dieser Zweckmässigkeit etwas Sicheres auszusagen. Für das Wahrscheinlichste halte ich es jedoch, dass die beschriebene Eigenschaft der Galle nur ein Ausdruck derjenigen Schutzkräfte ist, welche zu Lebzeiten des Organismus in der Leber (und ebenso vielleicht in anderen Organen) einer Infection gegenüber zur Geltung kommen. Nun ist es mir allerdings bisher nicht gelungen, aus der Leber solche Stoffe zu extrahiren. Wir wissen aber aus anderen Versuchen, wie schwer derartige spezifische Substanzen aus den Zellen in Lösung zu bringen sind.

Einen gewissen Anhaltspunkt für die supponirte abtödtende Wirkung von Organen geben mir einige Beobachtungen, die ich bei Sectionen von Pneumonien gemacht habe. Ich fand, dass bisweilen aus Leber und Milz von Pneumonieleichen nur dann Pneumokokken auswuchsen, wenn eine Oese des Organsaftes in Bouillon gebracht, oder auch recht dünn auf Agar ausgestrichen wurde; dass dagegen Röhrchen desselben Agars, die dick mit dem Organbrei bestrichen wurden, steril blieben. Es steht dieses Verhalten, welches sich allerdings nicht bei der Section jeder Pneumonie zeigte, in einem Gegensatze zu den sonstigen Ergebnissen der bakteriologischen Untersuchungen von Leichenorganen, die Hr. Dr. Petruschky und ich mehrere Jahre hindurch regelmässig an allen in der Krankenabtheilung unseres Institutes Verstorbenen ausgeführt haben. Hierbei wurden im Allgemeinen die Agarausstriche aus den Organen mit ziemlich reichlichem Material gemacht, und es fand sich dabei, dass z. B. Strepto-

kokken und Staphylokokken, die bei septischen Infectionen in den Organen enthalten waren, mit der Menge des ausgestrichenen Materials um so zahlreicher wuchsen. Gerade dadurch, dass nach dieser Methode sich die Organe von Pneumonikern oft steril erwiesen, während die Fraenkel'schen Diplokokken in Organschnitten schon von Orthenberger,¹ im Blute von Lebenden durch Cohn² u. A. nachgewiesen waren, wurde ich dazu geführt, dass sich durch Untersuchung verdünnten Organsaftes (sowie durch Thierversuch) bessere Ergebnisse erzielen lassen.

Zur Stütze dieser Annahme möchte ich auch daran erinnern, dass das Vorhandensein von bakterienfeindlichen Stoffen in den Organen, welche nicht mit den baktericiden Körpern des Blutserums identisch sind, bereits nachgewiesen ist. Bitter³ konnte solche, auf Milzbrand- und Typhusbacillen stark wirkende Stoffe, die durch 1-stündiges Erhitzen auf 65° nicht zerstört wurden, aus Kaninchenorganen nach einer von Christmas angegebenen Methode darstellen.

Um der Frage näher zu treten, auf welchen Bestandtheilen der Galle deren Wirkung beruht, habe ich zunächst die sogenannte „krystallisirte Galle“ d. h. die Aetherfällung der in Alkohol löslichen Bestandtheile, welche nach Entfernung der Farbstoffe im Wesentlichen die glykochol- und taurocholsauren Salze enthält, in Untersuchung gezogen und gefunden, dass die wirksame Substanz darin übergeht. Da nun Glykokoll, sowie Taurin beide sich als unwirksam erwiesen, so scheint die specifische Wirkung der Galle an die Cholsäure gebunden zu sein, eine N-freie Substanz, welche nach den Annahmen der Physiologen durch die Thätigkeit der Leberzellen aus dem Blute entsteht und sonst nirgends im Körper vorkommt.

Schliesslich möchte ich noch einen Versuch erwähnen, welcher uns zu dem Ausgangspunkt dieser Untersuchungen, nämlich der Analogie mit der Koch'schen Rinderpestschutzimpfung, zurückführt und beweist, dass es ausnahmsweise auch einmal möglich ist, durch die Galle eines an Pneumokokkeninfection eingegangenen Thieres ein anderes gegen die Impfung mit einer virulenten Cultur zu schützen.

Am 26. VIII. 1899 wurden einem Kaninchen 0.35 ccm Galle eines anderen, kurz zuvor an Pneumokokken gestorbenen Kaninchens intravenös injicirt. Am 6. IX. überstand das Thier die Impfung mit 0.1 (subcutan) einer hochvirulenten Cultur, und am 13. IX. zeigte sein Serum specifische

¹ *Dissertation* aus Weigert's Institut. 1888.

² *Deutsche med. Wochenschrift*. 1897. Nr. 9.

³ Bitter, Ueber bakterienfeindliche Stoffe thierischer Organe. *Diese Zeitschr.* Bd. XII.

Veränderungen. Es ist mir trotz vielfacher Versuche nicht wieder gelungen, auf diese Weise Kaninchen zu immunisiren; z. Th. wurde dabei auch die Galle in Dosen von 0.3 und darüber schlecht vertragen und die Thiere gingen an Marasmus langsam zu Grunde. Zur Erklärung dieses Versuchsergebnisses nehme ich an, dass während der Krankheit durch die in der Leber und Galle zu Grunde gehenden Pneumokokken Giftstoffe frei werden, welche ebenso wie eine in vitro durch Galle aufgelöste Pneumokokkencultur Immunität erzeugen, dass diese Stoffe meist jedoch nicht in genügender Menge vorhanden sind und in ihrer Wirkung durch andere Gifte, die in der Galle enthalten sind, beeinträchtigt werden.

Dass in der That die Verhältnisse ganz anders liegen, wie bei der Rinderpest, geht auch aus Folgendem hervor. Koch fand nämlich, dass man der Rinderpestgalle eine vielfach tödtliche Menge hochvirulenten Rinderpestblutes zusetzen kann, ohne dass ein damit injicirtes Rind erkrankt, und Kolle wies nach, dass dies auch dann der Fall ist, wenn die Injection sogleich nach der Mischung gemacht wird, die Galle also keine Zeit hat, ausserhalb des Körpers auf die Krankheitserreger einzuwirken. Im Gegensatz hierzu tödtet zwar die Galle eines an Pneumokokken zu Grunde gegangenen Kaninchens, ebenso wie die des normalen Thieres, bei längerem Stehen grosse Mengen des Infectionsstoffes ab; wird jedoch, bevor die Abtödtung in vitro vollendet ist, auch nur die kleinste Quantität lebender Keime mit injicirt, so erliegt das Thier sicher der Infection.

Ganz ebenso scheinen nun die Verhältnisse bei einer Krankheit zu liegen, die im Uebrigen mit den Pneumokokkenkrankheiten keine Analogieen hat, nämlich bei der Hundswuth. Der erste Autor, der seine Aufmerksamkeit darauf richtete, Frantzius,¹ glaubte gefunden zu haben, dass in der Galle eines an Lyssa eingegangenen Thieres sich ebenso wie bei Rinderpest spezifische Schutzstoffe entwickelten. Vallée² wies darauf in durchaus einwandfreien Versuchen nach, dass diese Annahme unrichtig ist, indem die normale Kaninchengalle ganz dieselbe Eigenschaft besitzt: auch sie macht ein gewisses Quantum des Lyssagiftes unschädlich, wenn sie mit demselben gemischt eine Zeit lang steht; wird die Mischung dagegen sofort injicirt, so stirbt das Thier an Lyssa, gleichviel ob normale Galle oder solche von einem Lyssa-Kaninchen genommen wird. Da Vallée ausserdem fand, dass die Wirkung der Galle durch 10 Minuten langes Erhitzen im Autoklaven nicht aufgehoben wird, so erklärt er die-

¹ *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXIII. S. 782.

² *Annales de l'Institut Pasteur.* 1899.

selbe als die eines blossen Antisepticums. Nach meinen Versuchsergebnissen möchte ich darin trotz der Hitzebeständigkeit der wirksamen Substanz einen durchaus specifischen Auflösungsvorgang des Lyssavirus sehen. Die Versuchsthiere des Autors, welche die Impfung mit dem durch Galle abgetödteten Virus überstanden, zeigten keine Immunität darnach, im Gegensatze zu den von mir oben angeführten Thieren, welche mittels durch Galle aufgelöste Pneumokokkencultur immunisirt wurden. Dies kann einmal daran liegen, dass sich bei Lyssa durch einmalige Injection des abgetödteten Giftes keine Immunität erzielen lässt, vielleicht auch nur an der Kleinheit der Giftdosis.