



No. 19.

Berlin, den 7. Mai 1908.

34. Jahrgang.

Aus den Laboratorien des Schweizer Serum- und Impfinstituts in Bern. (Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. W. Kolle und Prof. Dr. E. Tavel.)

## Die Wertbestimmung des Dysenterieserums.

Von Prof. Dr. W. Kolle, Priv.-Doz. Dr. O. Heller und Dr. V. de Mestral.

Auf Grund der neueren klinischen Arbeiten ist wohl kaum daran zu zweifeln, daß dem Dysenterieserum nicht nur Schutzwirkung gegenüber der Ruhrinfektion, sondern auch eine ausgesprochene Heilwirkung bei Dysenterieerkrankungen innewohnt. Es sei hier nur auf die Arbeiten von Kruse, Shiga, Dopter und Vaillard, Kraus, Flexner, Dörr, Todd sowie die im vorigen Jahre stattgehabten Verhandlungen im wissenschaftlichen Senat der Kaiser Wilhelms-Akademie in Berlin verwiesen. Da also das Dysenterieserum bei der epidemischen Ruhr therapeutisch und prophylaktisch in größerem Umfange dauernd angewandt werden wird, muß für eine zuverlässige und einfache Wertbestimmungsmethode Sorge getragen werden. Wir haben uns seit mehreren Jahren in ausgedehntestem Maße mit dieser Frage beschäftigt. Ehe wir auf die Resultate dieser Untersuchungen, die zu einer praktisch brauchbaren und sicheren Methode der Wertbestimmung geführt haben, eingehen, erwähnen wir die bisher nach diesen Richtungen angestellten Versuche.

Zur Bestimmung des Gehalts an Immunitätseinheiten des Ruhrserums sind von verschiedenen Autoren lebende Kulturen benutzt worden.

Als Versuchstiere dienten in diesem Fall Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse. Dopter und Vaillard versuchten die antinfektiöse Kraft ihres Serums zu bestimmen, indem sie die Schutzwirkung des subkutan eingespritzten Serums gegenüber der subkutanen Einverleibung von lebenden Dysenteriebakterien bei Kaninchen von 2000 g Gewicht ermittelten. Kraus hat, obwohl er das Kaninchen für das geeignetste Tier zur Untersuchung der Dysenterietoxine und zur Auswertung des Serums hält, sowohl den Schutz wie Heilwert des Dysenterieserums gegenüber lebenden Bakterien an Mäusen geprüft. Dieser Autor hat Serum und lebende Kulturen gemischt intraperitoneal, ferner das Serum subkutan oder intraperitoneal nach und vor der intraperitonealen Injektion der lebenden Ruhrbazillen angewandt und eine Schutz- und Heilwirkung desselben auf diese Weise an Mäusen feststellen können. Kruse hat zu seinen Versuchen hauptsächlich Meerschweinchen benutzt. Bei dieser Tierart erzielte er eine Vermehrung der intraperitoneal inji-

zierten Ruhrbazillen, wenn er gleichzeitig oder vorher dem Tiere Gifte (Aggressine) derselben Bazillen subkutan einverleibte. Außerdem haben Kruse, Pane und Lotti die antinfektiösen Eigenschaften des von ihnen mit abgetöteten Agarkulturen an Pferden hergestellten Serums durch gleichzeitige intraperitoneale Injektion von Serum und Kultur bei Meerschweinchen festgestellt.

Bei der Prüfung verschiedener Versuchstiere auf ihre Empfänglichkeit für die lebenden Infektionserreger, die wir in umfangreichstem Maße durchgeführt haben, konnten wir nur sehr ungleichmäßige Ergebnisse erzielen. Die Protokolle dieser sowie aller später erwähnten Versuche werden mitgeteilt in den „Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten und den Laboratorien des Schweizer Serum- und Impfinstituts.“ Heft 1. Jena, Gustav Fischer, 1908. Trotz Verwendung verschiedener Kulturen der lebenden Shiga-Kruseschen Bazillen und Benutzung verschiedener Ruhrsera konnten weder bei Kaninchen noch Meerschweinchen oder Mäusen Versuchsreihen erzielt werden, aus denen sich der Gehalt des Dysenterieserums an Immunitätseinheiten annähernd genau bestimmen ließ. Die mit Kaninchen vorgenommenen Versuchsreihen ergaben deshalb kein gleichmäßiges Resultat, weil die Empfänglichkeit dieser Tiere schon für das reine Gift, noch mehr aber für die lebenden Infektionserreger eine sehr wechselnde ist.

Auch Versuche mit lebender Agarkultur ergeben unregelmäßige Resultate.

Es hängt offenbar viel für den Ausfall des Experiments davon ab, ob die Dysenteriebakterien sich im Körper der Kaninchen, wenn auch wenig, vermehren oder nicht. Das unterliegt offenbar Schwankungen, mit denen auch die Giftbildung im Körper der Kaninchen im Zusammenhang steht. Die Meerschweinchenversuche ergaben uns trotz zahlreicher Modifikationen der Experimente durchaus unbefriedigende und negative Resultate. Die Meerschweinchen sind weder für das Dysenteriegift noch für die Infektion mit lebenden Ruhrbakterien empfänglich. Wir haben zu den Versuchen vier verschiedene Stämme herangezogen. Die Einverleibung der Kultur geschah intraperitoneal. Um eine Vermehrung der Bakterien zu begünstigen, wurde nach dem Vorgang von Kruse, Pane und Lotti gleichzeitig mit den Infektionserregern bzw. vorher sogenanntes künstliches Aggressin, d. h. die aus den Ruhrbakterien mit Aqua destillata hergestellten Extrakte, eingespritzt. Die zahlreichen Versuche, eine sichere tödliche Dosis der Ruhrbakterien auf diese Weise zu ermitteln, sind aber fehlgeschlagen.

Einzelne Tiere gehen zugrunde nach der Einverleibung von einer Oese Agar-Kulturmasse, wenn ihnen gleichzeitig bzw. vorher Aggressin subkutan oder intraperitoneal gegeben wird, während andere Tiere die doppelte Menge und mehr, ohne der Infektion zu erliegen, ertragen.

Wenngleich dem Dysenterieserum sicher auf Grund der Tierversuche von Dopter und Vaillard, Kruse, Shiga und namentlich der von R. Kraus an weißen Mäusen angestellten sowie auf Grund der Schutzwirkung, die es beim Menschen entfaltet, und endlich als Folge anderweitiger wissenschaftlicher Feststellung (Komplementbindung) anti-infektiöse Eigenschaften zuzuerkennen sind, so wird doch für die Therapie des Dysenteriekranken in erster Linie neben den antiinfektiösen Eigenschaften der Antitoxingehalt von Bedeutung sein. Aus diesem Grunde haben auch verschiedene Forscher die antitoxische Wirkung des Dysenterieserums durch den Tierversuch zu bemessen sich bestrebt.

Dopter und Vaillard benutzten das in den Bouillonkulturen der Dysenteriebakterien nach zwanzigtägigem Wachstum auftretende, durch Filtration keimfrei gemachte Gift. Sie mischten das Gift, dessen tödliche Dosis 1,0 ccm für Kaninchen von 2 kg Gewicht bei subkutaner Einverleibung betrug, mit dem Serum und spritzten es subkutan ein. 1 ccm Serum neutralisierte 1 ccm Gift.

Wir haben zahlreiche Dysenterietoxine mit Serum an Kaninchen geprüft und sehr unregelmäßige Versuchsreihen erhalten. Da man zur Auswertung eines Serums auch ziemlich große Versuchsreihen braucht, so ist die Methode kostspielig.

Kraus und Dörr haben Serum und Gift intravenös, und zwar getrennt in verschiedene Ohrvenen bei Kaninchen injiziert.

Bei der Prüfung dieser Methode erhielten wir gleichfalls unregelmäßige Versuchsreihen. Das Gift zeigt namentlich bei Einverleibung in das Blutgefäßsystem seine große Affinität zu bestimmten, lebenswichtigen Zentren des Gehirns und geht Bindungen in diesem Organ ein, welche rasch zum Tode führende Läsionen bedingen, ehe es durch das Antitoxin neutralisiert werden kann.

Die abgetöteten Agarkulturen sind, soviel wir aus der Literatur haben ersehen können, von keinem der genannten Autoren zur Wertbestimmung des Dysenterieserums herangezogen worden.

Unsere Versuche zur Auffindung einer geeigneten Methode, den Gehalt des Dysenterieserums an antitoxischen Stoffen quantitativ genau zu bestimmen, wurden mit vier verschiedenen Sera im Schweizer Serum- und Impfinstitut an Pferden und Ziegen gewonnenen sowie mit drei Serumproben, die von Dopter und Vaillard im Institut Pasteur in Paris, von Kruse in Bonn und von dem Seruminstitut Gans in Frankfurt hergestellt waren, ausgeführt. Die Sera waren nach drei Prinzipien gewonnen. Die erste Gruppe umfaßt diejenigen Sera, welche mit abgetöteten Agarkulturen bzw. den extrahierten Bakterien-substanzen (Extrakte, gewonnen durch Schütteln mit destilliertem Wasser) hergestellt waren. Das zweite Prinzip bestand darin, die Pferde nur mit den Giften zu immunisieren, die durch keimfreie Filtration von 20 tägigen Bouillonkulturen gewonnen waren. Ein drittes Serum wurde präpariert durch Immunisierung von Tieren mit Giften, welche durch ganz kurz-dauerndes Ausschütteln von frischen Agarkulturen und nachfolgende Filtration hergestellt waren. Man verfährt zur Darstellung letzterer Gifte so, daß man 24 stündige Agarkulturen mit physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmt, die Bakterien suspension nach 15 Minuten langem Stehen scharf zentrifugiert, die klare Waschlösung abpipettiert, um sie alsdann durch Filtration von den Bakterien zu befreien. Wir haben der Kürze wegen die Gifte bezeichnet als Bouillongift (Filtrat 20 tägiger Bouillonkulturen), Aggressingift (hergestellt durch zweitägige Extraktion von Agarkulturen mit Aqua destillata) und Waschwassergift (gewonnen durch Auswaschen von Agarkulturen während 15 Minuten mit physiologischer Kochsalzlösung).

Bevor an die Versuche der Wertbestimmung des Serums gegangen wurde, stellten wir umfassende Experimente an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen an, um einerseits die tödliche Dosis für die betreffenden Tierarten zu ermitteln und andererseits festzustellen, bei welcher Tierart sich die gleichmäßigsten Giftbestimmungen vornehmen lassen. Die

Giftlösung, welche stets auf ihre Sterilität geprüft und mit Toluol oder Phenol versetzt war, wurde bei Kaninchen intravenös, subkutan und intraperitoneal, bei Meerschweinchen und Mäusen intraperitoneal und subkutan injiziert. Die zahlreichen und oft wiederholten Versuche haben unzweifelhaft dargetan, daß Meerschweinchen für die Wertbestimmung keines der drei genannten Gifte zu gebrauchen sind. Zu gleichen Resultaten war auch Dörr (1) gelangt. Die Tiere sind zu wenig empfänglich für das Dysenteriegift. Man muß sehr große Dosen des Giftes einspritzen, und es bleiben selbst nach beträchtlichen Mengen die Tiere oft noch am Leben. Bei den Versuchen an Kaninchen zeigte sich wiederholt die schon bei Benutzung lebender und abgetöteter Agarkulturen gefundene ungleichmäßige Empfänglichkeit für das Gift, für das manche Kaninchen überempfindlich sind, während andere Tiere bei subkutaner und intraperitonealer Einverleibung wenig reagieren. Bei weißen Mäusen, welche Dörr als völlig refraktär für die Toxine an Dysenteriebakterien auf Grund seiner Versuche bezeichnet hatte, dagegen erzielten wir mit allen drei Giftarten so durchaus gleichmäßige und eindeutige Versuchsreihen, daß wir diese Tierart zur Wertbestimmung des Dysenterieserums für geeignet hielten. Zu gleicher Zeit wurde die Frage geprüft, inwieweit das „Bouillongift“, das „Aggressingift“ und „Waschwassergift“ durch die verschiedenen Sera neutralisiert werden konnten.

Das mit dem filtrierten Gift 20 tägiger Bouillonkulturen an Pferden hergestellte Dysenterieserum wurde an Mäusen mit Hilfe der Mischungsmethode gegenüber den drei genannten Arten Gift austriert. Das Gift wurde in mindestens vierfach tödlicher Dosis mit fallenden Mengen des Serums versetzt, 10 Minuten im Reagenzglas bei Zimmertemperatur in Kontakt gelassen und intraperitoneal eingespritzt. Wir geben als Beispiele die folgenden Versuchsprotokolle wieder, aus denen hervorgeht, daß das Antitoxin, welches mit Giften alter Bouillonkulturen hergestellt ist, auch die aus jungen Agarkulturen ausgewaschenen Gifte (Waschwassergift) zu neutralisieren imstande ist.

#### Protokoll.

Serum Gertrud I. 0,5 ccm Bouillontoxin = vierfach tödliche Dosis.

2 Mäuse je 0,05 ccm Serum leben.

2 „ „ 0,01 „ „ „

2 „ „ 0,005 „ „ „

2 „ „ 0,003 „ „ „

2 „ „ 0,001 „ „ „

2 „ „ 0,0005 „ „ eine lebt,

die andere Exitus 5 Tage später.

Kontrollen: 2 Mäuse 0,5 Toxin + je 0,3 Normalserum } Exitus 3. resp. 1 Tag später.

2 „ 0,1 Normalserum } „

2 „ Toxin allein Exitus 3. resp. 2 Tage später.

#### Protokoll eines anderen Versuchs.

I. Serum Gertrud 0,5 ccm Bouillontoxin.

2 Mäuse 0,0005 Serum; eine lebt, die andere Exitus nach 5 Tagen.

2 „ 0,0001 „ Exitus nach 5. resp. 4 Tagen.

2 „ 0,00001 „ „ 3 Tagen.

Kontrollen: 2 Mäuse 0,3 Normalserum, Exitus nach 3. resp. 2 Tagen.

2 „ 0,1 „ „ 2 Tagen.

II. 0,5 ccm Waschwassergift = fünfmal tödliche Dosis.

2 Mäuse 0,01 Serum leben.

2 „ 0,005 „ „

2 „ 0,001 „ eine lebt, die andere Exitus nach 24 Stunden.

2 „ 0,0005 „ leben.

Kontrollen: 2 Mäuse 0,5 Toxin + je 0,3 Normalserum, Exitus nach 3 Tagen.

2 „ 0,1 „ + je 0,1 „ 2 u. 1 Tag.

2 „ 0,1 „ Exitus nach 3 und 2 Tagen.

2 „ 0,1 „ „ 4 „ 5 „

III. 0,5 ccm Aggressin aus gewaschenen Bakterien = fünfmal tödliche Dosis.

2 Mäuse 0,1 Serum leben.

2 „ 0,05 „ Exitus nach 3. resp. 10 Tagen.

2 „ 0,005 „ „ 1 Tag.

2 „ 0,003 „ „ 1. resp. 3 Tagen.

2 „ 0,001 „ „ 1. resp. 4 Tagen.

Kontrollen: 2 Mäuse 0,5 Aggressin + je 0,3 Normalserum, Exitus nach 1 resp. 3 Tagen.

2 „ 0,5 „ + 0,1 ccm „ 1 „ 2 „

1 Maus 0,2 Aggressin allein } Exitus nach 2. resp. 3 Tagen.

1 „ 0,1 „ „

Es wurde nun das mit dem „Waschwassergift“ hergestellte Serum in gleicher Weise an Mäusen gegenüber den zwei genannten Giften geprüft, mit dem Ergebnis, daß auch hier in durchaus eindeutigen Versuchsreihen die Neutralisierung der beiden Gifte erzielt wurde. Die folgenden Versuchsprotokolle geben hierüber Aufschluß.

Durchaus in Uebereinstimmung mit diesen Versuchsergebnissen stehen auch die Prüfungsergebnisse des dritten von uns hergestellten Serumpräparats gewonnen vom Pferde Abbazia.

Dieses mit Aggressingiften gewonnene und mit abgetöteten Dysenteriebakterien hergestellte Dysenterieserum besaß eine ähnliche giftneutralisierende Wirkung gegenüber den zwei verschiedenen Giften.

Zu ganz gleichen Ergebnissen führten auch die mit einem Ziegenserum angestellten Experimente. Die serumspendende Ziege Agathe war mit Aggressingiften längere Zeit subkutan vorbehandelt.

Ähnliche Resultate erhielten wir bei der Prüfung der oben erwähnten drei fremden Sera. Die ermittelten Titres entsprechen bei den einzelnen Versuchsreihen durchaus den Herstellungsmethoden, soweit dieselben bekannt sind.

Analoge Ergebnisse lieferten die Versuche mit „Waschwassergift“. Im Gegensatz zu den Resultaten, die wir mit den im hiesigen Institut hergestellten sowie von auswärts bezogenen Seren gegenüber Bouillontoxin und Waschwassergift erzielten, verliefen die Versuchsreihen, in denen die neutralisierende Wirkung der verschiedenen Sera gegenüber Aggressingift geprüft wurde. Hier zeigten sich Verschiedenheiten je nachdem, ob das echte Toxin, welches den zur Aggressinbereitung dienenden Bakterien anhaftete, entfernt worden war oder nicht. Wurden nämlich die zur Aggressinherstellung erforderlichen Bakterienmengen mit physiologischer Kochsalzlösung zweimal gewaschen, durch Zentrifugieren von der Waschflüssigkeit getrennt und mit destilliertem Wasser im quantitativ gleichen Verhältnis wie sonst bei der Aggressinbereitung zwei Tage geschüttelt und das Aggressin schließlich in der üblichen Weise fertiggestellt, so resultierte ein Gift, das sich, wie unten erwähnt, neutralisieren ließ; aber günstigstenfalls nur von einer Serummenge, die zehnmal größer war als diejenige, welche zur Neutralisierung des gleichen Multiplums Bouillontoxin erforderlich war (siehe oben III). War das Aggressin hingegen mit ungewaschenen Bakterien präpariert, sodaß in der Flüssigkeit neben den Endotoxinen und extrahierten toxischen Leibessubstanzen auch echtes Toxin in nicht unbeträchtlicher Menge vorhanden war, so war zur Neutralisierung dieses Aggressingiftes eine um das vielfache größere Serummenge nötig, oder die Neutralisierung blieb überhaupt aus. Als besonders unwirksam erwies sich hierbei das Pferdeserum, das durch Immunisierung mit Bouillongiften hergestellt war und gegenüber dem Bouillongift, wie dem Waschwassergift einen hohen antitoxischen Titre bei der Titrierung ergeben hatte.

Kraus und Dörr haben die Behauptung aufgestellt, daß Gift neutralisierende, schützende und heilende Wirkung des Ruhrserums in keinen direkten Beziehungen ständen, und folgern weiter, daß ein Rückschluß von der Menge der Antitoxineinheiten, wie sie durch die von uns angewandte Mischungsmethode festgestellt wurde, auf die heilende Kraft des Serums nicht zulässig sei. Die Autoren stützen sich hierbei auf ihre fast allein an Kaninchen angestellten Versuche. Bekanntlich hat sich die Bestimmung der Antitoxineinheiten des Diphtherieserums nach der Mischungsmethode, wie sie durch die klassischen Untersuchungen von Ehrlich in die Prüfungstechnik eingeführt ist, durchaus bewährt. Auch beim Tetanusserum geht, wie die Untersuchungen von Dönitz gezeigt haben, die heilende Wirkung dem Gehalt an Antitoxineinheiten, festgestellt durch die Mischungsmethode, parallel. Die Versuchsergebnisse bei dem Dysenterieserum würden also den von Ehrlich für Toxine und Antitoxine ermittelten Gesetzen zuwiderlaufen. Das Dysenterieserum wäre also entweder kein echt antitoxisches, mit dem Diphtherie- und Tetanusserum in Parallele zu setzendes Präparat, oder aber die von Kraus aus seinen Serumversuchen an Kaninchen gemachten Verallgemeinerungen müssen eingeschränkt werden. Das letztere scheint uns auf Grund unserer eigenen Versuche an Kaninchen und Mäusen das Wahrscheinlichste zu sein. Denn bei getrennter Einverleibung von Gift und Serum spielt die große Affinität des Dysenteriegiftes zu den nervösen Zentren und die damit einhergehende große Empfänglichkeit der Kaninchen, namentlich bei intravenöser Einverleibung desselben, die ausschlaggebende Rolle, nicht aber der Gehalt des Serums an Antitoxineinheiten. Die Kaninchen sind nämlich so empfänglich für große Dosen intravenös einverleibten Dysenteriegiftes, daß man auch mit einem vielfachen Multiplum der bei Be-

nutzung der Mischungsmethode neutralisierenden Dosis eine Heilwirkung nicht erzielt. Wir müssen deshalb, ehe nicht durch ganz große Versuchsreihen die individuelle Empfänglichkeit der Kaninchen ausgeschaltet wird, die Verallgemeinerung der Angaben von Kraus und Dörr aus ihren Kaninchenversuchen bezüglich Wirkung des Dysenterieserums auf andere Tierarten und auch auf den Menschen bis auf weiteres ablehnen. Das wird direkt bewiesen an dysenterievergifteten Mäusen. Es gelingt mit Hilfe des Serums, Mäuse, welche mit der vierfach sicher tödlichen Dosis des Giftes intraperitoneal gespritzt sind, noch bis zu sechs Stunden nach der Giftinjektion mit Sicherheit am Leben zu erhalten, wenn das Serum die genügende Menge von Antitoxinen nach Maßgabe der Titrierung der Einheiten mittels der Mischungsmethode enthält.

Dieselben Erwägungen sind auch maßgebend, die Wertbestimmung des Dysenterieserums nicht an Kaninchen, sondern an Mäusen vorzunehmen.

Wir müssen nun noch mit einigen Worten auf die Schlußfolgerungen, die sich aus unseren Versuchen für die Auffassung des Dysenteriegiftes ergeben, namentlich auf die Frage, ob das Dysenterietoxin in Analogie zu setzen ist mit dem Tetanus- und Diphtherietoxin oder den Endotoxinen näher steht, eingehen. Von der Beantwortung dieser Frage hängt es auch ab, ob das Dysenterieserum, dessen giftneutralisierende Eigenschaften wir beschrieben haben, als ein antitoxisches aufzufassen ist, ob wir ein echtes Dysenterieantitoxin vor uns haben, welches dem Gesetz der Multipla im Ehrlichschen Sinne gehorcht. Diese Frage ist unbedingt zu bejahen, denn wir kennen bis jetzt kein mit Bakterienleibern oder deren Derivaten hergestelltes Serum, welches imstande wäre, die Endotoxine von Bakterien so zu neutralisieren, wie das Dysenterieserum die Dysenterietoxine zu binden vermag. Auch spricht die durch Serumversuche nachgewiesene Identität der aus jungen Agarkulturen ausgewaschenen Gifte mit den in Filtraten der Bakterienkulturen enthaltenen für die Annahme, daß es sich um ein echtes Toxin handelt. Dieses wird durch das Dysenterieserum nach dem Gesetz der Multipla neutralisiert. Wir können aber auf Grund anderer Versuche nicht die von manchen Autoren, so neuerdings von Kraus, vertretene Ansicht teilen, daß Toxin und Endotoxin der Bakterien identisch sind. Vielmehr ist, wie aus den jetzt mitzuteilenden Versuchen hervorgeht, das lösliche Toxin der Dysenteriebakterien, von dem bisher in der Arbeit immer die Rede war, scharf zu trennen von dem Endotoxin, einem Gift, welches in den Bakterienleibern enthalten ist. Unsere Versuche liefern eine neue Stütze für die alte Pfeiffersche Auffassung von den Endotoxinen, welche eben im Gegensatz zu den echten Toxinen nicht von den Bakterienzellen sezerniert werden. Das so wirksame, rein antitoxische Serum neutralisiert nämlich die in den Bakterienleibern enthaltenen Gifte, die Endotoxine der Dysenteriebakterien, nicht. Entfernt man aus Agarkulturen durch einfaches Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung die Toxine, so sind diese gewaschenen Kulturen, gleichgültig, ob sie formerhaltene oder durch Autolyse aufgelöste Bakterien enthalten, gleichfalls für weiße Mäuse giftig. Zur Neutralisierung dieser Gifte war günstigstenfalls, wie oben erwähnt, das zehnfache derjenigen Menge Serum erforderlich, die das gleiche Multiplum der löslichen Giftdosis glatt neutralisierte. Daraus geht unwiderleglich hervor, daß wir zur Annahme von zwei Giften bei Dysenterie gezwungen sind; das eine derselben ist das lösliche Toxin, mit welchem das antitoxische Serum hergestellt ist. Dieses Toxin spielt bei der menschlichen Dysenterieerkrankung sowie bei der Erkrankung der Tiere zweifellos die dominante Rolle. Daneben ist aber auch die Leibessubstanz der Bakterien selbst giftig. Sie enthält Endotoxine, mit denen sich kein echt antitoxisches Serum herstellen läßt. Natürlich ist auch in der Leibessubstanz neben den Endotoxinen Toxin vorhanden. Hierdurch ist es selbstverständlich, warum ein mit abgetöteten oder lebenden Dysenteriebakterien hergestelltes Dysenterieserum neben seinen sicherlich vorhandenen antiinfektiösen Effekten auch antitoxische Eigenschaften gegenüber den löslichen Toxinen entfaltet.

Für die Praxis ergibt sich nun die Folgerung, das Dysenterieserum mit Rücksicht auf die sicher nachgewiesenen

antiinfektiösen Eigenschaften, die bei der Schutz- und Heilwirkung beim Menschen zweifellos eine nicht untergeordnete Rolle spielen können, mit den Bakterienleibern sowohl wie mit den Giften herzustellen. Da aber der Gehalt an Antitoxinen auf Grund aller Erfahrungen der Serotherapie für die Heilwirkung sicher das Entscheidende ist, so sollte für die Wertbestimmung des Dysenterieserums die Festsetzung der antitoxischen Einheiten das Wichtigste sein. Die Quoten an Anti-Endotoxinen, welche auch im Dysenterieserum vorhanden sind, sind nicht groß genug und nicht so wichtig in therapeutischer Beziehung, daß sie für die Wertbestimmung in Betracht kämen. Die von uns angegebene Methode läßt, was Einfachheit und Sicherheit anbetrifft, nichts zu wünschen übrig.

Literatur: Kruse, Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, dgl. 1901, 1903, 1907. — Shiga, ebenda 1901, 1903, Zeitschrift für Hygiene 1902, Bd. 41. — Dopter und Vailland, Annales de l'Institut Pasteur 1905, 1906, 1907. — Kraus und Dörr, Wiener klinische Wochenschrift 1905, 1906, Zeitschrift für Hygiene 1906. — Dörr, Dysenterietoxin. Jena, Gustav Fischer, 1907. — Lentz, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, Supplement Bd. I. — Konradi, Deutsche medizinische Wochenschrift 1903. — Flexner, Zentralblatt für Bakteriologie 1900, 1901. — Todd, British medical Journal 1903, Journal of Hygiene 1904. — Pané und Lotti, Zentralblatt für Bakteriologie. — Gabritschewsky, Zentralblatt für Bakteriologie 1904, Bd. 34, Ref. — Kruse, Rittershaus, Kemp und Metz, Zeitschrift für Hygiene 1907, Bd. 57. — Veröffentlichungen aus dem Gebiet des Militär-sanitätswesens 1908, H. 37: Ueber die Anwendung von Heil- und Schutzseris im Heere.