

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.

XXVIII. 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 Infektionskrankheiten in Berlin:* Ueber eine neue Art von Diphtherieserum. Von Prof. Dr. A. Wassermann. S. 785.

II. Ueber die Entstehung einer Malariaepidemie im Harlinger- und Jevelande während des Jahres 1901. Von Marinestabsarzt Dr. E. Martini in Berlin. S. 786.

III. *Aus der medizinischen Universitätsklinik in Göttingen:* Nephritis syphilitica acuta. Von Priv.-Doz. Dr. Waldvogel, Oberarzt. S. 788.

IV. *Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg:* Zur Frage der Entstehung der basophilen Körner in den rothen Blutkörperchen. Von Dr. P. Schmidt. S. 791.

V. *Aus der I. inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses am Urban in Berlin:* Die Bedeutung des Typhusbacillus bei Erkrankungen des Respirationsapparates im Gefolge des Ileotyphus und sein Auftreten im Auswurf. (Schluss.) Von Dr. F. Glaser, Ass.-Arzt. S. 793.

VI. Ueber die Häufigkeit des Stillens. Von Priv.-Doz. Dr. H. Neumann in Berlin. S. 795.

Aus der ärztlichen Praxis: Ein Fall von Anus praeternaturalis mit seltener Aetiologie und seltener Lokalisation. Von Dr. P. Speiser

in Bischofsburg (Ostpreussen). S. 795. — Wanderung eines Nagels vom Nasen-Rachenraum in das Mittelohr. Von Dr. Schade in Köslin. S. 796.

Epidemiologie: Mittheilungen über die Verbreitung von Volksseuchen. S. 796.

Oeffentliches Sanitätswesen: Ueber Untersuchungsstationen für Krebsverdächtige. Von Dr. I. Boas in Berlin. S. 798. — Anweisung zur Bekämpfung der Pest. Ref. Stabsarzt Dr. Schwiene (Berlin). S. 799. — R. Richter, Untersuchungen über die Sterblichkeitsverhältnisse im Regierungsbezirk Breslau; Th. Sommerfeld, Edgar Jaffe und J. Sauer, Wegweiser für die Berufswahl. Ref. Priv.-Doz. Dr. H. Neumann (Berlin). S. 799.

Standesangelegenheiten: O. Mugdan, Kommentar für Aerzte zum Gewerbeunfallversicherungsgesetz. Ref. Reg.-Rath Prof. Lass (Neubabelsberg). S. 799.

Therapeutische Neuigkeiten: Verschiedenes. S. 800.

Mittheilungen über Congresse. S. 800.

Kleine Mittheilungen. S. 800.

I. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. (Direktor: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber eine neue Art von Diphtherieserum.¹⁾

Von Prof. Dr. A. Wassermann.

Bekanntlich unterscheiden wir im Verfolge der grundlegenden Entdeckung von Behring zwei grosse Gruppen von Immunseris, die von Behring, Ehrlich und Roux zuerst näher studirten antitoxischen, und die von Metschnikoff, R. Pfeiffer und mir davon unterschiedenen baktericiden Sera. Die ersteren wirken ausschliesslich auf die vom Bakterienleib abgeschiedenen spezifischen Gifte, während die letzteren ihre Wirkung ausschliesslich auf die dem Bakterienleib angehörenden Stoffe entfalten.

Der Typus eines rein antitoxischen Serums ist das von v. Behring entdeckte Diphtherieserum. Bereits sein Entdecker konnte bei den ersten Versuchen feststellen, dass dieses Serum nur das spezifische Diphtheriegift bindet und auf diese Weise neutralisirt, die Diphtheriebazillen selbst indessen nicht beeinflusst.

Im Gegensatze hierzu wirken die baktericiden Sera nur auf die Bakterien selbst oder auf gewisse Stoffe, welche einen Theil des Bakterienleibes bilden, nicht aber auf die eigentlichen Bakteriengifte. — Diese Wirkung der baktericiden Sera auf die Bakterien äussert sich nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen in dreierlei Weise. Erstens durch die Abtödtung und Auflösung der Bakterien, indem der im baktericiden Serum enthaltene spezifische Immunkörper die verdauenden Fermente der normalen Körpersäfte, die Complemente auf die betreffende Bakterienart concentrirt und so zur Verdauung bringt (Ehrlich). Zweitens durch das Phänomen der Agglutination, indem in allen bisher bekannten baktericiden Seris spezifische Stoffe enthalten sind, welche sich mit dem Bakterienleibe binden und im Verfolge damit eine makroskopisch sichtbare Zusammenballung der

Mikroorganismen in einer bis dahin homogen diffusen Bakterien-suspension erzeugen (Gruber-Durham). Drittens durch das Phänomen der Präzipitation, indem im baktericiden Immunserum Stoffe vorhanden sind, welche mit gewissen aus den zerfallenen Bakterienleibern ausgelaugten Stoffen sich chemisch binden und diese zur Coagulation, zur Fällung bringen. Setzt man also genügend wirksames baktericides Serum zu einer klaren Flüssigkeit zu, welche derartige Eiweisssubstanzen des betreffenden Bakterienleibes gelöst enthält, so entsteht sehr rasch ein flockiger Niederschlag (Kraus). Alle hier aufgezählten und bisher bekannten Funktionen des baktericiden Serums äussern sich demnach, wie eingangs erwähnt, ausschliesslich auf den Leib der Bakterien oder die die Leibessubstanz derselben bildenden Stoffe, während das Antitoxin keines der drei Phänome hervorruft, da es zu dem Bakterienleib selbst keine Avidität besitzt. Mein Bestreben ging nun dahin, auch für Diphtheriebazillen ein Serum zu erzielen, das nicht, wie das bisher bekannte, rein antitoxisch ist, sondern im Gegensatze hierzu auf die Leibessubstanzen der Diphtheriebazillen selbst wirkt. Schon früher¹⁾ hatte ich bei einer anderen Bakterienart, dem Bacillus pyocyaneus, in dieser Richtung Versuche angestellt, und ich konnte damals zeigen, dass die Produktion von einerseits Antitoxin oder andererseits Stoffen, welche zu den Bakterien selbst spezifische Avidität besitzen, direkt abhängig ist von der Art und Weise, wie wir das serumliefernde Thier vorbehandeln. Injizieren wir bei der genannten Bakterienart einem Thiere Gift, so erhalten wir im Serum Antitoxin und geringe Mengen der zweiten Art Stoffe, injizieren wir statt Gift Bakterienkörper, so erhalten wir kein Antitoxin, dagegen grösste Mengen der auf den Bakterienleib wirkenden Stoffe.

Auf Grund dieser damaligen experimentellen Resultate behandelte ich seit längerer Zeit Kaninchen mit den Leibessubstanzen der Diphtheriebazillen vor. Das Einfachste schien ohne weiteres, zu diesem Zwecke den Thieren grosse Mengen der Diphtheriebazillenkörper zu injizieren. Indessen vertrugen die mir zur Verfügung stehenden kleineren Versuchsthiere die Injektionen grösserer

¹⁾ Nach einer am 24. Oktober in der physiologischen Gesellschaft in Berlin gehaltenen Demonstration.

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1896, Bd. XXII.

Mengen tochter Diphtheriebazillenkörper sehr schlecht, sie gingen nach einiger Zeit fast alle marantisch oder an Stallseuchen zu Grunde, so dass ich eine andere Art der Vorbehandlung für Kaninchen vorzog. Indessen ist es nicht ausgeschlossen, dass von grösseren, kräftigeren Thieren, Ziegen und Pferden, diese Vorbehandlung mit unveränderten zerkleinerten tochten Diphtheriebazillen, deren Gehalt an Diphtheriegift in der weiter unten besprochenen Weise ausgeschaltet ist, weit besser vertragen wird. Ich habe nach dieser Richtung gegenwärtig eine Ziege im Versuch. Für die Gewinnung von Leibessubstanzen der Diphtheriebazillen zwecks Vorbehandlung der Kaninchen zog ich daher das Verfahren vor, welches R. Koch zuerst bei den Tuberkelbazillen angewendet hat. Die Diphtheriebazillenleiber, welche mir zum Theil von Herrn Dr. Aronson in grossen Mengen liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt, theilweise von mir selbst gewonnen waren, wurden 24 Stunden bei 60° getrocknet und abgetötet, dann im Exsiccator scharf getrocknet und nunmehr im Achatmörser feinstens zerrieben. Alsdann wurde dieses Bakterienpulver extrahirt, und zwar nach dem Vorgange von Aronson¹⁾ mit einer 0,1%igen Aethylen-Diaminlösung. Es wurden zu 1 g des getrockneten, zerriebenen Diphtheriebazillenpulvers 20 ccm der Aethyldiaminlösung zugesetzt, mehrere Stunden im Schüttelapparate geschüttelt und alsdann nach 24stündigem Stehen filtrirt oder centrifugirt. Die auf diese Weise erhaltene klare Lösung von gelblicher Farbe enthält reichlich aus den Bazillenleibern extrahirte Substanzen und giebt bei Zusatz von Essigsäure, wie dies Aronson bereits angegeben hat, einen reichlichen Niederschlag.

Injiziert man nun 1—2 ccm dieser Lösung Thieren, Kaninchen oder Meerschweinchen, so gehen diese akut an Diphtherievergiftung zu Grunde, indem neben den Leibessubstanzen der Diphtheriebazillen auch das in diesen noch vorhanden gewesene, noch nicht von den Leibern abgeschiedene spezifische Diphtherietoxin in die Aethyldiaminlösung übergegangen war. Um demnach Thieren rasch grössere Mengen dieser Leibessubstanzen beibringen und so ein auf diese stark wirkendes Serum erzielen zu können, ist es nöthig, das neben denselben noch vorhandene Diphtherietoxin vor der Injektion erst zu neutralisiren. Dies gelingt leicht, indem wir die Lösung der Diphtheriekörpersubstanzen mit einer genügenden Menge Diphtherieantitoxin versetzen.

Mit einer solchen alkalischen Lösung von Diphtherieleibersubstanzen, deren Gehalt an spezifischem Diphtheriegift durch Diphtherieantitoxin für den Organismus ausgeschaltet war, habe ich sodann eine Reihe von Kaninchen vorbehandelt. Die Thiere erhielten mehrfach in Pausen, die sich nach dem Befinden der Thiere richteten, intravenöse Injektionen von 2—4 ccm der beschriebenen Flüssigkeit. Auf die Injektionen reagirten die Thiere fast stets mit einer beträchtlichen Verminderung des Körpergewichtes, sodass also diese Leibessubstanzen der Diphtheriebazillen keineswegs indifferent für den lebenden Organismus sind. Besonders giftige Wirkungen vermögen dieselben nach meinen bisherigen Untersuchungen bei Ziegen auszuüben. Das Serum der derart vorbehandelten Kaninchen wurde nunmehr auf seine Wirkung gegenüber den beschriebenen Substanzen der Diphtheriebazillenleiber geprüft. Setzt man dieses Serum in ungefähr gleichen Theilen zu einem klaren Auszuge der Diphtheriebazillenleiber zu, so entsteht sehr rasch eine Trübung, welche sich als flockiger Niederschlag zu Boden setzt. Vermischt man das bisherige antitoxische Diphtherieserum in der gleichen Weise mit einer Lösung dieser Substanzen, so tritt keinerlei Wirkung auf, ebenso hat normales Kaninchenserum keinen Einfluss. — Wir sehen demnach aus diesem Versuche, dass es gelingt, ein von dem bisherigen antitoxischen Diphtherieserum verschiedenes präzipitirendes Serum zu erzielen, welches im Gegensatze zu dem ersteren Stoffe in sich birgt, welche auf die Körpersubstanzen der Diphtheriebazillen selbst eine spezifische Wirkung ausüben. Dieses neue Serum ist in mehrfacher Beziehung von Interesse. Vor allem zeigt es uns von neuem, dass die Art eines Serums von den zur Vorbehandlung der Thiere verwendeten Stoffen und nicht von der biologischen Eigenthümlichkeit der betreffenden Bakterienspezies abhängt. Alles kommt in dieser Beziehung darauf an, die jeweiligen Substanzen, seien es Körpersubstanzen der betreffenden

Bakterien, sei es das spezifische Toxin der betreffenden Bakterienart in genügender Weise zu gewinnen. Gelingt dies, dann haben wir es in der Hand, ein auf die ersteren Stoffe wirkendes oder ein antitoxisches Serum zu erhalten.

Weiterhin bietet dieses neue Serum eine weitere Möglichkeit, die Differenzirung der echten und der Pseudodiphtheriebazillen mit Hilfe der Agglutination und Präzipitation zu bearbeiten.

Endlich wäre es nicht ausgeschlossen, dass ein solches Serum, welches auf Substanzen der Diphtheriebazillenleiber spezifisch wirkt, vielleicht auch in der Praxis einen gewissen Werth erlangen kann. Wenngleich es unzweifelhaft ist, dass das Krankheitsbild der Diphtherie von dem spezifischen Diphtheriegift beherrscht wird, und dementsprechend die vorzüglichen Erfolge des v. Behring'schen Diphtherieantitoxins bei der Behandlung dieser Krankheit ihre Erklärung finden, so könnte daneben eine Wirkung auf diese anderen Substanzen der Diphtheriebazillen, die, wie wir sahen, ebenfalls nicht indifferent für den Organismus sind, in manchen Fällen vielleicht von Nutzen sein. Ich denke hierbei auch an die Möglichkeit, dass vielleicht durch Combination des bisherigen Antitoxins mit einem auf die Bakterien selbst wirkenden Serum die bei Reconvaleszenten und bei Gesunden oft sehr lange im Rachen befindlichen Diphtheriebazillen, auf deren epidemiologische Wichtigkeit erst jüngst wieder E. Neisser hinwies, rascher zum Verschwinden gebracht werden könnten. Zu diesem Behufe müsste ein derartiges Serum in grösseren Quantitäten, sei es durch Immunisiren von grösseren Thieren mit den zertrümmerten, vorher durch Antitoxin neutralisirten Bazillenleibern, oder mit deren extrahirten Substanzen gewonnen werden. Ob in letzterem Falle die zu der Extraktion dieser Stoffe von mir bisher befolgte Methode nach Aronson die beste ist oder ob es sich nicht mehr empfiehlt, eine der jüngst von Brieger zu diesem Zwecke angegebenen Methoden anzuwenden, ist Sache weiterer Versuche. Es kommt vor allem darauf an, möglichst alle den Bakterienleib zusammensetzenden Substanzen in chemisch unveränderter Form in grossen Mengen bei den Thieren zur Resorption zu bringen, um auf diese Weise zu einem baktericiden Serum zu gelangen. Die prinzipielle Möglichkeit, bei Diphtherie neben dem bisherigen antitoxischen Serum ein auf gewisse Körpersubstanzen der Diphtheriebazillen selbst wirkendes Serum zu erzielen, ist jedenfalls durch die hier wiedergegebenen Versuche erbracht.

¹⁾ Archiv für Kinderheilkunde Bd. XXX.