

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 86 (1944)

Heft: 5

Artikel: Die Pathogenität der Bakterien als biochemisches Problem

Autor: Frei, W.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-590293>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 05.02.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

SCHWEIZER ARCHIV FÜR TIERHEILKUNDE

Herausgegeben von der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte

LXXXVI. Bd.

Mai 1944

5. Heft

Die Pathogenität der Bakterien als biochemisches Problem.

Von W. Frei.

Das Zentralproblem der Pathogenität ist der Chemismus der Bakterienwirkung im Gewebe. Die Infektionskrankheit beruht auf einer chemischen Auseinandersetzung zwischen Mikroorganismen und Makroorganismus. Jeder der beiden Beteiligten hat seinen eigenen Stoffwechsel, den er gegenüber dem andern ohne wesentliche Änderungen zu behaupten versucht, die Gewebe, damit sie ihre Funktion möglichst ungehindert und innerhalb der Regulationsmöglichkeiten aufrechterhalten, die Bakterien, damit sie sich — unter größerer oder geringerer Anpassung an das interne Milieu des Tierkörpers — vermehren können. Handelt es sich bei diesen hauptsächlich um Proliferation, d. h. um Zellneubildung, also zur Hauptsache um Eiweißsynthese und die damit unbedingt verbundenen energispendenden Prozesse, so hat es jener weniger auf Zellteilung, als vielmehr auf Organ- bzw. Gewebefunktion — zunächst wenigstens — ohne Zellteilung abgesehen.

Vorbedingung der pathogenen Auswirkungen der Bakterien ist ihre Lebenderhaltung und Vermehrung im Tierkörper, wozu gewisse Erfordernisse sowohl ihrerseits, als auch seitens des Gewebes erfüllt sein müssen. Einmal sollen sie den Abwehrvorrichtungen des Tierkörpers mit Erfolg entgegentreten, also sich weder durch Antikörper wesentlich schädigen, noch durch die Freßzellen phagozytieren lassen, die letzteren unter Umständen durch Giftsubstanzen (s. u.) zu lähmen vermögen. Weiterhin sollen sie sich von den im Gewebe vorliegenden Substanzen ernähren, d. h. diese als Bausteine zum Aufbau ihres Protoplasmas oder als Energiespender verwenden können, wofür sie geeignete Enzyme (bes. Proteinasen und Enzyme der Oxydoreduktion) besitzen müssen. Stehen wichtige, durch die Bakterienzelle resorbierbare, d. h. ihre

Außenhülle passierende Substanzen in der Umgebung nicht zur Verfügung, so müssen solche aus höhermolekularen Verbindungen (Eiweiß, Kohlehydrate) durch passende Abbaufemente hergestellt werden können.

Hierbei zeigen die Mikroorganismen eine bemerkenswerte Anpassungsfähigkeit, insofern sie bei Anwesenheit einer gewissen organischen Verbindung in der Nährlösung die diese Verbindung abbauenden Enzyme in großer Menge bilden, welche sie vorher anscheinend nicht besaßen. Daneben aber hat jede Bakterienart einen bestimmten immer vorhandenen Stock von Enzymen. Karström nennt die ersten adaptive, die zweiten konstitutive Enzyme. Colibazillen bilden in einem laktosehaltigen Nährboden Laktase. Man kann aber auch die Ansicht vertreten, daß eine Bakterienart grundsätzlich alle Enzyme bilde oder enthalte, deren Wirksamkeit sich nur bei Anwesenheit des geeigneten Substrates zeigen könne (Guerrini). Es wären also alle Enzyme konstitutiv und die Bildung der adaptiven Enzyme sei nur eine quantitative Steigerung. Dubos nimmt an, daß beispielsweise in einer Colikultur immer einige Zellen vorhanden seien (zum Beispiel 1:1000000), welche Laktase besaßen, und diese würden in einem laktosehaltigen Nährboden sich rapid, viel schneller als die andern unter Ausnützung dieses Substratbestandteiles vermehren. Die Adaptation wäre also weiter nichts als die bevorzugte Vermehrung der mit den zum Substrat passenden Enzymen ausgestatteten Zellen. Die Vermehrung von Bakterien ist zur Bildung von Enzymen anscheinend nicht einmal immer notwendig; denn Stephenson und Stickland sowie Stephenson und Yudkin haben in gewaschenen, ruhenden, also nicht proliferierenden Bakteriensuspensionen in einem entsprechenden Substrat innerhalb einer Stunde die Bildung von Hydrogen-Lyase (welche aus gewissen Substanzen H_2 abspaltet) und in Hefe von Galakto-Zymase (welche Galaktose spaltet) beobachtet.

Die von seiten des Gewebes zu erfüllenden Bedingungen sind: Anwesenheit der für die Bakterienvermehrung notwendigen Nährsubstanzen (was trotz der komplizierten Zusammensetzung der Zellen und Zwischensubstanzen nicht immer zutrifft), geeignetes pH (meistens vorhanden), passendes Oxydoreduktionspotential, mit andern Worten genügend Sauerstoff oder andere oxydierende Substanzen für obligate Aerobier, Abwesenheit von Sauerstoff, bzw. Vorhandensein einer genügenden Menge reduzierender Verbindungen für obligate Anaerobier.

Man macht sich von den Ansprüchen, welche Mikroorganismen an den Nährboden stellen, leicht einen falschen Begriff. In der Tat gibt es Bakterien, welche sehr genügsam sind und mit einigen anorganischen Salzen und wenigen einfachen organischen Verbindungen auskommen, wie z. B. der Tuberkelbazillus, der aus Gly-

zerin oder Zucker mit Asparagin seine ganze organische Substanz, insbesondere Eiweiß aufbauen kann. Aber schon ein Milchsäurebazillus (*Streptobacterium plantarum*) braucht neben sechs Salzen (Ammoniumacetat, Na_2HPO_4 , KH_2PO_4 , MgSO_4 , Ferricitrat, MnCl_2) und Zucker noch elf Aminosäuren und sechs Vitamine. Die meisten pathogenen Bakterien sind aber noch anspruchsvoller. Leider wissen wir über die chemische Zusammensetzung der verschiedenen Gewebe des Organismus an Aminosäuren und anderen Eiweißabbauprodukten und an Vitaminen für die Bakterien sehr wenig. Es ist aber anzunehmen, daß die natürliche Immunität mancher Tierarten gegenüber gewissen Erregerarten auf ungeeigneter chemischer Zusammensetzung aller Gewebe beruht. Aber auch in grundsätzlich empfänglichen Tierarten können Mikroorganismen oft nur in einigen Geweben Fuß fassen, in andern aber nicht. Es gibt also eine natürliche Organempfindlichkeit, wie es eine natürliche, wahrscheinlich auf ungeeigneter chemischer Zusammensetzung beruhende; Organresistenz gegen Bakterienansiedelung gibt.

A. Die Faktoren der pathogenen Wirksamkeit.

Die pathogenen Wirkungen der Bakterien, bestehend in Gewebsschädigungen, d. h. reversiblen oder irreversiblen chemischen oder physikalisch-chemischen Änderungen der Zellen (Parenchyme, Bindegewebe, Gefäße, Nerven) und Zwischensubstanzen, klinisch und pathologisch-anatomisch zumeist als Entzündung in Erscheinung tretend (s. u.), kommen durch folgende Faktoren der Keime zustande:

1. Bakterientoxine, und zwar Exotoxine und Endotoxine;
2. Bakterienfermente;
3. Produkte des Bakterienstoffwechsels (abgesehen von Toxinen und Fermenten);
4. sonstige Wirkungen des Bakterienstoffwechsels, z. T. zusammengefaßt unter dem unscharfen Begriff der „direkten Bakterienwirkung“.

Einige dieser Bakteriensubstanzen, nämlich die Toxine und gewisse Fermente haben neben den gewebsschädigenden noch antigene Fähigkeiten, d. h. sie reizen die blutbildenden Organe bzw. das Retikuloendothel zur Antikörperproduktion. Diese Probleme stehen hier nicht zur Diskussion.

Wir können die höher- und niedriger-molekularen Produkte

bakterieller Tätigkeit hinsichtlich Entstehung und Wirkung (bezogen auf die Bakterienzelle) folgendermaßen klassifizieren.

1. Intrazellulär gebildet:

in der Zelle verbleibend:

Endotoxine,
Enzyme des Zellstoffwechsels (Proteasen,
Carbohydrasen, Atmungsenzyme i.w.S.);

aus der Zelle heraustretend:

während des Lebens: Exotoxine,
Enzyme (Proteasen, Carbohydrasen, ge-
wöhnliche Zellstoffwechselprodukte);

nach dem Absterben: Endotoxine,
Bestandteile des Bakterienprotoplasmas,
Enzyme (Proteasen, Carbohydrasen,
Atmungsenzyme).

2. Extrazellulär entstanden (durch sezernierte Enzyme oder solche, welche nach Auflösung toter Zellen frei wurden):

Abbauprodukte des Substrates, Exotoxine.

Diese Produkte sind entweder spezifisch, für die Bakterienart charakteristisch, wie z. B. die Exo- und Endotoxine, gewisse Bestandteile des Zellprotoplasmas und auch einige Stoffwechselprodukte, oder unspezifisch, nicht artcharakteristisch, bei allen oder wenigstens bei mehreren Arten vorkommend, wie z. B. Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, Milchsäure, Ammoniak u. a.

1. Die Bedeutung der Toxine für die Pathogenität.

Alle Giftsubstanzen der Bakterien im weiteren Sinne entstehen durch den Stoffwechsel derselben, und zwar zum Teil innerhalb, zum Teil außerhalb der Bakterienzelle. Innerhalb der Bakterienzelle entstehen die typischen Exotoxine und Endotoxine, sowie allenfalls giftige unspezifische Stoffwechselprodukte, wie sie in jeder Bakterienzelle, auch bei Saprophyten vorkommen. Außerhalb der Zelle entstehen i. a. nur unspezifische Abbauprodukte durch bakterielle Enzyme, welche ihrerseits von den Bakterien sezerniert oder bei ihrem Zerfall frei geworden sind. Die Beeinflussung der Toxinproduktion durch Zusätze zum Nährboden, z. B. von Serum, spricht nicht gegen die ausschließlich intrazelluläre Bildung von spezifischen Exotoxinen. Gewisse Mikroorganismen haben jedoch die Fähigkeit, extra corpus aus Bestandteilen des

Milieus hochgiftige Substanzen zu bilden, welche im Organismus ohne Vermehrung und Mitwirkung der mitaufgenommenen Bakterien schwere Vergiftungen erzeugen. Auf diese Weise wirken Botulinusbakterien, welche in tierischen oder pflanzlichen Nahrungsmitteln das außerordentlich wirksame Botulinustoxin bilden, das im Organismus schwerste Erkrankungen verursachen kann. Botulismus braucht somit keine Infektionskrankheit zu sein, insofern das mit Nahrungsmitteln aufgenommene Toxin ohne Proliferation der Bakterien wirkt. Staphylokokken können ebenfalls außerhalb des Organismus unter gewissen Umständen Gifte mit starker Wirkung auf den Magendarmkanal bilden (Barber, Jordan).

Gemeinhin unterscheidet man zwischen Exotoxinen, welche als „Sekrete“ von den lebenden Bakterien abgegeben werden, und Endotoxinen, welche an dem Bakterienprotoplasma haften (analog einer ganzen Reihe von Fermenten, s. u.), und nur nach dem Zerfall der Bakterienzelle frei werden und dann zur Wirkung gelangen.

Exotoxine.

Als Bildner von Exotoxinen gelten: der Diphtherie-, Tetanus-, Rauschbrand-, Pyocyaneus-, Botulinusbazillus, die verschiedenen Gasbrandbazillen (Welch-Fränkell mit seinen tierpathogenen Abarten, Rauschbrand, malignes Ödem, Novy) sowie der Dysenteriebazillus Kruse-Shiga, ferner Streptokokken und Staphylokokken.

Die chemische Natur der Exotoxine ist erst in den letzten Jahren einigermaßen bekannt geworden, wobei man sich besonders mit denjenigen des Dysenterie-, des Tetanus- und des Diphtheriebazillus befaßte (Th. Wagner-Jauregg). Danach sind die Exotoxine Eiweißkörper mit allen Eigentümlichkeiten von solchen, nämlich Inaktivierung bei Erhitzung, Empfindlichkeit gegenüber Formaldehyd, Zersetzbarkeit durch proteolytische Enzyme (ausgenommen das Toxin des Botulinus und des Streptococcus hämolyticus), Adsorbierbarkeit durch Kohle und Aluminiumhydroxyd, Ausfällbarkeit durch Schwermetallsalze in geringen und durch Ammoniumsulfat in höheren Konzentrationen, Empfindlichkeit gegenüber Verschiebungen von pH , gegenüber Licht und Oxidationsmitteln. Beispielsweise hat man das Diphtherietoxin in einer derartigen Reinheit herstellen können, daß ein Milligramm 10 000 Mäusetodesdosen enthält (Pappenheimer, Eaton, Boivin). Es besteht aus C, N, H, O, S und P. Einige das Molekül aufbauende Aminosäuren wurden rein dargestellt. Der isoelektrische

Punkt liegt bei einem pH zwischen 4 und 5. Das Molekulargewicht wurde zu 15 000 berechnet. Als Eiweißkolloide sind die Toxine ziemlich schwer diffusibel, gehen also im Tierkörper nicht ohne weiteres durch Membranen, z. B. durch Kapillarwände hindurch in jedes beliebige Organ. Abgesehen davon haben sie Affinität (Organotropie) nur zu gewissen Geweben, das Tetanustoxin zum Nervengewebe, das Diphtheriegift zum Nervengewebe, zum Herzen und zur Schleimhaut des Respirationsapparates. Von jeher nimmt man an, daß das Toxinmolekül (analog vielen Fermenten) zwei Wirkungsgruppen hat, die haptophore Gruppe, welche es an Zellbestandteile bindet (entsprechend dem Eiweißträgermolekül eines Enzyms mit seiner spezifischen Affinität zum Substrat), und die toxophore Gruppe, welche die Giftwirkung ausübt (analog dem die Bearbeitung des Substrates besorgenden Co-enzym). Diese besteht, soweit überhaupt sichtbar, in Schädigungen der Protoplasmastruktur, chemischen Änderungen und damit verbundenen schweren Funktionsstörungen. Zellen, welche eine gewisse Menge des Giftes aufgenommen haben (Dosis letalis der Zelle), werden getötet.

Immerhin darf nicht behauptet werden, daß alle Exotoxine Eiweißkörper seien, bevor bei jedem die dahin zielenden Untersuchungen gemacht sind. Maschmann hat ein Tetanustoxin hergestellt, das nach höchster Reinigung keine Biuret- oder Millonreaktion mehr gab und das Mäuse in einer Menge von 0,00004 mg noch tötete.

Die Giftigkeit der Exotoxine insbesondere im konzentrierten und hochgereinigten Zustande ist ganz enorm. Als Todesdosen hat man beispielsweise gefunden: Diphtherietoxin 0,001 mg für Meerschweinchen, 0,0001 mg = 0,1 γ für eine Maus (0,000 000 1 mg = $\frac{1}{1000}$ γ hatte noch eine Wirkung auf der Kaninchenhaut), Tetanustoxin 0,0005 mg für ein Meerschweinchen, bzw. 0,00015 bis 0,0003 mg pro kg Meerschweinchen, Botulinustoxin 0,0001 mg für ein Meerschweinchen bzw. 0,0002 mg pro kg Maus = 0,00004 mg pro Maus (Sommer). Die Giftigkeit der Gasbrandbazillentoxine bzw. -Kulturfiltrate ist bedeutend geringer. Von einem aus Kulturfiltrat des Pullorumbazillus gewonnenen Toxinpräparat mit negativer Salizylsäure-, Biuret- und Millonreaktion und positiver Xanthoprotein- und Ninhydrinreaktion war die Dosis letalis intravenös für 20 g Maus 0,0164—0,13 mg.

Wenn man bedenkt, daß derart kleine subkutan eingespritzte Giftmengen sich im Organismus mehr oder minder verteilen, so daß nur Bruchteile derselben an die maßgebenden Stellen, z. B. in den Herzmuskel oder in das Reizbildungs- und Reizleitungssystem

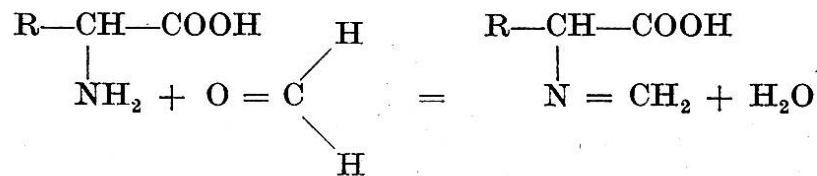
desselben oder in lebenswichtige Zentren des Zwischenhirns und des verlängerten Marks gelangen, so kommt man zur Überzeugung, daß nur eine verhältnismäßig geringe Zahl von Molekülen überhaupt zur Wirkung gelangt und daß pro Körperzelle eine noch viel geringere Anzahl abfällt. Wenn sie trotzdem schwer geschädigt oder getötet wird, so müssen die wenigen Giftmoleküle an ganz gewisse zentral lebenswichtige Stellen der Zelle gelangen (Treffertheorie) bzw. — wo makroskopisch sichtbare Veränderungen, wie etwa Parenchymdegenerationen entstehen — die Wirkung der wenigen Giftmoleküle sich lawinenartig vergrößern (Verstärkertheorie der Giftwirkung). Beispielsweise läßt sich berechnen, daß die oben genannte Dosis letalis von $0,1 \gamma = \frac{1}{10000}$ mg hochgereinigten Tetanustoxins pro 20 g Maus bei einem Molekulargewicht von 15 000 $4,06 \cdot 10^{12}$ Toxinmoleküle enthält. Unter der Annahme eines durchschnittlichen Zelldurchmessers von 10μ ergibt sich für den Gesamtkörper der Maus eine Zellzahl von $3,78 \cdot 10^{10}$, so daß durchschnittlich pro Körperzelle $1,07 \cdot 10^2 = 107$ Toxinmoleküle abfallen. Bei einer durchschnittlichen Oberfläche von $3,14 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2$ pro Zelle und unter Annahme der Kugelgestalt der Toxinmoleküle, wobei ihr Durchmesser 40 Angström $= 4,00 \cdot 10^{-7} \text{ cm} = 4 \text{ m}\mu$ beträgt, würden 107 Toxinmoleküle $1,35 \cdot 10^{-11} \text{ cm}^2$, d. i. $\frac{1}{232000}$, also kaum $\frac{1}{100}$ Promille der Zelloberfläche bedecken. Nimmt man jedoch eine Ausbreitung flächenförmiger Moleküle von gleichem Volumen wie vorhin auf der Zelloberfläche an, wobei sie einen Film von 5 Angström Dicke ($\frac{1}{2} \text{ m}\mu$) bilden mögen, bedecken 107 Giftmoleküle $0,8 \cdot 10^{-10} \text{ cm}^2 = \frac{1}{39000}$ oder kaum $\frac{1}{10}$ Promille der Körperzelloberfläche.¹⁾

Nun verteilen sich allerdings die Gifte nicht gleichmäßig auf sämtliche Körperzellen, sondern nach Maßgabe ihrer Affinitäten zu den verschiedenen Geweben. Aber auch dann noch ist die Zahl der Giftmoleküle in den Organen mit größter Giftanreicherung noch gering genug, um die ungeheure Wirksamkeit dieser Substanzen zu demonstrieren.

Die Exotoxine sind, wie bereits gesagt, antigen, d. h. sie veranlassen die Bildung von Antitoxinen. Hiefür ist die haptophore Gruppe des Toxinmoleküles maßgebend. Den Hergang kann man sich vorläufig durch die Annahme vorstellen, daß ein Teil des Toxinmoleküls, z. B. eine bestimmte Seitenkette mit einer bestimmten Konfiguration, einen gewissen Eiweißkörper in den blutbildenden Organen und im retikulo-endothelialen System in einer bestimmten Weise derart ab-

¹⁾ Herrn P.-D. Dr. Almsy bin ich für die Berechnungen zu Dank verpflichtet.

ändert, daß dieser Eiweißkörper, ein Globulin, eine spezifische Affinität zu der bestimmenden, determinanten Gruppe des Toxinmoleküls bekommt und damit zum Antitoxin wird. Die toxophore Gruppe des Toxinmoleküls ist für diesen Vorgang nicht erforderlich, denn auch entgiftete Toxine (Toxoide, Anatoxine) sind als Antigene wirksam, können also die Entstehung von Antitoxinen auslösen. Solche Entgiftungen sind z. B. möglich durch Formaldehyd, welches sich mit der NH_2 -Gruppe der toxophoren Seitenkette des Toxins verbindet nach folgendem Schema (demonstriert an einer Aminosäure des Toxineiweißmoleküls):



Die Giftigkeit dürfte somit mit der Anwesenheit freier NH_2 -Gruppen in gewissen, die toxophore Gruppe bildenden Aminosäuren zusammenhängen.

Endotoxine.

Während man die Exotoxine als absichtlich zu Verteidigung und Angriff gebildete und sezernierte, extrabakteriell funktionierende Wirkstoffe auffassen darf, kann man die Endotoxine betrachten wohl als besondere, artcharakteristische, aber an das Protoplasma fest gebundene Substanzen. Vielleicht sind sie nur als intrazellulär wirkende Protoplasmabestandteile gedacht, welche erst nach dem Zerfall der Bakterienzellen, sozusagen zufällig zur Gewebsschädigung gelangen. Schon ihre verhältnismäßig große Hitzeresistenz spricht gegen ihre Eiweißnatur (zwar gibt es auch hitzestabile Eiweißkörper). Behandlung mit Formaldehyd raubt ihnen i. a. die Giftigkeit nicht. Neuere Untersuchungen an einigen gramnegativen Bakterienarten aus der Paratyphus-Enteritisgruppe haben ergeben, daß die Endotoxine, wenigstens dieser Bakterien, in der Tat keine Eiweißkörper sind, sondern als Glukolipoide, d. h. Verbindungen von Zucker mit Lipoiden aufgefaßt werden müssen. Nur das Totalmolekül ist wirksam. Trennung der beiden Hauptkomponenten (in heißen, schwachen Säurelösungen) erniedrigt sowohl die Affinität zu den Geweben als auch Toxizität und Antigenität wesentlich. Nur das Lipoid ist noch einigermaßen giftig, das Kohlehydrat aber komplett harmlos. Im Gegensatz zu dieser Art von Endotoxinen widersteht ein Meningokokken-Endotoxin einer Erhitzung mit Essigsäure von pH 4,0 (Malcolm und White), wird aber zerstört in Salzsäure.

Andere endotoxinähnliche Substanzen scheinen Proteine zu sein. So hat man aus Bakterien der Paratyphus-Coligruppe (Aertrycke, Gärtner, Coli) neben Endotoxinen von Glukolipoidnatur ein schwach giftiges Eiweiß gewonnen (Boivin). In Filtraten von 12 Tage alten Kulturen von Coli- und Aertryckebakterien fanden sich für Kaninchen und Mäuse hochgiftige, durch proteolytische Enzyme und mäßige Erwärmung zerstörbare Substanzen. Dagegen enthalten Meningokokken eine hochtoxische Substanz von Polysaccharidcharakter (Petrie).

Zu den Endotoxinen kann man auch die als Antigene wirksamen Polysaccharide zählen, welche in Friedländerbazillen, Pneumokokken, *Strept. viridans*, *Strept. haemolyticus* und *B. anthracis* nachgewiesen wurden.

Centanni hat versucht, den Endotoxinkomplex besonders des Typhusbazillus zu zerlegen und vier Komponenten isoliert: 1. eine pyrogene (febrerzeugende), 2. eine phlogogene (entzündungserregende), 3. eine die Ausbreitung der Keime fördernde und 4. eine Degenerationen von Organparenchymen verursachende. Die pyrogene Substanz erzeugt eine kurzdauernde Immunität.

In diesem Zusammenhang müssen als toxische Substanzen, besser Gemische solcher, die bekannten Bakterienextrakte und Kulturfiltrate Tuberkulin und Mallein genannt werden.

Aus Tuberkelbazillen sind folgende Substanzen gewonnen worden: Lipoidextrakte: erzeugen Nekrosen, alkohollösliche Phosphatide: Tuberkel mit Epitheloid- und Riesenzellen; Wachse: Wucherung von Bindegewebszellen; Azetonextrakte: Vergiftung bei Kaninchen; Proteine: Entzündung und Fieber; zusammen mit Kohlehydraten und Phosphatiden: Anregung der Antikörperbildung und Sensibilisierung des Organismus.

Weitere, bei 75—80° zugrundegehende, für Kaninchen, nicht aber für Meerschweinchen giftige, keine Antikörper produzierenden Substanzen konnte man nachweisen in Kulturfiltraten von Influenzabazillen, Typhusbazillen u. a. (Parker, Zinsser). Wenn man Kaninchen zuerst intravenös Filtrat einer Typhuskultur und 24 Stunden später dasselbe Filtrat in die Haut einspritzt, entsteht an der zweiten Injektionsstelle eine schwere hämorrhagische Entzündung (Schwarzmanphänomen).

Zinsser, Enders und Fothergill halten es auch für möglich, daß aus primär harmlosen Bakterieneiweißkörpern unter der Einwirkung von Enzymen des Serums oder der Leukozyten giftige Abbauprodukte entstehen können, welche mit dem bei der Vereinigung von Antigen (also Bakterien), mit den Antikörpern entstehenden Anaphylatoxin nicht identisch seien.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß es zweierlei Endotoxine i. e. S. gibt, nämlich: 1. solche von Nichteiweißnatur, Glykolipoide und Polysaccharide mit Antigenfähigkeit, und 2. solche von Eiweißnatur, welche anscheinend immunologisch noch nicht gekennzeichnet sind. Die toxischen Glukolipoide können zur Bildung von Antitoxinen, Präzipitinen und Agglutininen Veranlassung geben. Neben diesen beiden Gruppen gibt es anscheinend noch andere, noch nicht klassifizierbare, mehr oder weniger giftige Bakterienbestandteile oder -produkte.¹⁾

Mit dem Namen Endotoxin werden somit Giftsubstanzen von verschiedener chemischer Natur belegt, die nicht alle den Eindruck erwecken, daß sie, wie die Exotoxine, mit Absicht als Kampfmittel in der Infektionskrankheit gebildet werden. Schließlich gibt es in der Natur eine große Zahl von Verbindungen, die Gift- oder Antigenwirkungen zeigen, wenn sie in den Körper gelangen, z. B. artfremdes Eiweiß (Serum, Blutkörperchen, Gewebszellen, Pollen usw.), Polysaccharide oder Glukolipoide oder vielleicht noch andere. Solche Substanzen kommen auch in verschiedensten — pathogenen und apathogenen — Bakterien vor. Sind sie in Saprophyten, welche also nicht imstande sind, sich im Gewebe zu vermehren, so kann ihre Toxizität nur durch Injektion demonstriert werden; sind sie aber in infektiösen, d. h. im Gewebe haftenden und sich vermehrenden (s. Einleitung) Mikroorganismen, so tritt ihre Schädlichkeit direkt in Erscheinung, indem sie als Leibessubstanzen, als Protoplasmabestandteile nach dem Absterben und der Auflösung der Bakterienzellen zur Wirkung gelangen. Solche Mikroorganismen sind infektiös und pathogen. Wir könnten demnach folgendes System der Infektiosität und Pathogenität aufstellen:

1. Infektiöse Bakterien, welche sich in Körperhöhlräumen vermehren, nicht aber im Gewebe, sind also nicht pathogen, wenn auch in ihrem Protoplasma giftige Substanzen enthalten sind. Beispiel: Coli.

2. Infektiöse Bakterien, welche sich im Gewebe vermehren. Diese wirken pathogen:

- a) durch Endotoxine, d. h. nur nachdem sie gestorben und aufgelöst sind: Beispiel Paratyphaceen, wahrscheinlich noch andere (außer c), vielleicht alle außer b und c.
- b) durch Exotoxine, welche zu Lebzeiten des Mikroorganismus „sezerniert“ werden: Diphtherie, Tetanus, Gasbrand, Streptokokken.

¹⁾ Von den „Aggressinen“ als besondern „Angriffs“substanzen im Sinne Bails ist man immer mehr abgerückt (vgl. z. B. die Lehrbücher von Kolle-Hetsch, Gundel und Schürmann, Zinsser, Enders und Fothergill, Topley and Wilson). Wie unsere Zusammenstellung zeigt, sind die Bakterien Lieferanten von verschiedenen „aggressiven“ Substanzen.

- c) durch Exotoxine und Endotoxine: Dysenterie.
 d) durch Enzyme allein oder in Gesellschaft mit Exo- oder Endotoxinen: Gasbranderreger (S. u.).

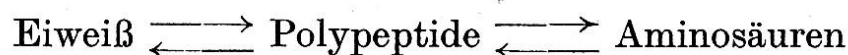
2. Die Bedeutung der Bakterienenzyme für die Pathogenität.

In letzter Zeit sind neben den Exo- und Endotoxinen auch die Bakterienenzyme als Faktoren der Pathogenität, d. h. der schädigenden Wirkung im Gewebe in den Vordergrund getreten. Grundsätzlich liefern die Mikroorganismen Enzyme, welche Eiweißkörper, Kohlehydrate und allenfalls solche, die auch Fette oder ähnliche Substanzen extrazellulär zerlegen.

Eiweißabbauende Bakterienenzyme.

Die eiweißabbauenden Bakterienenzyme (Proteasen) werden eingeteilt in: 1. Proteinasen, welche Eiweißmoleküle, und: 2. Peptidasen, welche Verbindungen von zwei, drei und mehr Aminosäuren, also Dipeptide, Tripeptide und Polypeptide abbauen. Diese Enzyme wirken teils intrazellulär, teils extrazellulär. Sie werden nachgewiesen, indem man Filtrate von jungen oder älteren Kulturen auf Eiweißkörper, Di- oder Polypeptide einwirken läßt. Das Vorhandensein von Proteinasen oder Peptidasen kann höchstens in Filtraten von ganz jungen Kulturen die Sekretion der Enzyme durch lebende Bakterien beweisen. In älteren Kulturen, wahrscheinlich schon nach wenigen Stunden Züchtungsdauer, sind Bakterien gestorben und autolytisch, d. h. durch die Tätigkeit ihrer eigenen Proteinase zerfallen, wodurch diese frei werden und in die Flüssigkeit übertreten. Da wir auch in den Geweben mit Bakterientötung und Zerfall zu rechnen haben, werden auch hier Proteinase und Peptidasen zur Wirkung kommen können.

Die intrazellulären Bakterienproteasen sind für die Proliferation, d. h. die Zellteilung deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie nicht nur Eiweiß zersetzen, sondern unter bestimmten Umständen auch aus Aminosäuren Eiweiß synthetisieren können. Da nämlich die Abbaureaktionen reversible Gleichgewichtsreaktionen sind, kommt es auf die Konzentration der Eiweißmoleküle, bzw. der Abbauprodukte an, ob die Reaktion im Sinne der Zersetzung (von links nach rechts) oder des Aufbaues (von rechts nach links) verläuft:



Wenn die Abbauprodukte beseitigt werden, verlaufen die Reaktionen im Sinne der Zersetzung. Das ist beispielsweise der Fall in einem infizierten (allenfalls entzündeten) Gewebe, in welchem durch ungehinderten Blut- und Lymphstrom nicht nur die körpereigenen, sondern auch die bakteriellen Abbauprodukte abgeführt werden. Wo hingegen der Säftestrom verlangsamt oder unterbrochen ist, in nekrotischen Herden, in Infarkten oder in Exsudatansammlungen, bleiben die Abbauprodukte liegen. Ihre Konzentration in der Umgebung der Bakterien steigt und die Bedingungen für die Eiweißsynthese werden günstiger. Das gilt insbesondere für die obligaten oder fakultativen Anaerobier. Da in solchen Gebieten die Sauerstoffkonzentration sehr gering oder geradezu null ist, sammeln sich reduzierende Stoffwechselprodukte, z. B. Cystein, reduziertes Glutathion, Milchsäure, Aminosäuren, Bernsteinsäure und andere reduzierende Substanzen, welche als Wasserstoffdonatoren dienen können. Das sind alles Faktoren, welche die anaerobe Lebensweise begünstigen.

Man weiß schon längst, daß gewisse Bakterienarten in der Kultur Eiweißkörper abbauen, z. B. Gelatine oder geronnenes Eiweiß verflüssigen. Diese Fähigkeiten werden auch zur Klassifikation und Identifizierung von Bakterien verwendet. Wohlfeil stellt z. B. bezüglich des Gehaltes an Proteinasen und Carbohydrasen folgende Klassen auf:

1. Proteinase-aktiv: Milzbrand, Heu-Bazillen, *Pyocyaneus*, *Prodigiosus*, *Proteus*, Cholera- und andere Vibrionen, *Histolyticus*, *Tetanus*;
2. Carbohydrasen- und Hexosidasen-aktiv: Coli-, Paratyphus-, Enteritis-, Typhusgruppe, Friedländerbakterien, Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken und andere gramnegative Kokken;
3. Erreger mit leicht aktivierbaren Fermenten beider Gruppen: Staphylokokken, Bakterien des Gasbrandes (malignes Ödem; Rauschbrand), Diphtherie.

Da anzunehmen ist, daß die Bakterien auch in lebendem Gewebe ihre proteolytischen Fähigkeiten betätigen, und zwar nicht nur gegenüber den Eiweißkörpern der Gewebsflüssigkeiten, sondern auch der Zellen und der Zellzwischen-substanzen, hat man die Proteasenwirksamkeit der Bakterien mit ihrer Pathogenität bzw. Virulenz in Zusammenhang gebracht, z. B. bei Streptokokken oder Staphylokokken (Rosenthal und Patay, Weissfeiler), Milzbrand (Schern), Gasbrand (Maschmann, Wohlfeil und Wieland). Offensichtlich muß die chemische Zersetzung und die damit verbundene Strukturzerstörung von Protoplasmaeiweißkörpern die Zelle aufs schwerste schädigen.

Die Proteinase und Peptidasen verschiedener Bakterienarten sind nicht gegen jedes Substrat und unter allen Umständen wirksam, so daß ihre pathogene Rolle nur unter bestimmten Umständen in gewissen Geweben und Tierarten in Erscheinung tritt. Man unterscheidet insbesondere mit Hinsicht auf die Wirksamkeit unter aeroben und anaeroben Bedingungen folgende Klassen:

- A. Aeroproteasen, und zwar Aeroproteinase und Aeropeptidasen, und
- B. Anaeroproteasen, und zwar Anaeroproteinase und Anaeropeptidasen.

Gewisse Proteinase und Peptidasen sind nämlich nur unter aeroben, andere nur unter anaeroben Bedingungen wirksam, so daß die Einteilung der Bakterien in Aerobe und Anaerobe durch das Verhalten ihrer Proteasen bedingt ist.

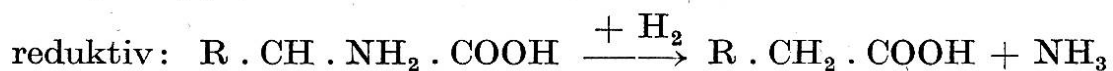
A. Aeroproteinase in Form einer Gelatinase besitzen *Pyocyanus*, *Fluorescens liquefaciens*, *Prodigiosus*, *Proteus*, *Mesentericus*, *Subtilis* und Milzbrand. Die Proteinase von *Pyocyanus*, *Fluorescens* und *Subtilis* gegenüber Gelatine, Kasein und Clupein hat ein pH -Optimum von 7,0, würde also in einem Gebiet akuter Entzündung mit einem pH von 6,0 (sauer) gehemmt.

Ihre Aktivität wird durch Blausäure, Cystein oder SH-Glutathion, d. h. durch Faktoren, welche, wie die Blausäure, die Wirksamkeit von Sauerstoffatmungsenzymen hemmen, oder wie Cystein oder andere SH-Verbindungen, Sauerstoff binden, vermindert. Hemmungskörper, aber nicht von Antikörpercharakter, finden sich außerdem im Serum. Merkwürdigerweise besitzen eine aerobe Proteinase auch der anaerobe Welch-Fränkelsche Gasbrandbazillus und seine tierpathogenen Verwandten (*B. agni*, *B. paludis* und *B. ovitoxicus*), der Parauschbrand-, Ödematiens Novy- und Rauschbrandbazillus, sowie in großer Menge der ebenfalls anaerobe *Histolyticus*. Sie ist hier mit einer andern, nur anaerob wirksamen Proteinase vergesellschaftet (Maschmann). Das bedeutet, daß, während diese letztgenannten Bakterien nur unter anaeroben Bedingungen sich vermehren können, die von ihnen produzierte Proteinase auch unter aeroben Verhältnissen wirksam sein kann, beispielsweise, wenn sie aus einem Vermehrungsgebiet der anaeroben Bakterien in die aerobe Nachbarschaft diffundiert, wo sie durch Gewebsschädigung den Boden für weitere Ausbreitung der Bakterien vorbereitet („Aggressin“wirkung). Maschmann schreibt ihr als pathogenem Faktor eine hervorragende Rolle zu, indem sie, ohne Beihilfe von Aktivatoren bei pH 7,0 voll wirksam, Gelatine und Glutin, also Abkömmlinge des

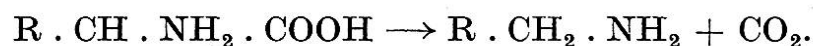
Kollagens, eines in den Zellzwischen-substanzen vorkommenden Eiweißkörpers, auflöst. Sie würde also die Bindesubstanzen der Gewebszellen verflüssigen und die Zellen auseinanderfallen lassen (Dissoziation). Als bald nach erfolgter Infektion tritt der Zerfall der Sarkolemmhülle der Muskelschläuche ein. Durch Normalserum wird sie nicht beeinflusst, wohl aber gibt es im Gasbrandserum eine spezifische Antiproteinase (Maschmann).

Die aeroben Peptidasen zersetzen Di-, Tri- und Polypeptide unter aeroben Verhältnissen. Sie bedürfen der Aktivierung durch zweiwertige Metalle, besonders Mg, Mn, Co und Zn. Ihr Wirkungsoptimum ist zwischen pH 8 und 9, also bei einem pH , welches im normalen Gewebe nie, in Entzündungsgebieten wohl sehr selten und höchstens vielleicht in nekrotischen Herden unter gewissen Umständen vorkommen mag. Bis jetzt wurden nur Peptidasen von *Pyocyanus* und *Fluorescens* untersucht.

Ihre Wirksamkeit wird wie die der Aeroproteinase durch Blausäure und Cystein, außerdem durch Pyrophosphat und Fluorid gehemmt (Maschmann). Manche Bakterienarten sind imstande, Aminosäuren mit Hilfe besonderer Fermente oxydativ oder anoxydativ zu zerlegen. So besitzt *B. pyocyanus* Asparaginase und Arginase, welche Asparaginsäure bzw. Arginin, *Staphylococcus aureus* eine Hippurinase, welche Hippursäure spaltet. Desaminasen spalten die NH_2 -Gruppe,



Carboxylasen spalten CO_2 ab:



Nach unseren Untersuchungen besitzen *Coli*- und *Geflügelcholera*-bazillen aerobe Desamidasen für Histidin.

Die Bakterien können somit aus Eiweiß schließlich NH_3 bzw. CO_2 bilden, welche die Säure- bzw. Alkalireserven des Gewebes beanspruchen (s. 3. Kap.).

B. Eine Anaeroproteinase wurde bei mehreren Stämmen des *Welch-Fränkelschen* Bazillus sowie bei *Histolyticus* und *Pararanschbrand* (Maschmann) (neben einer aeroben Proteinase) gefunden.

Sie ist vollständig anaerob und wird durch HCN und SH -Verbindungen (Cystein, reduziertes Glutathion, nicht aber durch Ascorbin-

säure) aktiviert. Ihr Wirkungsoptimum ist bei pH 7,0. In Kulturen erscheint sie später als die Aeroproteinase. Wenn man diese Beobachtungen auf das infizierte Gewebe übertragen darf, so würde das bedeuten, daß bei beginnender Bakterienvermehrung, also schon in den ersten Stunden nach der Infektion, die aerobe Gelatinase (Kollagenase) die Zwischensubstanzen der Zellen auflöst und z. B. die Muskelfibrillen lockert, worauf erst die Anaeroproteinase zur Wirkung kommt. Im Glas spaltet diese auch Gelatine, so daß sie im Gewebe vermutlich wie die erstgenannte Proteinase wirkt. Da sie aber außerdem Eialbumin, Kasein, Clupein und Pepton spaltet, könnte ihre Wirkung über die Zwischensubstanzen hinausgehen und auf die Zellen selbst übergreifen. Wenn durch die aerobe Proteinase der Gasbrandbazillen das Gewebe abgetötet und die Zirkulation unterbrochen ist, so kann die Anaeroproteinase auch in einem Gewebe mit schlechterer oder vollständig mangelnder Sauerstoffversorgung weiter wirken. Ihre Wirksamkeit wird um so mehr gesteigert, je mehr die Bedingungen anaerob werden und die aktivierenden SH-Verbindungen, Cystein und reduziertes Glutathion, zunehmen. Daß sie bei einem pH von 4,5 inaktiviert wird, dürfte praktisch belanglos sein, da eine diesem pH entsprechende Säuerung im lebenden, auch kranken Gewebe wohl kaum erreicht wird.

Der biologische Sinn der Eiweißzersetzung durch Bakterien ist, soweit sie intrazellulär abläuft, wie bei Körperzellen, die Gewinnung von Energie, zu welchem Zweck auf die Eiweißhydrolyse allerdings die aerobe oder anaerobe Oxydation der Zerfallsprodukte, der Aminosäuren, zu folgen hätte. Soweit die Eiweißspaltung aber außerhalb der Bakterien erfolgt, handelt es sich um die Beschaffung von N-haltigen Verbindungen zum Aufbau von Zellprotoplasma. Die für diese Synthese erforderliche Energie wird durch Oxydation von Aminosäuren, Kohlehydraten (s. u.) oder andern oxydablen Substanzen (H_2 -Donatoren) beschafft.

Von Interesse sind auch diejenigen Enzyme, welche Kerneiweißkörper (Nukleoproteide) zerlegen, aus denen dabei einfache Eiweißkörper und Nukleinsäuren entstehen, welche letztere bei der weiteren Spaltung Phosphorsäure, Zucker, Purin- und Pyrimidinbasen liefern. Hierzu sind Coli-, Typhus-, Proteus-, Subtilis-, Mycoides-, Tuberkel- und Rotlaufbazillen, Staphylokokken und Streptokokken befähigt (Buchanan und Fulmer). Diese Enzyme können erst nach Zerstörung des Protoplasmas der tierischen Zelle durch die bereits genannten Proteinase zum Zellkern, dem Objekt ihrer Tätigkeit, gelangen.

Die Peptidasen anaerober Bakterien sind nur unter anaeroben Bedingungen und, wie die Aeropeptidasen, in Gegen-

wart bestimmter zweiwertiger Schwermetalle, Fe und Mn, optimal wirksam. Dazu bedürfen sie zur Aktivierung des Cysteins.

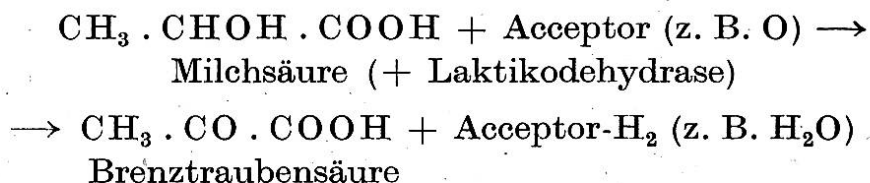
Auch die Anaeropeptidasen zersetzen wie die Aeropeptidasen Peptide in alkalischem Milieu, nämlich bei einem pH zwischen 7,8 und 8,6. Sie werden also nur im toten Gewebe und auch in diesem nur dann ausgiebig zur Wirkung gelangen, wenn durch Bakterienenzyme aus Aminosäuren Ammoniak abgespalten wurde, wodurch das erforderliche pH erreicht wurde. Man kann also anscheinend nur unter gewissen Bedingungen damit rechnen, daß durch die Peptidasen aerober oder anaerober Bakterien im infizierten Gewebe aus Eiweißabbauprodukten Aminosäuren entstehen werden. Günstiger liegen die Verhältnisse, wenn etwa ein Nekroseherd durch Fäulnisbakterien infiziert wird, welche imstande sind, Aminosäuren zu desamidieren, wobei das entstehende Ammoniak eine stark alkalische Reaktion erzeugen kann.

Nachdem nun festgestellt ist, daß Bakterien eine pathogene Wirkung auch durch Enzyme, insbesondere Proteasen ausüben können, ist zum Zustandekommen einer Gewebsschädigung, wenigstens bei gewissen Mikroorganismen, die Anwesenheit von Toxinen vielleicht gar nicht mehr notwendig. Man hat jetzt eine Erklärung für die Wirksamkeit von Bakterien, bei welchen der Nachweis von Exotoxinen oder Endotoxinen nicht gelungen ist und wo man sich mit dem nebelhaften Ausdruck „direkte Bakterienwirkung“ zu behelfen versuchte (s. u.). Jedenfalls müssen alle Bakterienarten, bei welchen keine Toxine bekannt sind, auf Proteinase untersucht werden, und zwar nicht nur gegenüber Gelatine, sondern gegenüber allen Eiweißkörpern, welche im Gewebe vorkommen, also solche des Protoplasmas und des Zellkerns.

Kohlehydratabbauende Bakterienenzyme.

Wenn auch die proteolytischen Bakterienenzyme, da sie die Struktur der Körperzellen angreifen, besonders wichtig sind, so können doch auch Carbohydrasen bedeutsam werden, insofern sie etwa Glykogen in der Leber oder in der Muskulatur für sich beanspruchen und so die Körperzelle eines wichtigen Energie-spenders berauben. Wahrscheinlich werden z. B. die Gasbrand-erreger, welche im Glas Kohlehydrate zu ihrer Ernährung verwenden, dies auch im Gewebe tun und die aus den Blutkapillaren zu den Gewebszellen diffundierende Glukose für sich beanspruchen und zersetzen (Gärung). Das Glykogen der Muskel- oder Leberzelle hingegen ist erst zugänglich nach Schädigung derselben durch die Proteinase.

Wie viele andere Bakterien, z. B. Streptokokken und Vertreter der Coli-Paratyphusgruppe, bilden die Gasbranderreger Säuren, welche ihrerseits als Oxydationssubstrate dienen können, sofern der Bazillus über geeignete Dehydrasen verfügt, z. B. für die aus Glykogen bzw. Glukose entstandene Milchsäure (Glykogen \rightarrow Glukose \rightarrow Milchsäure), summarisch:



Bei der Zersetzung von Zuckern — Gärung genannt — entstehen u. a. Säuren. Der durch diese erzeugte Farbumschlag eines Indikators (z. B. Lackmus) zeigt die Spaltung eines dem Nährboden zugesetzten Kohlehydrates und damit das Vorkommen geeigneter Gärungs-(Oxydoreduktions-)Enzyme in den gezüchteten Bakterien an. Durch die Erreger der Coli-Typhus-Paratyphusgruppe, durch Gasbrandbazillen, Kokken u. a. werden die verschiedensten Poly-, Di- und Monosaccharide vergoren und die Ausstattung der einzelnen Arten mit Carbohydrasen ist mehr oder weniger artspezifisch, so daß diese Methode zur Artbestimmung verwendet wird. Über die Tätigkeit dieser Enzymgruppe im Organismus ist nicht viel bekannt. Jedoch ist anzunehmen, daß sie in Geweben mit Kohlehydraten, also insbesondere in Leber und Muskulatur mit ihrem verhältnismäßig hohen Glykogengehalt sich diesen zu Nutze machen, z. B. die Gasbranderreger. Ob der Galtstreptokokkus im Euter aus Laktose Milchsäure bildet, ist angesichts der erhöhten Alkaleszenz der Mastitismilch fraglich. Hingegen tun dies die saprophytischen Milchsäurebakterien im Darm. Die Dickdarmflora kann durch Sauermilch zufolge der antagonistischen Wirkung der Milchsäure gegenüber proteolytischen Bakterien abgeändert werden. (Schluß folgt.)

(Aus der eidg. milchwirtschaftlichen und bakteriologischen Anstalt Liebefeld/Bern. Vorstand: Dr. P. Kästli.)

Behandlung des gelben Galtes der Milchkuhe mit einer Cibazol-Emulsion.

Von P. Kästli.

(Schluß.)

Versuch VII. Stall K. R. in K.

Befund am 17. 12. 42.

A. Kuh „Fläck“, 7 Jahre alt, untrüchtig, mittleres Laktationsstadium, 8 Liter Tagesleistung.