

Wirkung mitrechnen darf oder ob er nicht vielleicht als langsames Abklingen der Leukocytose aufzufassen ist, das während der Behandlung auftrat, muß dahingestellt bleiben.

Die Patienten Nr. 8 und 11 lebten nur noch so kurze Zeit nach der Behandlung, daß man diese Fälle nicht mit berücksichtigen kann.

Schlußfolgerungen. Grundsätzlich wäre zunächst zu sagen, daß das vorgelegte Material zu klein ist, um weitergehende und sichere Schlüsse zu gestatten.

Es scheint zwar, daß mit dem Ganzkühlungsverfahren gewisse schmerzbehebende Wirkungen zu erzielen sind, aber ganz überzeugend vermag vorläufig keiner der Fälle zu wirken. In einigen Fällen erkennt man einen Einfluß auf den Tumorumfang. Dabei ist doch auf die Tatsache hinzuweisen, daß in 2 Fällen von strahlenempfindlichen Geschwulstformen (Nr. 2 und 7) eben diese Wirkung durch Rückbildung eines Tumors zum Ausdruck kam, während in einem Falle mit ausgedehntem, aber nicht strahlenempfindlichem Tumor keine Anzeichen solcher Rückbildung zu sehen waren.

Von den 11 behandelten Patienten starben, wie ausgeführt, 6 in unmittelbarem Anschluß an die Behandlung, trotz aller aufgewandten Vorsicht. Eine Erklärung dafür ist wahrscheinlich vor allem darin zu finden, daß alle Patienten zu dem Zeitpunkt, da die Ganzkühlung als eine Art ultimum refugium ausgeführt wurde, entweder kachektisch waren oder doch sonstwie von ihrer Krankheit oder früheren Strahlenbehandlungen geschwächt. Alle starben sie an Kreislaufinsuffizienz während des Wiedererwärmens oder unmittelbar danach. Das ist ja keine unbekannte Erscheinung, denn das gleiche kommt vor, wenn Menschen, die der Erschöpfung und Durchkühlung im Schnee ausgesetzt waren, wieder auf normale Körpertemperatur gebracht werden sollen.

In Übereinstimmung mit FAY und SMITH haben auch wir eine gewisse schmerzstillende Wirkung der Kältebehandlung erkannt. Auf der andern Seite glauben wir doch mit VAUGHN, daß diese Behandlung nicht nur an sich gewagt ist, sondern auch gefährlicher als andere aktive Schmerzbehebung, so z. B. subarachnoidale Alkoholinjektionen, die nach unseren Erfahrungen da, wo ihre Anwendung möglich ist, sicherer in der Wirkung und dabei weniger gefährlich sind.

Was den Einfluß auf die Größe der Tumoren betrifft, so glauben wir, ein Einschwinden gewisser strahlenempfindlicher geschwollener leukämischer Lymphknoten, möglicherweise auch eines strahlenempfindlichen Tumors (Reticularsarkom) festgestellt zu haben; darüber hinaus haben wir jedoch keine Verkleinerung von Tumoren beobachtet. Eine günstige Beeinflussung des Blutbildes meinen wir bei einem Patienten mit lymphatischer Leukämie gesehen zu haben, ohne doch dessen ganz sicher zu sein.

Unsere Erfahrungen, die somit mit denen der angeführten Amerikaner VAUGHN, GERSTER und Mitarbeiter, GORDON und CRESCI, übereinstimmen, lassen sich danach folgendermaßen zusammenfassen:

Eine gewisse schmerzstillende Wirkung und möglicherweise auch eine günstige Beeinflussung einiger Tumorformen kann in denjenigen Fällen erreicht werden, wo die Behandlung von ausreichender Dauer war. Diese Behandlung ist aber an sich zu gefährlich, und man kann bessere Erfolge mit weniger gefährlichem Vorgehen erreichen.

Zum Abschluß noch eine kurze Mitteilung über die andere Form der Kältebehandlung, nämlich der lokalen Anwendung, die wir als „Teilkühlung“ zu bezeichnen vorschlugen.

Nur in einem einzigen Falle haben wir sie angewandt, und zwar bei einem jungen Patienten, der Knochenmetastasen von einem Hypernephrom zum Fußrücken und dem unteren Crusende hatte.

Technisch wurde die Behandlung so ausgeführt, daß das Unterende der Extremität vom Knie bis zum Vorderfuß mit einem Gummischlauch umwickelt wurde, durch den ein Wasserstrom von etwa 5–8° lief. Etwa 150 Stunden im ganzen dauerte die Behandlung, doch trat weder Schmerzbehebung noch Rückgang des Tumors ein. Der Patient empfand die Behandlung unangenehm. Später wurde subarachnoidale Alkoholinjektion ausgeführt, worauf völlige Schmerzfreiheit eintrat.

Überblicken wir noch einmal das Gesamtbild, wie es sich nach unseren eigenen Beobachtungen und aus der Literatur gestaltet, so müssen wir einräumen, daß bisher noch keine wirklich greifbaren Fortschritte durch die Kryotherapie in der Behandlung des Krebses, dieser schweren Geißel der Menschheit, gewonnen wurden. Der in der Einleitung angedeutete „Spielraum“ für neue Behandlungsverfahren in den ganz schweren Fällen ist noch immer sehr klein. Aber aus den noch so bescheidenen ersten Erfolgen heraus kann doch ein Hoffnungsschimmer erblickt werden und der Gedanke auftauchen, daß das Grundprinzip etwas Richtiges enthalten mag und nur die dazugehörige technische Ausführung erst gefunden werden muß. Weitere experimentelle Untersuchungen über die Wirkung niedriger Temperaturen auf Geschwulstgewebe werden deshalb erforderlich sein, und nur für den Fall, daß dabei eindeutig ermutigende Resultate herauskommen, würde der Versuch zulässig sein, diese als heroisch zu nennende Behandlungstechnik auch am Menschen therapeutisch auszubauen.

Alles in allem ist das Material zu klein gewesen, um zuverlässige Schlüsse möglich zu machen.

Das Prinzip der Kälteeinwirkung kann zwar richtig sein, aber es muß doch erst durch weitere experimentelle Untersuchungen die richtige Form für ihre Anwendung in der Therapie am Menschen gefunden werden.

Literatur: JAMES ARNOTT, On the treatment of cancer by the regulated application of anaesthetic temperature. S. 507. London 1851. — B. L. COLEY and N. L. HIGINBOTHAM, Surgery 5, 112 (1939). — T. FAY, N. Y. State J. Med. 40, 18 (1940). — T. FAY and C. G. HENNY, Surg. etc. 66, 512 (1938). — T. FAY and A. MAC CRAVEY, Diseases of Nervous System 1, Nr 7 (1940). — JOHN C. A. GERSTER u. a., Bull. N. Y. Acad. Med. 16, 312 (1940); ref. J. amer. med. Assoc. 114, 2390 (1940). — C. F. GESCHICKTER and M. M. COPELAND, Tumors of Bone. S. 494. 1936. — C. A. GORDON and J. V. CRESCI, Amer. J. Obstetr. 41, 281 (1941). — F. HOWITZ, Hosp.tid. 1901, 1017. — C. HUGGINS and B. H. BLOCKSON jun., J. of exper. Med. 54, 253 (1936). — C. HUGGINS and W. J. NOONAN, J. of exper. Med. 54, 275 (1936). — M. L. MASON, Surgery 5, 27 (1939). — G. T. PACK and F. E. ADAIR, Surgery 5, 47 (1939). — L. W. SMITH, Arch. of Path. 28, 420 (1939). — L. W. SMITH and T. FAY, J. amer. med. Assoc. 113, 653 (1939) — Amer. J. clin. Path. 10, Nr 1 (1940). — A. M. VAUGHN, J. amer. med. Assoc. 114, 2293 (1940).

IMMUNITÄTSERSCHEINUNGEN IM EXPERIMENTELLEN FIEBER MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES PYROGENEN STOFFES AUS TYPHUSBAKTERIEN.

Von

EUGENIO CENTANNI,

Em. Direktor des Instituts für Allgemeine Pathologie, Universität, Bologna.

Es ist bekannt, daß von den toxischen Stoffen, die die Infektionskrankheiten unterhalten, die Ptomaine nur eine geringe Rolle spielen, wahrscheinlich nur bei Fäulnisprozessen. Die Toxine im engeren Sinne, d. h. die Ektotoxine, dürften nur bei den sog. toxischen Infektionen Bedeutung haben. Die große Anzahl der Infektionen wird deshalb von den Endotoxinen, den toxischen Stoffen aus dem Zerfall der Bakterienleiber, beherrscht.

Obwohl das Problem der Endotoxine öfters Gegenstand von Untersuchungen gewesen ist, bleibt es trotzdem immer noch sehr dunkel. Tatsächlich sind diese ein Gemisch der verschiedensten Stoffe, die beim Zerfall der großen Moleküle des Bakterienprotoplasmas frei werden.

Unter diesen Abbaustoffen wurde schon 1893 gelegentlich meiner Untersuchungen über das pyrogene Prinzip der Bakterien eine Gruppe von wohldefinierten Endotoxinderivaten beschrieben. Diese Substanzen beherrschen das Krankheitsbild und deren Verlauf. Mit dem Fortschreiten der Untersuchungen gelang es, eine Reihe unter sich ähnlicher Substanzen zu charakterisieren. Die wichtigsten und am besten untersuchten sind: a) der fieberezeugende (pyrogene) Stoff, b) der entzündungserregende (phlogogene) Stoff, der für die

Exsudation verantwortlich ist, c) eine Art Aggressin, das die Ausbreitung der Keime im Organismus bewirkt, und d) ein Stoff, der die Zellen parenchymatöser Organe zur Degeneration bringt.

Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet, erscheint ein Krankheitsbild nicht mehr einheitlich, homogen, sondern zerfällt in ein Mosaik einzelner, voneinander bis zu einem gewissen Grade unabhängiger Faktoren, die letzten Endes die individuelle Verschiedenheit der Krankheitsbilder ausmachen.

Von diesen Faktoren ist das pyrogene Prinzip am besten untersucht. In meinen früheren Arbeiten wurde der pyrogene Stoff aus einer Reihe von Bakterien isoliert, um so seine Eigenschaften und Wirkungen festzulegen und damit ein neues Kapitel in der Infektionspathologie zu gründen. In der vorliegenden Arbeit haben wir uns im wesentlichen auf die Untersuchung eines Bacteriums, des Typhus, beschränkt. Dieses verursacht eine wohl definierte Krankheit mit einem charakteristischen Verlauf und einem kontinuierlichen regelmäßigen Fieber.

I. Darstellung.

Die Darstellung von Endotoxinderivaten, wie dem Fieberstoff, gliedert sich im allgemeinen in 2 Phasen: Abspaltung von dem Eiweißrest und Reinigung von Ballaststoffen.

Abspaltung vom Eiweißkomplex. Der Fieberstoff scheint eine prosthetische Gruppe im großen Eiweißmolekülkomplex zu bilden. Ausgangsmaterial ist der Typhusbacillus aus einer frischen 1 oder höchstens 2 Tage alten Agarkultur. Die Reinheit der angewandten Kulturen wurde durch Agglutination nachgeprüft. Zur Spaltung des Ausgangsmaterials dienten Autolyse und andere hydrolytische Methoden. Die Autolyse kann als natürliches Mittel betrachtet werden, das auch im Organismus zur Wirkung kommt. Von anderen hydrolytischen Methoden wurde vor allem die peptische Verdauung angewandt: am besten sind Pepsin und Papayotin geeignet, Trypsin weniger. Die chemische Hydrolyse durch Basen oder Säuren zerstört den Fieberstoff schnell. Für die folgenden Untersuchungen bedienen wir uns sowohl der Autolyse wie der peptischen Verdauung.

Reinigung von Begleitstoffen. Im Hydrolysat finden sich zahlreiche Abbauprodukte, die zum Teil von den Bakterien, zum Teil von den zugeführten Fermenten sowie aus dem Nährboden stammen. Diese letzteren lassen sich durch Waschen der Bakterienkörper mit der Zentrifuge entfernen. Zur Entfernung der anderen Begleitsubstanzen dient zunächst Trichloressigsäure und Ammoniumsulfat, wodurch Eiweiß und zum Teil höhere Polypeptide gefällt werden. Ohne Schaden kann der Fieberstoff bei neutraler Reaktion gekocht werden, ja es scheint, daß dadurch die Wirksamkeit gesteigert wird, sei es durch Zerstörung von Hemmungsstoffen oder durch Freiwerden neuer Mengen von Fieberstoff.

Stoffe mit kleinem Molekulargewicht durch weitgehende Hydrolyse sind durch Histaminwirkung schädlich und werden durch langdauernde Dialyse entfernt. Es wurden auch verschiedene Fällungsmittel dieser organischen Basen angewandt. Zur weiteren Reinigung dient die fraktionierte Fällung mit Mischungen von Alkoholen und Glykolen. Das schließlich erhaltene Pulver kann durch geeignete Lösungsmittel von Fettstoffen befreit werden. Durch Kochen oder Kerzenfiltration ergibt sich schließlich eine sterile Lösung, die beim Einengen ein steriles Pulver liefert.

Das endgültige Produkt kann in chemischem Sinne nicht als rein angesehen werden, da seine kolloidale Natur eine Krystallisation erschwert. Trotzdem gelingt es, ein stabiles und vor allem einheitliches standardisierbares Produkt zu erhalten. Die Fieberinheit wurde so zu etwa 0,05 mg bestimmt, eine Größenordnung, die sich der bei Hormonen und Vitaminen üblichen nähert.

Die mit dem Stoff angestellten Reaktionen scheinen auf einen neuen, bisher unbekanntem Stoff hinzuweisen. Es besteht eine gewisse Beziehung zu den Polysacchariden, mit denen heute die Endotoxine in Verbindung gebracht werden. Sogar der beste Kenner dieser Stoffe, BOIVIN, bekennt, daß ihre biologische Bedeutung noch unbekannt ist.

Da unter der Bezeichnung „Endotoxine“ eine Reihe verschiedenster Substanzen laufen, wurde den von uns untersuchten Stoffen, bis zu einer chemischen Identifizierung, einstweilen der Name „Klastin“, von *κλάω* = spalten, beigelegt. Diese Klastine haben eine pathogene Wirkung, können aber nach geeignetem molekularem Umbau in ein immunisierendes ungiftiges, dem Organismus nützliches Produkt verwandelt werden.

Die Klastine sind in dreifacher Weise charakterisiert:

1. Die chemische Natur ist von der der Ptomaine und Ektotoxine verschieden.

2. Sie verursachen nicht die Symptome einer einzigen Infektionskrankheit (z. B. Tetanus), sondern Allgemeinsymptome, die allen Infektionskrankheiten eigen sind: Fieber, Entzündung u. ä.

3. Sie entwickeln eine für sie charakteristische Immunitätsform histogener Natur.

II. Fieberinheit.

Zur ersten Untersuchung eines biologischen Stoffes ist es notwendig, einen geeigneten Test zu finden. Für unseren Fieberstoff wurde als Einheit die Menge gewählt, die in einem Kaninchen zu erzeugen. Das Kaninchen hat sich als bestes Versuchstier erwiesen, da die Ansprechbarkeit auf den Fieberstoff mit einer Regelmäßigkeit vorstatten geht, die mit einer in vitro-Reaktion vergleichbar ist. Viele andere untersuchten Tiere zeigten entweder Unregelmäßigkeit oder geringere Empfindlichkeit.

Das Ansteigen der Temperatur beginnt schon 10 Minuten nach der intravenösen Injektion und erreicht allmählich das Maximum innerhalb 2 Stunden, bleibt ungefähr dieselbe Zeit auf dieser Höhe, um dann langsam abzusinken. Dabei ist von größter Bedeutung, daß das Tier während der ganzen Periode ein völlig normales Verhalten zeigt: klarer, lebhafter Ausdruck, Appetit ungestört, Bewegungen ungehindert. Auch in der Folge treten keine nachhaltigen Schäden auf, das Körpergewicht bleibt unverändert. Es sei hervorgehoben, daß beim Menschen dasselbe Verhalten beobachtet wurde bei den zahlreichen Versuchen der Pyrotherapie mit diesem Präparat: die erreichten Temperaturen von 40° wurden standlos vertragen, es trat keinerlei Depression auf, und die Individuen fühlten sich nachher sogar wesentlich erleichtert wegen wahrscheinlich stattgefundener Entgiftungsprozesse.

Es erweist sich somit, daß der Fieberstoff seinen Einfluß nur auf das Wärmezentrum ausübt, ohne andere Organe anzugreifen. Es handelt sich also um eine reine Hyperthermie. Auch bei der Hyperthermie durch rein physikalische Mittel, wie sie jetzt vielfach üblich sind, sieht man, daß Temperaturerhöhung innerhalb physiologischer Grenzen ohne Schaden vertragen wird. Die Beeinträchtigung des Organismus, die man bei gewöhnlichen Fieberzuständen beobachtet, ist nicht auf den Fieberstoff zurückzuführen, sondern auf andere Stoffwechselprodukte der Bakterien, die vom Fieberstoff verschieden sind. Dasselbe sieht man auch, wenn man einem Kaninchen einen ungereinigten Bakterienextrakt injiziert, während die Sekundärercheinungen mit der Reinigung des Extraktes verschwinden.

Bei den zahlreichen Versuchen wurde anstatt einer graphischen Registrierung eine abgekürzte und anschauliche Schreibweise gewählt, die den Fieberindex wiedergibt, z. B. 41,2°/6^h 40, wobei also die erreichte Maximaltemperatur und die Fieberdauer in Stunden und Minuten wiedergegeben ist. Dieser Index von 41,2°/6^h 40 wird durch eine Menge Fieberstoff verursacht, die wir als *eine Einheit* bezeichnen.

III. Immunitätsbildung.

Schon bei den ersten Versuchen konnte man feststellen, daß bei der Injektion eines aktiven Fieberpräparates in ein Kaninchen, dem ein Tag oder wenige Stunden vorher eine auf irgendwelche Weise attenuierte pyrogene Substanz injiziert worden war, diese zweite Injektion keinerlei Wirkung verursachte. Diese neuartige Form einer Immunität bildete sich in dieser erstaunlich kurzen Zeit heraus. Das steht in

klarem Gegensatz zu der durch Vaccine oder Sera entstandenen Immunität. Durch sorgfältige Analyse des neuen Immunitätsmechanismus konnte man zu folgendem Schluß gelangen: Ebenso wie das Toxin besitzt der Fieberstoff eine haptophore und toxophore Gruppe. Die Wirkung auf die Receptoren ist dagegen verschieden. Während die haptophore Gruppe der Toxine bei der Kombination mit dem homologen Receptor eine stimulierende Wirkung auf diesen ausübt, so daß die Produktion von überschüssigen freien Receptoren, die die Antikörper darstellen, angeregt wird, sättigt die haptophore Gruppe des Fieberstoffes die diesbezüglichen Receptoren ab, ohne die Bildung von freien Antikörpern anzuregen. Der abgesättigte Receptor ist aber außerstande, mit weiterem Fieberstoff zu reagieren, es kommt zu einer reinen histogenen Immunität.

Die Sachlage wurde schon im Beginn der Versuche erkannt und 1897 mit der Bezeichnung des Anti-Fieberstoffes als ein „Stomosin“ (von *στωμόω* = zuschließen) charakterisiert. Tatsächlich wird der Receptor sozusagen gegen die Wirkung des Fieberstoffes verschlossen.

Es war nun wichtig, ein Mittel zu finden, die toxophore Gruppe zu eliminieren und nur die haptophore Gruppe übrig zu lassen. Für die Toxine ist dies bekanntlich durch das Formalin erreicht. Seine Wirkung auf das pyrogene Agens hat sich trotz Variation von Konzentration, Temperatur und Dauer als nicht brauchbar erwiesen, da entweder keine Wirkung besteht oder haptophore und toxophore Gruppe zusammen zerstört werden. Es mußten deshalb andere Wege eingeschlagen werden. Dabei zeigte sich sofort, daß die geringsten Abweichungen von einer Methodik genügen, das Ergebnis in Frage zu stellen. Es bestehen Methoden, die für ein Bacterium gültig sind, aber nicht für einen anderen Stamm. Wir haben angewandt Adsorption, Einwirkung von Hitze und chemische Eingriffe.

Durch fraktionierte Adsorption an Aluminiumhydroxyd gelingt es, die toxophore Gruppe zu fixieren, es ergibt sich dann eine Substanz, die kein Fieber mehr erzeugt, aber den Organismus gegen die Wirkung des pyrogenen Stoffes schützt, also sozusagen gegen das Fieber immunisiert. Unter der Einwirkung von Hitze gelingt es, einen Punkt zu finden, wo die toxophore Gruppe zerstört oder so verändert wird, daß chemische Einflüsse, die sonst wirkungslos sind, den gewünschten Effekt hervorbringen können.

Trotz dieser Schwierigkeiten gelingt es, den richtigen Punkt zu treffen, wo eine vollkommene Trennung der beiden Substanzen erreicht werden kann. Die praktische Anwendung des erhaltenen „Antifieberstoffes“ ist einfach und sicher und kann mit der Darreichung von Seren verglichen werden. Es besteht eine gewisse Analogie mit der Antigenentgiftung, wie sie im Anatoxin bekannt ist. Allerdings ist das Entgiftungsverfahren ein anderes, und der Mechanismus der auftretenden Immunität ist völlig verschieden.

IV. Beziehung zwischen Fieberstoff und Antifieberstoff.

Die Beziehung zwischen Fieberstoff und Antifieberstoff ist nicht eindeutig, sondern hängt von Dosis und Zeit ab. Insbesondere spielt der Zeitfaktor eine große Rolle. Man kann die Neutralisation des Fieberstoffes erreichen: 1. durch Mischung der beiden Komponenten und gleichzeitige Injektion, 2. durch präventive Injektion des Antistoffes (Prophylaxe), oder 3. durch Injektion des Antistoffes in einen Organismus, der den Fieberstoff bereits enthält (kurative Methode).

Die Einheit des Antifieberstoffes ist die Menge, die in der prophylaktischen Methode eine Einheit Fieberstoff zu neutralisieren vermag.

Prophylaxe. Bei den ersten Versuchen verstrich zwischen der Injektion des Antistoffes und des Fieberstoffes ein Zeitraum von 24 Stunden. Aber sehr bald zeigte sich, daß mit derselben Dosis Antistoff das Intervall verkürzt werden kann bis zu 6 Stunden. Geht man aber bis zu 4 Stunden, so muß die Dosis des Antistoffes ungefähr aufs Doppelte erhöht werden; bei einer Zeitspanne von 2 Stunden muß die Dosis verdrei- oder vervierfacht werden. Man sieht, daß bei der

präventiven Applikation des Antistoffes die Dosis sehr vom Zeitfaktor abhängt: bei Verkürzung des Intervalls zwischen der präventiven und das Fieber auslösenden Injektion muß die Dosis gesteigert werden.

Heilttest. Man injiziert den Antifieberstoff in verschiedenen Zeiten nach der Injektion des Fieberstoffes. Je eher der Antistoff gegeben wird, mit um so kleineren Dosen kommt man aus. Wenn man den Antistoff etwa $\frac{1}{4}$ Stunde nach dem Fieberstoff gibt, also in einem Zeitpunkt, in dem das Fieber sich zu entwickeln beginnt, so erreicht man mit der doppelten Dosis ein Zurückgehen des Fiebers: zunächst steigt es weiter, fällt aber dann, ohne das Maximum erreicht zu haben. Man hat in diesem Fall folgendes Fieberbild: $40,2^{\circ}/3^h$ 30, d. h. das Fieber hat das Maximum nach $3\frac{1}{2}$ Stunden mit $40,2^{\circ}$ erreicht. Wenn man 3 Stunden nach der Injektion des Fieberstoffes, also auf der Höhe des Fiebers, den Antistoff einspritzt, so kann man mit der drei- oder vierfachen Dosis eine Abkürzung des Fieberverlaufes bewirken; das Fieberbild hat folgendes Aussehen: $41,2^{\circ}/5^h$ 20. Es gelingt also praktisch in jedem Stadium des Fiebers dieses abzuschwächen bzw. zu unterbrechen.

Mischprobe. Schon die ersten Versuche zeigten, daß die Neutralisation des Fieberstoffes auch durch Mischen mit dem Antistoff gelingt. War dabei die Antistoffmenge unzureichend, so war das entstandene Fieber von kürzerer Dauer. Trotzdem bildete sich die obengenannte Immunität voll heraus, indem auf eine erneute Injektion des Fieberstoffes jede Reaktion ausblieb. Es zeigt sich damit, daß der Fieberstoff nicht wirken kann, weil das sonst reagierende Gewebe immunisiert, blockiert, ist. Im einzelnen zeigte sich dabei folgendes:

Mischt man 1 Einheit Fieberstoff mit einer kleinen Menge Antistoff, so hat man sofortigen Fieberanstieg ohne nachfolgende Immunität. War die Antistoffmenge größer, so erfolgt zwar Fieberanstieg, aber die Immunität am nächsten Tage ist voll ausgebildet. Wird die Antistoffmenge noch größer gewählt, so kommt es zu einer völligen Neutralisation des Fieberstoffes, d. h. zu keinem Fieberanstieg mehr. Die Immunität ist in diesem Fall unmittelbar und nachhaltig.

Bei den Mischversuchen hat sich gezeigt, daß der Fieberstoff tatsächlich zwar eine etwas größere Affinität zu den Receptoren hat, vielleicht wegen seines unveränderten Molekülbaues, durch längere Einwirkung gelingt es aber dem Antistoff, den Fieberstoff zu verdrängen und an seine Stelle zu treten. Dies zeigt sich auch im Heilttest. Die Bindung des Fieberstoffes an den Receptor geschieht also schnell, aber nicht sehr stark.

Dauer der Immunität. Die Immunisierung gegen den Fieberstoff tritt zwar, wie die Versuche gezeigt haben, überraschend schnell auf, verschwindet aber ebenso schnell. Um dies zu zeigen, injiziert man einer Anzahl Kaninchen je 1 Einheit Antifieberstoff und nach einer verschiedenen langen Zeit 1 Einheit Fieberstoff. Es zeigte sich dabei, daß die Immunität nach 1 Einheit Antistoff etwa 4—5 Tage unverändert dauert, nach diesem Zeitpunkt macht sich die Injektion des Fieberstoffes allmählich immer mehr bemerkbar. Nach dem 10. Tag ist der Einfluß des Antifieberstoffes völlig verschwunden, und das Tier reagiert auf die Injektion des Fieberstoffes wie ein normales Tier.

Ganz analog reagiert der Mensch. In vielfachen Erfahrungen mit der Pyretotherapie bei Schizophrenie und progressiver Paralyse zeigte sich dies. Wenn in dem angewandten pyrogenen Präparat eine Spontanattenuation eingetreten, d. h. eine gewisse Menge Antistoff vorhanden war, so war die Wirkung der nachfolgenden Injektionen immer schwächer und hörte am 4.—5. Tage ganz auf. Um auch bei den nachfolgenden Injektionen eine größere Temperatursteigerung zu erreichen, mußte man zu immer größeren Fieberstoffmengen schreiten. Besser ist es, den Fieberstoff völlig von Antistoff zu befreien. In diesem Falle gelingt es, mit derselben Fieberstoffmenge immer ein gleichmäßiges Fieber zu erzeugen. Die Spontanattenuation tritt mit großer Leichtigkeit auf, sie fehlt nur bei ganz reinen Fieberstoffpräparaten.

Die kurze Dauer dieser Immunität kann nicht ohne weiteres als nachteilig für die praktische Anwendung angesehen werden. Es hat sich gezeigt, daß es allgemein genügt, eine gut dosierte Antifieberstoffmenge zu injizieren, um die Infektion zu einer dauerhaften kritischen Lösung zu bringen. Nur selten erscheint nochmal das Fieber, so daß eine zweite Injektion von Antistoff nötig ist.

Diese kurzdauernde Immunität muß vom biologischen Standpunkt aus als eine Schutzmaßnahme des Körpers betrachtet werden, da durch sie der Receptor von Ballast befreit wird und zu seiner normalen Funktion zurückkehren kann, die in einer Fixierung von Nährstoffen besteht.

V. Das kontinuierliche Fieber.

Das bestbekannte Bild des kontinuierlichen Fiebers stellt die menschliche Typhusinfektion dar. Beim Tier gelingt es nicht, durch Infektion mit Typhuskeimen ein ähnliches Syndrom zu erzeugen. Zum Studium des kontinuierlichen Fiebers beim Tier war daher eine wiederholte Injektion von Fieberstoff notwendig. Schließlich dürfte das kontinuierliche Fieber des Typhus beim Menschen durch dauernde Zuführung des Fieberstoffes aus den typhösen Herden in den Kreislauf entstehen. In der Tat weiß man, daß das Fieber sofort sinkt, wenn eine Ansammlung von irgendwelchem infektiösen Material entleert wird.

Bei den Versuchen, beim Tier ein ununterbrochenes Fieber von 1 Tag zu erzeugen, konnte dies durch alle 4 Stunden wiederholte Injektion von je $\frac{1}{3}$ Einheit des Fieberstoffes erreicht werden. Am Abend gibt man dann eine größere Fieberstoffmenge, so daß noch am Morgen eine Temperaturerhöhung besteht. Wenn man die Injektion wie am Vortage wiederholt, so erreicht man ein wirklich protrahiertes Fieber.

Durch Anwendung eines reinen antistofffreien Präparates gelingt es, das Fieber willkürlich auf längere Zeiträume zu verlängern. Durch alle 2 Tage wiederholte Injektion des Fieberstoffes wurde Fieber bis zu der beobachteten Zeit von 20 Tagen erzielt, ohne daß eine Abschwächung zu beobachten war. Es ergaben sich folgende Temperaturen:

1. Tag 41,3°	7. Tag 40,5°	15. Tag 40,4°
3. Tag 41,2°	10. Tag 41,4°	17. Tag 40,9°
5. Tag 40,3°	12. Tag 40,5°	20. Tag 41,2°

Wie aus der angegebenen Tabelle ersichtlich ist, hält sich die Temperatur auf der Höhe von etwa 41°, es bestehen geringe Oszillationen, indem manchmal die Temperatur tiefer liegt, doch kehren dann die hohen Temperaturen von 41°, wie am Anfang, zurück. Daraus folgt: 1. daß bei der Abwesenheit des Antifieberstoffes ein kontinuierliches Fieber durchaus realisierbar ist und 2. daß es möglich ist, den Fieberstoff von giftigen Begleitstoffen zu befreien. In der Tat kann man mit einem ungereinigten Typhusbakterienextrakt ein Kaninchen manchmal sofort töten (vielleicht infolge der Anwesenheit histaminähnlicher Körper) oder unter Abmagerung langsam zum Tode führen.

Die Darstellung eines reinen Fieberstoffes hat für die praktische Medizin einen großen Wert. Bekannt sind die ausgezeichneten Heilerfolge eines Fieberstoffes, sei es durch Vaccine, physikalische oder chemische Methoden. Dabei sind aber unerwünschte schädliche Nebenwirkungen nicht zu vermeiden. Unser Fieberstoff hat keinerlei Neben- oder Nachwirkungen, wenn er von giftigen Beimischungen befreit wird. In der Tat verträgt das Kaninchen das künstliche Fieber über 41° ohne jeden Schaden, das Tier frißt ungestört und zeigt in jeder Hinsicht normales Verhalten. Das Körpergewicht sinkt nicht, auch wenn das Fieber wochenlang täglich wiederholt wird. Auch bei der Anwendung in der Praxis wurden niemals Beschwerden gesehen: die Patienten konnten nach Aufhören des Fiebers ungestört ihrer Beschäftigung nachgehen.

VI. Zur Frage der Antigenwirkung.

Um zu sehen, ob die pyrogene Substanz ein antigenes Vermögen besitzt und ob die Immunität mit der Bildung von Antikörpern einhergeht, wurde in zweifacher Weise der Ver-

such angesetzt. 1. Es wurden Kaninchen mit reiner pyrogener Substanz behandelt und dann im Serum nach Stoffen gesucht, die etwa imstande wären, den Fieberstoff zu neutralisieren. 2. Es wurden Kaninchen mit gewöhnlicher Typhusvaccine, entsprechend der Typhusprophylaxe, wiederholt gespritzt und dann unter den gebildeten Antikörpern nach solchen gesucht, die vielleicht den reinen Fieberstoff neutralisieren könnten.

1. Es zeigte sich, daß das Serum der mit dem Fieberstoff wiederholt gespritzten Kaninchen nicht imstande ist, die pyrogene Wirkung des Fieberstoffes zu neutralisieren. Versucht wurde eine Neutralisation sowohl durch Kontakt des Serums mit dem Fieberstoff während mehrerer Stunden bei 37°, als auch in vivo, indem das Serum dem Kaninchen wenige Stunden vor der Injektion des Fieberstoffes eingespritzt wurde. In beiden Fällen reagiert der Fieberstoff in normaler Weise, d. h. als ob ein Schutzserum nicht vorhanden wäre. Es zeigte sich dabei keinerlei Unterschied gegenüber Kaninchen, die mit dem reinen Fieberstoff ohne Serum injiziert wurden. Dies war auch aus den Versuchen mit dem kontinuierlichen Fieber zu erwarten: es zeigte sich, daß bis zu der untersuchten Zeit von 20 Tagen keinerlei Verminderung des Fiebers zu verzeichnen war. In dieser Zeit hätten etwa entstandene Antikörper ihren Einfluß bemerkbar machen müssen.

2. Die Kaninchen wurden in üblicher Weise mit gewöhnlicher Typhusvaccine immunisiert. Das Serum wurde 2 Wochen nach der 3. Injektion entnommen und zeigte einen Agglutinationstiter von 1 : 2500 bis 1 : 3000. Im Misch- und Präventivversuch zeigte sich in keiner Weise die Anwesenheit von neutralisierenden Körpern. Zum Vergleich wurde auch Antityphusserum des Handels mit einem Titer von 1 : 800 untersucht. Wir bedienten uns zweier Sera der besten Marken. Auch diese enthielten keine Schutzstoffe gegen das pyrogene Agens.

Es wurde ferner dem mit der Typhusvaccine behandelten Kaninchen, die im Serum den obengenannten Titer aufwiesen, der Fieberstoff injiziert. Diese Tiere reagierten darauf wie normale unbehandelte Tiere.

Man kann daraus schließen, daß eine Immunität gegen den Fieberstoff auf dem Wege über die Antikörper nicht vor sich geht. Das folgt einmal aus der Unmöglichkeit ihres Nachweises und dann aus der Schnelligkeit, mit der sich diese Immunität ausbildet, wenn man den Antifieberstoff anwendet; tatsächlich kann diese Neutralisation fast als augenblicklich bezeichnet werden, während bei der Anwendung von anderen Antistoffen aus *Bakterien* (Anatoxin) eine Immunität erst in etwa 2 Wochen eintritt. Die Immunität mittels Antikörper, d. h. mittels Serum, hat mit der Immunität, auf der die Reaktion Fieber-Antifieberstoff beruht, nichts gemein. Diese Immunität, die nur zwischen Bakterienprodukten vor sich geht, ist eine neue, von den anderen Immunitätserscheinungen völlig verschiedene Immunitätsform.

1918 nannte ich diese Immunität, die gegen die charakteristische Gruppe der Bakteriengifte, wie sie die Klastine darstellen, gerichtet ist, „dritte Immunitätsform“. Geschichtlich war die zuerst praktisch angewandte Immunitätsform die vom Typus JENNER-PASTEUR, d. h. rein prophylaktisch. Die zweite Immunitätsform ist die von BEHRING, die auch kurativ wirkt, allerdings dabei auf einen kleinen Kreis von Infektionen und Intoxikationen beschränkt ist. Für die dritte Immunitätsform ergibt sich ein ganz ausgedehnter Wirkungsradius, da sie gegen die Endotoxine gerichtet ist, die die Krankheit letzten Endes manifest werden lassen und sie unterhalten.

Es war interessant zu untersuchen, wie lange nach einer Antistoffinjektion dieser Antistoff im Blut frei zirkuliert. Nach einem Tage war das Serum frei von Antistoff, dabei bestand eine ausgesprochene Immunität gegen den Fieberstoff. Auch dies beweist, wie rasch der Fieberstoff aus dem Blut verschwindet und von den Zellen adsorbiert wird; mit dieser Schnelligkeit geht die sofort einsetzende Immunität parallel.

Es sind Versuche im Gange, um zu entscheiden, ob der Fieberstoff ein Hapten darstellt. Dies ist wenig wahrschein-

lich, da bei der Immunisation eines Kaninchens mit Typhusvaccine, die ein Gemisch von Endotoxinen und Antigenen darstellt, auch gleichzeitig der Fieberstoff eingegeben wird. Dieses Tier reagiert nach ausgebildeter Immunität gegen den Typhus auf den Fieberstoff wie ein normales Kaninchen. Dadurch ist gezeigt, daß der Fieberstoff in Verbindung mit einem bakteriellen Antigen nicht als Hapten wirkt. Die Versuche mit anderen Antigenen sind in Vorbereitung.

VII. Zur Spezifitätsfrage.

In der ersten Arbeit über den Fieberstoff (1893) konnte gezeigt werden, daß das pyrogene Prinzip sich in zahlreichen Bakterien findet und mit ungefähr der gleichen Technik daraus isoliert werden konnte. Es wurde damals geschlossen, daß der Fieberstoff aus allen Quellen gleich sei. Dieser Schluß wurde aus dem ähnlichen Extraktionsverfahren und den ähnlichen chemischen Eigenschaften der erhaltenen pyrogenen Stoffe gezogen. Nun hat sich besonders in der letzten Zeit gezeigt, daß bei Bakterienspaltprodukten die chemische Zusammensetzung allein nicht ausreichend ist, um einen biologischen Stoff zu charakterisieren, da diese Stoffe oft unter sich außerordentlich ähnlich sind. Zur feineren Untersuchung dient die Methode der Kreuzimmunisierung, wie sie zur Unterscheidung ähnlicher Bakterienstämme üblich ist.

Es wurden Fieberstoffe aus folgenden Bakterien hergestellt: Typhus, Staphylococcus pyogenes aureus, Pyocyanus und Pneumococcus. Zum Vergleich diente auch ein Fieberstoff, der aus einem wohldefinierten Eiweiß, dem Casein, gewonnen wurde. Der Fieberstoff aus Typhus, Pyocyanus und Staphylococcus wurde nach 2 Methoden bereitet, nämlich durch Peptolyse und durch Autolyse. Diese letzte Darstellung, analog der im Organismus sich abspielenden Vorgänge, schließt es aus, daß durch Zufügung gleicher fremder Faktoren zu verschiedenen Präparaten eine Homogenität vorgetäuscht wird. Als Versuchstiere wurden wieder Kaninchen gewählt. Diese wurden mit dem Antifieberstoff aus Typhus, Pyocyanus, Staphylococcus, Pneumococcus und Casein vorbehandelt und nach einem Tage mit den homologen und heterologen Fieberstoffen gespritzt.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Vorbehandelt mit Antifieberstoff aus	Gespritzt am nächsten Tage mit Fieberstoff aus							
	Typhus		Pyocyanus		Staphylok.		Pneumoc.	Casein
	Aut.	Pep.	Aut.	Pep.	Aut.	Pep.	Peptolyse	Peptolyse
Typhus	-	-	-	-	-	-	+	-
Pyocyanus . . .	-	-	-	-	-	-	-	-
Staphylococcus .	+	-	-	-	-	-	-	-
Pneumococcus .	-	-	+	+	+	+	-	-
Casein	-	-	-	-	+	+	-	-

Dabei bedeutet „-“ das Ausbleiben von Fieber, also die eingetretene „Immunität“, das Zeichen „+“ das Auftreten von Fieber, also keine Schutzwirkung des Antifieberstoffes.

Aus den Versuchen folgt, daß im allgemeinen ein Schutz des Antifieberstoffes auch gegenüber Fieberstoffen aus anderen Bakterien besteht. Doch kann man nicht von einem allgemeinen spezifischen Schutz sprechen, da immerhin einige Kreuzimmunisierungen mit Fieber reagierten. Außerdem wurden nur einige ausgewählte Bakterien untersucht.

Eine Entscheidung über diese wichtige Frage kann zur Zeit noch nicht gefällt werden. In einigen Versuchen mit experimentellem Fieber mittels lebender Bakterien wurden Anzeichen gesehen, daß außer dem hier studierten Fieberstoff aus dem Bakterienzerfall der Keim unter bestimmten Bedingungen in stande ist, einen eigenen Fieberstoff ähnlich den Ektotoxinen zu produzieren. Das Vorhandensein von zwei verschiedenen Substanzen findet einen Anhaltspunkt in der Vaccinetherapie. Es gelingt, mit einem Vaccine aus fremden Bakterien bei einer bestimmten Infektion eine heilbringende Reaktion hervorzubringen; besser erweist sich aber immer die homologe Vaccine.

Sehr bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß der Antifieberstoff aus Casein sehr gut gegen das Fieber aus Pyocyanus- und Typhusbacillen schützt. Dies steht in Be-

ziehung zu der Beobachtung von KREHL und MATTHES 1894, daß durch peptische Verdauung gewöhnlicher Eiweißstoffe fiebermachende Stoffe entstehen. Schon vorher hat VOLKMANN das Vorhandensein von aseptischem Fieber in Fällen von starker Gewebekontusion oder Nekrose in Möglichkeit gestellt, wo die Resorption des toten Materials ohne bakterielle Verunreinigung vor sich gehen konnte. Ähnlich ist der aseptische Absceß durch Terpentinöl o. ä. Auch hierbei werden Eiweißabbauprodukte resorbiert. Infolge der gewissen Aspezifität können solche Eiweißtoxikosen, z. B. Verbrennungen, günstig mit Antifieberstoff behandelt werden.

Die relativ geringe Spezifität des Fieberstoffes oder der Klastine im allgemeinen steht in Zusammenhang mit ihrer geringen Molekülgröße. Ein großes Eiweißmolekül des Bakterienleibes wird sich beim Zerfall in kleine Bruchstücke aufteilen, die bei den verschiedenen Bakterien unter sich ähnlich oder sogar identisch sind. Analogerweise sind viele tausende verschiedener Eiweißarten bekannt, die aber letzten Endes aus etwa 30 Aminosäuren aufgebaut sind. Es ist dabei die Anordnung der einzelnen Bruchstücke maßgebend sowie ihre Menge im Gesamtmolekül.

VIII. Ergebnisse und Ausblick.

Im Vergleich zu dem kleinen Anteil, den die Ektotoxine und Ptomaine (und Amine) im Krankheitsgeschehen haben, wird dieses vor allem von den Endotoxinen beherrscht. Durch Zerfall der Bakterienleiber werden Stoffe frei, die in erster Linie das Krankheitssyndrom ausmachen. Nach Identifizierung des Fieberstoffes als Teil dieser Desaggregationsstoffe konnten bald weitere Stoffe, wie der Entzündungsstoff, der Degenerationsstoff und eine Art Aggressin in einer Gruppe unter dem Sammelnamen Klastine zusammengefaßt werden. Diese Stoffe bilden eine Familie, eine neue einheitliche Kategorie von Stoffen, die am Krankheitsprozeß aktiv beteiligt sind. Es war nun interessant zu untersuchen, wie diese Gifte innerhalb des Organismus neutralisiert werden, denn mit der Heilung war notwendigerweise auch ein Nicht-mehrwirken der Bakteriengifte verbunden.

Die Wissenschaft kannte bisher 2 Möglichkeiten, mit denen die Heilung einer bakteriellen Infektion herbeigeführt werden kann: 1. auf dem Wege über Antikörper und 2. durch eine direkte (chemotherapeutische) Beeinflussung der Erreger.

Nach der epochemachenden Entdeckung von v. BEHRING wurde automatisch das Hauptgewicht auf die Beteiligung der Antikörper bei dem Heilungsvorgang gelegt. Die Immunitätsdoktrin fußte auf der Reaktion Antigen-Antikörper. Die Wissenschaft blieb dieser alten Idee treu, obwohl schwerwiegende Gründe von experimenteller und von klinischer Seite gegen die Alleinherrschaft dieser Immunitätsreaktionen sprachen. BEHRING selbst hat versucht (1891), kurz nach der Entdeckung der Serumtherapie toxischer Infektionen, dieselben Behandlungsmethoden auch auf die zahlreichen Invasionsinfektionskrankheiten auszudehnen. Er wählte die Streptokokkensepticämie und mußte nach sorgfältigen Versuchen zugeben, daß das spezifische Antiserum zwar ausgezeichnet präventiv wirkt, aber nicht in stande ist, die in Entwicklung befindliche Krankheit zu unterdrücken. Er schrieb diesen Mißerfolg einer ins Enorme gesteigerten Toxinproduktion des Bacillus zu, wodurch das Serum selbst in höchsten Dosen nichts mehr nützt. In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse so, daß mit dem Fortschreiten der Krankheit eine neue Art von Bakteriengiftstoffen auftritt, d. s. die oben genannten Bakterienspaltprodukte, gegen die das Serum völlig machtlos ist.

Dieselben Mißerfolge wurden von klinischer Seite berichtet, als man vergeblich das Serum bei den Invasionsinfektionen anwandte. Das ausgeprägteste Beispiel stellt das Antityphuserum dar, das trotz des großen Reichtums an spezifischen Antikörpern die Krankheit nicht beeinflussen kann.

Die direkte Beeinflussung der Erreger durch *Bactericidie* hat in der letzten Zeit durch die vielen Chemotherapeutica einen erheblichen Aufschwung erfahren. Man glaubt, daß sich beim chemotherapeutischen Abheilungsvorgang innerhalb des

Organismus dieselben Vorgänge abspielen wie bei einer Desinfektionsprobe in vitro. Dabei wurde aber der Tatsache nicht Rechnung getragen, daß von dem in einfacher Weise abgetöteten Bakterienkörper massenhaft Endotoxine frei werden, die oft tödlich sind. Man muß daran denken, wie z. B. bei der Vaccinetherapie des Typhus, einer wie starken Reaktion die wenigen in einer Ampulle enthaltenen Bakterien fähig sind und welche stürmische Reaktion vor sich gehen müßte, wenn dasselbe in einem mit Bakterien vollgepropften Organismus vor sich ginge.

Mit der Beeinflussung der Infektion muß Hand in Hand die Entgiftung der Bakterienstoffwechselprodukte gehen. Wie normalerweise dieser Mechanismus vor sich geht, ist zur Zeit noch ungewiß, daß aber eine Entgiftung der Endotoxine stattfindet, ist gewiß; denn der Organismus fühlt sich nach der Krise sofort wohler.

Oft ist es gar nicht nötig, die Keime selbst abzutöten, wie man bei der Serotherapie der toxischen Infektionen sieht. Auch bei den invasiven Infektionen findet man Beispiele: bei der Krise der croupösen Pneumonie findet man nach dem Fieberabfall im Herd noch massenhaft lebende Bakterien, die aber, ihrer Gifte beraubt, leicht durch die natürlichen Abwehrmaßnahmen des Körpers vernichtet werden können.

Auch der Mechanismus der modernen Sulfamidtherapie ist noch unklar. Es handelt sich vielleicht um noch unbekannte Prinzipien, die zur Heilung führen.

Die „dritte Immunität“ ist als Reaktion gegen das Dogma der Alleinherrschaft der Serumtherapie entstanden. Tatsächlich hat dies Dogma die Immunitätslehre für 50 Jahre an ihrem Fortschritt verhindert. Bei der Untersuchung des Neutralisationsmechanismus der Klastingifte wurde gefunden, daß eine Modifikation ihres eigenen Moleküls genügt, sie zu entgiften und ähnlich den Toxoiden an die geeigneten Zellelemente zu fixieren. Damit ist den Klastinen selbst der weitere Eintritt an diese blockierten Zellen nicht mehr möglich: es hat sich eine histogene Immunität herausgebildet.

Eines dieser Klastine, das Fiebergift, wurde in dieser Arbeit eingehend behandelt. Damit ist eines der Hauptsymptome und Charakteristica der Infektionskrankheiten, das Fieber, einer Erklärung nähergebracht. Um eine Krankheit völlig lenken zu können, ist es nötig, auch die anderen Klastine neutralisieren zu können. Vor allem kommt dabei der Anti-Entzündungsstoff in Betracht, der zur Lösung der Herdreaktion beiträgt, und der Anti-Aggressinstoff, der die Verbreitung der Keime im Organismus verhindert. In dieser Hinsicht werden die Untersuchungen fortgesetzt.

Der hier geschilderte Immunitätsvorgang muß sich auch notwendigerweise im normalen Verlauf der Infektionsheilung abspielen. Oft wird er aber nur langsam und unvollkommen zustande kommen, so daß die Krankheit fortschreitet und das Leben in Gefahr bringen kann. Man versteht infolgedessen, welcher große Vorteil darin besteht, daß man dem Organismus ein Präparat zuführen kann, das in vitro hergestellt ist und rasch und still ohne stürmische Reaktionen wirkt; darin ähnelt es den Sera, hat aber über diese den unschätzbaren Vorteil, alle Seiten der Krankheit zu beeinflussen, da es letzten Endes fast allein die Endotoxine sind, die das Krankheitsbild beherrschen. Deshalb ist die charakteristische Wirkung dieser Behandlungsmethode eine prompte Entgiftung des Organismus mit abortiver Beendigung der Infektion oder Abkürzung ihrer Dauer.

Zusammenfassung: Es wurde ein pyrogenes Abbauprodukt von Typhusbakterien untersucht, das folgende Eigenschaften besitzt:

1. Es wird die Darstellung durch Peptolyse oder Autolyse beschrieben. Die Substanz wird von Pepsin nicht angegriffen, dialysiert nicht, ist hitzestabil und wird durch Alkohol gefällt.

2. Als Einheit des Fieberstoffes wurde die Menge gewählt, die imstande ist, beim Kaninchen ein Fieber von 41–41,5° für 6–7 Stunden zu erzeugen.

3. Der Fieberstoff kann in vitro in einen Antifieberstoff verwandelt werden, der kein Fieber mehr erzeugt, sondern vielmehr die damit vorbehandelten Tiere gegen eine darauf folgende Injektion des Fieberstoffes selbst schützt.

4. Die Beziehungen zwischen Fieberstoff und Antifieberstoff werden quantitativ verfolgt. Eine Neutralisation hängt ab von dem Mengenverhältnis der beiden Stoffe, von der Zeit der Einwirkung und von der verschiedenen Affinität des Organismus zu den beiden Stoffen.

5. Man kann mittels wiederholter Injektionen des reinen Fieberstoffes ein kontinuierliches Fieber von 3 Wochen, wie beim menschlichen Typhus, erzeugen.

6. Der Fieberstoff hat keine antigenen Eigenschaften.

7. Die Fieberstoffe bzw. Antifieberstoffe aus verschiedenen Bakterien haben eine große Ähnlichkeit unter sich, sind aber wahrscheinlich nicht identisch, so daß von einer absoluten Spezifität nicht gesprochen werden kann.

8. Die Neutralisation oder Inaktivierung des Fieberstoffes und der anderen Bakterienspaltprodukte, die unter dem Namen „Klastine“ zusammengefaßt wurden, durch die Antistoffe geht nicht über die bekannten serologischen Immunitätsreaktionen, sondern mittels eines eigenen neuen Mechanismus, der vom Verfasser als histogene Immunisierung erkannt und mit dem Namen „dritte Immunität“ belegt worden ist. Diese hat für die kritische Lösung von Infektionen eine entscheidende Bedeutung und ist der praktischen Anwendung fähig.

Literatur: E. CENTANNI, Dtsch. med. Wschr. 1893, Nr 44 u. 45; 1894, Nr 7 u. 8 — Riforma med. 1893, Nr 256. — E. CENTANNI e A. BRUSCHETTINI, Riforma med. 1895, Nr 100 u. 101. — E. CENTANNI, Arch. ital. Biol. 27, 2 (1897) — Trattato di immunologia. Mailand 1921 — Klin. Wschr. 1928, Nr 8 u. 9 — Bericht auf dem 20. Kongr. der Soc. ital. p. progr. d. Scienze, Mailand 1931 — Internat. Volta-Kongr. f. Immunologie der R. Accad. d'Italia, Oktober 1933 in Rom — Vortrag bei der Feier der 250jähr. Gründung der Kais. Leopold.-Carol. Dtsch. Akad. d. Naturforscher. Acta Leopoldina Halle 1937 — Dtsch. med. Wschr. 1940, Nr 10.

DER EINFLUSS DES VITAMIN E AUF DAS CORPUS LUTEUM GRAVIDITATIS*.

Von

HELLMUTH WINKLER,

Dozent und Oberarzt der Klinik,

Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg-Lahn (Direktor: Prof. Dr. E. BACH).

Durch den Entzug von Vitamin E war es EVANS und BISHOP gelungen, sowohl bei männlichen wie weiblichen Versuchstieren eine Sterilität zu erzielen, die sich nach Wiedergabe dieses Stoffes, wenn sie nicht schon zu lange bestand, als reversibel erwies. Die Unfruchtbarkeit beim Männchen beginnt nach 60 Tagen Mangelkost und führt zu einer fortschreitenden Degeneration des Testikels durch Zusammenballung der Spermatozoen, Degeneration der Spermatiden, Spermatocyten und Spermatogonien. Im Gegensatz hierzu verlaufen beim Weibchen in der ersten Zeit die Ovulation, die Befruchtung des Eies und seine Nidation völlig normal, und erst in der Schwangerschaft gehen die Früchte zugrunde. Organveränderungen lassen sich erst nach einem Jahr E-freier Ernährung am Uterus und an den Ovarien nachweisen. BISCEGLIE, MÜLLER, MOORE, MARTINI fanden den Uterus geschrumpft und braun verfärbt und wiesen am Ovar eine Degeneration der Follikelbildung nach, während gleichzeitig das interstitielle Gewebe sich vermehrte. Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es bei den Versuchstieren zu einer Resorption der implantierten Früchte, die sich von Schwangerschaft zu Schwangerschaft verschlimmert. JUHASS-SCHÄFFER erhielt in der 1. Gravidität noch 80% ausgetragene Junge, wobei aber viele bereits tot geboren wurden, in der 2. Generation wurden nur noch 20% der Früchte ausgetragen, die bereits alle tot waren, und in der 3. Schwangerschaft waren schon bereits am 12. Tag alle Feten intrauterin abgestorben. Die Mißbildung erstreckte sich in erster Linie auf das Mesoderm, der Dottersack war kleiner als normal, die Zotten weniger ausgeprägt und die mesodermalen

* Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.