

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

XXIX. Jahrgang.

Redaction: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Eulenburg und Prof. Dr. J. Schwalbe, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig.
W. Lichtensteinallee 3. W. Am Karlsbad 5. Rabensteinplatz 2.

INHALT.

I. Aus dem Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.: Ueber freie Receptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. Von Prof. M. Neisser und Dr. K. Shiga. S. 61.

II. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin: Ueber die Unterscheidung von Menschen- und Thierknochen mittels der Wassermannschen Differenzirungsmethode. Von Dr. A. Schütze. S. 62.

III. Aus der I. chirurgischen Abtheilung des Neuen allgemeinen Krankenhauses in Hamburg-Eppendorf: Einiges über die sogenannte „physiologische Kochsalzlösung“. Von Dr. F. Engelmann. S. 64.

IV. Aus der Universitäts-Frauenklinik in Leipzig: Diabetes mellitus und gynäkologische Operationen. Von Priv.-Doz. Dr. H. Füh. S. 65.

V. Aus dem botanischen Institut der landwirthschaftlichen Hochschule und dem pflanzenphysiologischen Institut der Universität Berlin: Ueber das Gewebe und die Ursachen der Krebsgeschwülste. Von Dr. L. Feinberg. S. 67.

Aus der ärztlichen Praxis: Verband der dislozirten Phalangealfraktur. Von Dr. Clamann in Gross-Schwilper. S. 70.

Auswärtige Correspondenzen: Römischer Brief. Von Dr. G. Wild in Rom. S. 70.

Tropenkrankheiten und koloniale Medizin: Malariaimmunität und Kindersterblichkeit bei den Eingeborenen in Deutsch-Ostafrika. Von Oberstabsarzt Dr. Steuber in Dar-es-Salâm. S. 72.

Krankenpflege: Staatsaufsicht über das Krankenpflegewesen. Von Prof. D. Dr. Zimmer in Berlin-Zehlendorf. S. 73.

Therapeutische Neuigkeiten: Eine neue wirksame Lampe für lichttherapeutische Zwecke. Von Dr. H. Strebel in München. S. 73.

Der 80. Geburtstag Friedrich v. Esmarch's am 9. Januar 1903. Von Prof. Dr. George Meyer in Berlin. S. 75.

Zur Besetzung der Arztstellen an den Berliner Siechenanstalten. S. 75.

Mittheilungen über Congresses. S. 76.

Kleine Mittheilungen. S. 76.

I. Aus dem Kgl. Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M.

(Direktor: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich.)

Ueber freie Receptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin.

Von Prof. M. Neisser und Dr. K. Shiga.

Im Verlaufe unserer Studien über Proagglutinoide, deren erste Erforschung Volk-Eisenberg und Bail zu verdanken ist, sind wir zu weiteren unregelmässig verlaufenden Agglutinationsreihen gelangt, welche uns daran denken liessen, dass die im Kochsalzwasser aufgeschwemmten Bakterien an die Aufschwemmungsflüssigkeit Receptoren abzugeben vermöchten. In der That fanden wir, dass in einer wässrigen Aufschwemmung von erhitzten Typhusbazillen nach Entfernung der Typhusbazillen durch Filtration (Reichelfilter) freie Receptoren nachweisbar sind. Die Versuchsanordnung zur Gewinnung der freien Receptoren war die folgende:

Eine eintägige Agarkultur wurde in 10 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, eine Stunde lang bei 60° erhitzt, zwei Tage bei 37° gehalten und dann durch eine Reichelkerze filtrirt.

Der Nachweis der freien Receptoren war uns auf zweierlei Weise möglich. Einmal hatte diese Flüssigkeit die Fähigkeit, Agglutinin zu binden, wie der folgende Versuch beweist.

Typhus-immunserum	Filtrirte Aufschwemmung der Typhusbazillen	Agglutination nach 2 Stunden	
0,0025 ccm	1,0 ccm	—	Alle Röhrchen erhalten
"	1/2 "	—	0,5 ccm einer dichten formalinisirten Aufschwemmung von Typhusbazillen (Agarkultur). — Flüssigkeitsmenge in allen Röhrchen = 2 ccm.
"	1/4 "	—	
"	1/8 "	+	
"	1/16 "	+	
"	1/32 "	+	
"	—	++	

In diesem Versuch war also die Agglutination, welche bei Zugabe von 0,0025 ccm des Serums eintrat (siehe Controlle), durch Hinzufügen von 1,0, 0,5—0,25 ccm unseres Bakterienaufschwemmungsfiltrates hintangehalten worden. Dass hieran nicht etwaige andere, nicht spezifische, agglutinationshemmende Stoffe schuld waren, geht aus zwei anderen Versuchen hervor, in denen unsere filtrirten Aufschwemmungen unter anderen Bedingungen nicht agglutinationshemmend, sondern vielmehr gleichsam agglutinationsfördernd wirkten. Es handelte sich in beiden Versuchen um die Anwendung eines agglutinirenden Serums, dessen Agglutinin durch Belichtung und langes Stehen zum grossen Theil in Proagglutinoide umgewandelt war. Zusatz von abgetödteten (65°) Bazillen zu diesem Serum ergab eine Reihe, wie sie in Columne I dargestellt ist. Fügten wir aber 0,5 ccm unserer filtrirten Aufschwemmung hinzu, so entstand die in Columne II wiedergegebene Reihe.

Immunserum (Typhus)	I Zusatz von Typhuskultur	II Ausserdem Zusatz von 0,5 ccm der filtrirten Aufschwemmung	
1/10 ccm	—	+	Flüssigkeitsquantum in allen Röhrchen 2 ccm.
1/20 "	+	+	
1/40 "	++	+	

Des weiteren konnten wir eine agglutinationsfördernde Wirkung unserer filtrirten Aufschwemmung constatiren, wenn wir das Proagglutinoideum auf dieselben Bazillen wirken liessen, welche zur Darstellung unserer Filtrate gedient hatten. Diese Bazillen nämlich, von der Aufschwemmungsflüssigkeit befreit und mit frischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, zeigten die in Columne I des folgenden Versuches wiedergegebene Reihe, während Zugabe der ursprünglichen Aufschwemmungsflüssigkeit, welche durch Reichelfilter filtrirt war, die Proagglutinoidezone verkürzte (Columne II).

Immunserum (Typhus) §	I Von der ursprünglichen Aufschwemmungsflüssig- keit befreite Bazillen	II Nach Zusatz der ursprüng- lichen Aufschwemmungs- flüssigkeit, welche filtrirt war
$\frac{1}{10}$ ccm	—	+
$\frac{1}{20}$ "	+	++
$\frac{1}{40}$ "	++	++

Da dieselben Erscheinungen zu beobachten sind, wenn man statt der filtrirten Aufschwemmung die ganzen Bakterienleiber den einzelnen Röhrchen zusetzt, so schien uns dieses Verhalten unserer Aufschwemmungen am leichtesten damit erklärbar zu sein, wenn wir annahmen, dass die Aufschwemmungsflüssigkeit die Receptoren der Bakterien abgelöst von diesen enthielt.

Den zweiten wichtigen Beweis hierfür konnten wir auf immunisatorischem Wege erbringen. Es war uns nämlich, entsprechend den theoretischen Voraussetzungen, möglich, mit unseren filtrirten Aufschwemmungen die Entstehung von Agglutinin im Thierkörper anzuregen. Dabei zeigte sich, dass unser Filtrat der Typhusbazillenaufschwemmungen ohne jede giftige Wirkung auf Kaninchen und Meerschweinchen war. Kaninchen z. B. vertrugen intravenös 10 ccm, ohne irgendwelche Erscheinungen zu zeigen. Wir hatten damit eine bequeme Methode, um bei Kaninchen ein stark wirksames Agglutinin zu erzeugen. Bereits nach der zweiten Einspritzung hatte das Serum einen Titre von 1:5000, welcher nach der dritten Einspritzung auf 1:20 000 gestiegen ist. Dieser hohe Werth ist mit den Bakterienleibern nicht leicht zu erzielen, wie z. B. die Versuche von Neisser und Lubowski gezeigt haben.

Von besonderem Interesse war es nun, dass unsere so gewonnenen Sera auch eine starke baktericide Wirkung hatten, derart, dass 0,001 ccm des inaktivirten Serums plus 0,2 ccm aktiven Kaninchenserums (das an sich unwirksam war) eine unzählbare Aussaat von Typhuskeimen innerhalb 3 Stunden völlig abtödtete. Ob dieses schonende Verfahren der Einverleibung keimfrei filtrirter Aufschwemmung abgetödteter (60 Grad) Bazillen für die aktive Immunisirung des Menschen in Betracht kommt, müssen weitere Versuche lehren.¹⁾

Der Einfluss der Extraktionstemperatur erhellet aus einem Versuche, welcher zwei Kaninchen betrifft, die in völlig gleicher Weise immunisirt wurden; nur das Ausgangsmaterial war in beiden Fällen verschieden. Das eine Kaninchen erhielt die übliche filtrirte Aufschwemmung der bei 60° abgetödteten Bazillen, das andere eine filtrirte Aufschwemmung der bei 75° abgetödteten Typhusbazillen. Beide Kaninchen zeigten einen etwa gleich hohen Agglutinationstitre, der eher bei dem 75°-Thier etwas höher war; aber die baktericide Wirkung dieses Serums, unter den ganz gleichen Bedingungen wie das andere geprüft, war mindestens zehnmal schwächer als diejenige des anderen Serums. Es geht daraus von neuem die schon so häufig erwiesene Thatsache hervor, dass die die Agglutination auslösenden Stoffe relativ thermoresistent sind, während im Gegensatze hierzu die das Lysin auslösenden Stoffe erheblich thermolabiler sind.²⁾

Es lag für uns nahe, die gleichen Versuche mit dem Shiga-schen Dysenteriebacillus zu wiederholen, zumal es bekannt ist (siehe z. B. Lenz, Der Dysenteriebacillus, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, Bd. II), wie schwer die Immunisirung kleiner Versuchsthiere zum Zwecke der Gewinnung eines agglutinirenden Serums gelingt. Die Herstellung der freien Receptoren geschah in der gleichen Weise wie bei den Typhusbazillen, indem also eine Agarkultur mit 10 ccm Kochsalz aufgeschwemmt, bei 60° während einer Stunde abgetödtet, zwei Tage bei 37° gehalten und dann durch eine Reichelkerze filtrirt wurde. Wir begegneten dabei dem interessanten Darmgift, das Conradi

¹⁾ Das nach dem Verfahren Brieger's hergestellte Filtrat der Typhusbazillen dürfte nach den Angaben von Brieger und Schütze (Deutsche medizinische Wochenschrift 1902, No. 27) hierfür nicht in Betracht kommen, da die Brieger'schen Filtrate nur die Bildung von Agglutininen, nicht aber diejenige von baktericiden Substanzen hervorriefen.

²⁾ Erwähnt werde noch, dass durch Alkohol mit geringem Aetherzusatz ein Niederschlag in unseren filtrirten Aufschwemmungen erzielt wurde, der sehr leicht in kleiner Menge Kochsalzwasser wieder löslich war. Die Immunisirungsversuche mit diesem Alkoholniederschlag sind noch nicht abgeschlossen.

zuerst entdeckt hat, und das in der Arbeit von v. Drigalski¹⁾ kurz erwähnt ist, indem nämlich Kaninchen, welchen 0,5 oder 0,2 ccm dieser filtrirten Aufschwemmung intravenös injizirt wurde, innerhalb zwei Tagen mit dem charakteristischen Obduktionsbefund starben. Die Sektion zeigte hauptsächlich starke Hyperämie des Dünndarms, dessen Inhalt schleimig und gelblich war. Während des Lebens bestand starke Diarrhoe.²⁾

Ueber das Toxin vermögen wir vorläufig nur soviel zu sagen, dass es, wie schon aus dem Prozess seiner Gewinnung hervorgeht, nicht bei 60° inaktivirbar ist; bei 75° aber wird es stark abgeschwächt. Es ist durch Alkohol unter Aetherzusatz ausfällbar, ohne dadurch in seiner Wirkung wesentlich geschwächt zu werden. Da es sich im Gegensatz zu den filtrirten Aufschwemmungen der Typhusbazillen bei den filtrirten Aufschwemmungen der Dysenteriebazillen um stark toxische Substanzen handelt, so beanspruchen die Immunisirungsversuche naturgemäss längere Zeit. Wir können deshalb über die im Serum der immunisirten Thiere auftretenden antitoxischen, agglutinirenden und baktericiden Substanzen noch nichts Definitives mittheilen. Unsere bisherigen Resultate lassen aber umso eher günstige Erfolge erwarten als es uns in den filtrirten Aufschwemmungen der Dysenteriebazillen auf demselben Wege, wie er oben für die Typhusbazillen beschrieben worden ist, gelungen ist, neben den toxischen Receptoren auch agglutininbindende freie Receptoren nachzuweisen.

Zum Schlusse sei bemerkt, dass unser Verfahren nur längst Bekanntes combinirt; denn seit langem sind zur immunisatorischen Erzeugung von Antikörpern — abgesehen von der Verwendung lebender Bakterien — folgende Verfahren im Gebrauch:

1. Einspritzung von Emulsionen abgetödteter Bakterienleiber.
2. Filtrate.
3. Auszüge aus Bakterien mittels Chemikalien, zumal Alkalien.
4. Buchner'sche Presssäfte.

Die von uns benutzten filtrirten Hitzeextrakte sind aber nur für den Tuberkelbacillus zuerst von R. Koch, später von v. Behring und Landmann verwendet worden. Dass dieses Verfahren auch bei der Typhusimmunisirung von Vortheil ist, haben unsere Resultate gezeigt. Wir werden es naturgemäss auch bei anderen Bakterien zu verwerthen suchen.

¹⁾ Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militärsanitätswesens. Hirschwald, 1902. S. 107.

²⁾ Anmerkung. Soeben gelangt eine neue Arbeit von Conradi (diese Wochenschrift 1903, No. 2) in unsere Hände, welche über die Darstellung der Gifte aus Dysenterie- und Typhusbazillen ausführlich berichtet. Conradi benutzt zur Gewinnung seiner Gifte lebende, in Wasser aufgeschwemmte Bakterien. Nach ihm wird durch autolytische Prozesse das Gift frei. Die von Conradi erhaltenen Flüssigkeiten tödten nach seiner Angabe noch in einer Dosis von 0,1 ccm, sind also scheinbar stärker als unsere. Es ist aber dabei zu berücksichtigen, dass Conradi seine Bakterien in kleinen Mengen Kochsalzwasser aufschwemmt und nach der Filtration noch auf den 10.—50. Theil des Volumens einengt. Würden wir unsere filtrirten Aufschwemmungen, die an sich schon recht verdünnt waren, auf den 50. Theil einengen, so würde noch 0,004 ccm unserer filtrirten Aufschwemmungen die tödtliche Dosis gewesen sein. Auf jeden Fall leistet das Conradi'sche Verfahren zum mindesten nicht mehr als das unsrige. Der wesentliche Unterschied aber zwischen dem Conradi'schen und unserm Verfahren besteht darin, dass bei unserm Verfahren abgetödtete Bakterien unter Ausschluss der Autolyse zur Verwendung gelangten, welche unter dem Einfluss geeigneter Temperaturen die toxischen Receptoren abspalteten.