

[Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institute in Wien.]  
(Vorstand: Prof. R. Paltauf.)

## Besitzt die Galle Lyssavirus schädigende Eigenschaften?

Kritische Bemerkungen zu den Aufsätzen von E. J. Frantzius u. H. Valée.

Von

**Dr. Rudolf Kraus,**  
Assistenten am Institute.

Nachdem R. Koch in der Galle der an Rinderpest erkrankten Thiere ein immunisirendes Agens entdeckt hatte, ging man daran, auch bei anderen Infectionskrankheiten die Secrete nach dieser Richtung hin zu untersuchen.

Frantzius war der Erste, welcher bei der Lyssa in der Galle lyssakrankter Thiere ein „Antitoxin“ zu finden glaubte. In seiner Arbeit<sup>1</sup> „Die Galle toller Thiere als Antitoxin gegen Tollwuth“ giebt er an, dass die Galle der an Tollwuth eingegangenen Thiere ein Antitoxin enthält, das an Kraft alle bis jetzt beschriebenen Lyssaantitoxine übertrifft. Die gesunde Galle der Ochsen, Schweine, Schafe u. s. w. besitze keine anti-toxische Eigenschaft.

Frantzius stützt seine Befunde auf Versuche, welche wir hier ausführlich wiedergeben müssen, da wir bei der Wiederholung der Versuche zu anderen Resultaten gelangt sind.

Zunächst überzeugte er sich vorher mittels subduraler Impfung der Galle von Lyssakaninchen an 4 Kaninchen, dass in der Galle der Passagekaninchen kein Tollwuthgift enthalten sei. Frantzius inoculirte mehrere Kaninchen mit 0.5 bis 1.0 von Tollwuthgalle unter die Haut und

---

<sup>1</sup> E. J. Frantzius, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1898. Bd. XXIII.

fand, dass die Thiere diese Einspritzungen gut vertragen. 10 Tage nach der letzten Galleneinspritzung wurden die Thiere per trepanationem mit einer tödtlichen Menge Vir. fixe geimpft. Sämmtliche Thiere gingen an Lyssa ein; trotzdem einige von ihnen sogar 3 bis 4 Einspritzungen von der Tollwuthgalle erhalten hatten.

Aus diesen Versuchen schloss Frantzius, dass die subcutanen Einspritzungen von Tollwuthgalle keine immunisirenden Eigenschaften besitzen. In einer weiteren Versuchsreihe (5 Kaninchen und 4 Meerschweinchen) injicirte Frantzius eine tödtliche Dosis Tollwuthgift (Vir. fixe) in die rechte vordere Augenkammer, während die linke Augenkammer eine gleiche Portion Tollwuthgalle erhielt. Diese Versuche ergaben, dass die Incubationszeit des Virus fixe sich etwas verlängerte, indem die Thiere nach 2 bis 3 Wochen an Rabies zu Grunde gingen; bei den Controlthieren traten dagegen die Krankheitssymptome etwas früher auf und der Tod erfolgte bei ihnen ebenfalls früher. In einer dritten Versuchsreihe mischte Frantzius in vitro 0.2 Galle mit 0.2 starker Emulsion der Med. obl. und entnahm ein Partikel dieses Gemisches, um 9 gesunde Kaninchen damit subdural zu inoculiren. Alle Thiere blieben am Leben und die Inoculation zeigte bei den Thieren keine Reactionerscheinungen, während die 9 anderen Controlthiere, welche nur eine Dosis giftiger Markemulsion erhalten hatten, an Rabies zu Grunde gingen. Den Beweis, dass normale Galle kein Antitoxin enthält, erbrachte Frantzius, indem er mehreren Kaninchen subdural ein Gemisch von Vir. fixe mit Galle normaler Thiere injicirte.

M. H. Vallée beschäftigt sich in einer jüngsten Arbeit<sup>1</sup> „Recherches sur les propriétés neutralisantes de la bile a l'égard du virus rabique“ ebenfalls mit der von Frantzius angeregten Frage.

Vallée versucht zuerst zu entscheiden, ob die subcutane oder intraoculare präventive Injection von Tollwuthgalle, eine Schutzwirkung zur Folge habe und kommt zum Schluss, dass die Tollwuthgalle auf diese Weise keinen präventiven Schutz zu verleihen im Stande sei.

Bei den subduralen Injectionen von Galle und Vir. fixe lernt Vallée die von Biedl und mir<sup>2</sup> bereits beschriebene Wirkung von Galle auf's Gehirn kennen. Trotzdem Vallée sagt, dass die subdurale Injection von normaler Galle, sowie Tollwuthgalle schwere Erscheinungen (Coma, epileptiforme Krämpfe) hervorruft, welche in einigen Minuten bis zu 48 Stunden zu Tode führen, stellt er dennoch den Satz auf: „que l'inoculation sous la dure-mère d'un

<sup>1</sup> M. H. Vallée, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1899.

<sup>2</sup> Biedl und Kraus, *Centralblatt für interne Medicin*. 1898.

mélange à volumes égaux d'une émulsion de virus rabique et de bile de lapin enragé ne tue pas les animaux.“

Von zahlreichen angestellten Versuchen mit subduraler Injection von Galle und Vir. fixe kann Vallée bloss zwei positive anführen. Kaninchen Nr. 19 und 20, welche subdural mit Galle und Vir. fixe injicirt wurden, überleben; das Controlthier Nr. 21 geht nach 10 Tagen nach der Inoculation zu Grunde.

Nachdem diese Versuche keine sicheren Schlüsse ergaben, geht Vallée zu der intraoculären Impfung über, von der er sagt: „Ce mode d'inoculation est, on le sait, presque aussi sévère que le dépôt du virus sous les méninges.“

Dieser Behauptung gegenüber sei die gegentheilige Ansicht von Högyes<sup>1</sup> angeführt, dass die intraoculäre Impfung mit Lyssavirus nicht ganz sichere Resultate bei Kaninchen liefert. Nach Johné wäre für die Strassenwuth allerdings die intraoculäre Impfung eine sichere Methode der Uebertragung.

Vallée impft 8 Kaninchen mit Mischungen von Tollwuthgalle und Lyssavirus, nachdem sie verschieden lange gestanden (15 Minuten bis 2 Stunden), intraoculär; diese Kaninchen blieben am Leben, Controlthiere gehen zu Grunde.

Weitere 6 Kaninchen bekommen Mischungen von Lyssavirus-Emulsion und normaler Kaninchengalle nach verschiedenen Zeiten (15 Minuten bis 3 Stunden) und bleiben am Leben, die Controlthiere gehen zu Grunde.

Vallée schliesst aus diesen letzten Versuchen und aus weiteren, mit erhitzter Galle ausgeführten, dass die Galle nicht antitoxische, sondern antiseptische Eigenschaften gegenüber dem Lyssavirus besitze.

---

Ehe wir an die Wiedergabe unserer Versuche gehen, wollen wir bemerken, dass wir von vornherein gegen die Versuche von Frantzius und Vallée principielle Bedenken erheben und zwar in Bezug auf Methodik.

Wir haben in unserer Arbeit<sup>2</sup> gezeigt, dass die subduralen Injectionen minimalster Mengen von Galle bei Kaninchen ein schweres Vergiftungsbild hervorrufen. Die Kaninchen gehen entweder nach einigen Minuten oder nach 24 Stunden zu Grunde. Wir haben am Schlusse unserer Arbeit auch gesagt, dass unsere Befunde den Angaben von Frantzius widersprechen: „Nach unseren Untersuchungen ist der Nachweis des Lyssa-

<sup>1</sup> Högyes, Lyssa in Nothnagel's *Handbuch*. Wien 1899.

<sup>2</sup> A. a. O. S. 2.

giftes oder eines Antitoxins in der Galle durch subdurale Injection schon deshalb nicht zu erbringen, weil die Galle in minimalen Quantitäten ihre eigene Giftwirkung entfaltet, welcher die Thiere erliegen. Warum Frantzius bei der gleichen Methode das Vergiftungsbild nicht gesehen hatte, vermögen wir nicht zu erklären.“

Der zweite principielle Einwand, welchen wir diesen beiden Arbeiten entgegenhalten, ist der, dass die intraoculäre Impfung zu unsichere Resultate liefert, als dass man aus überlebenden Versuchsthieren bei nicht genügender Anzahl von Controlthieren Schlüsse auf eine antiseptische Wirksamkeit der Galle ziehen könnte.

Wir wollen zur Ergänzung unserer Behauptungen die diesbezüglichen Versuchsprotocolle wiedergeben.

#### I. Subdurale Impfung eines Gemenges von Virus fixe und Galle.

##### 1. Versuch am 22. VIII. 1898.

1.5<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 6 Tropfen Galle (norm.), davon nach 10 Minuten ca. 0.1 subdural inj. Kaninchen. Exitus nach 10 Stunden.

##### 2. Versuch am 22. VIII. 1898.

1.5<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.5<sup>ccm</sup> norm. Galle, davon 0.2<sup>ccm</sup> subdural inj. Kaninchen. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde zeigt das Kaninchen das typische Vergiftungsbild, erholt sich wieder vollständig. Am 1. IX. beginnende Lyssaerscheinungen, am 6. IX. Exitus.

##### 3. Versuch am 23. VIII. 1898.

1<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 1<sup>ccm</sup> norm. Galle, davon 0.2<sup>ccm</sup> subdural inj. Kaninchen. Exitus nach einigen Minuten.

##### 4. Versuch am 23. VIII. 1898.

2<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.5<sup>ccm</sup> norm. Galle, davon 0.1<sup>ccm</sup> subdural inj. Kaninchen. Exitus nach 10 Minuten.

##### 5. Versuch am 25. VIII. 1898.

1.5<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 6 Tropfen Tollwuthgalle Kaninchen, davon 0.2<sup>ccm</sup> subdural inj. Kaninchen. Die sofort auftretenden Erscheinungen gehen zurück. Exitus am 28. VIII.

##### 6. Versuch am 29. VIII. 1898.

0.2<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.2<sup>ccm</sup> Tollwuthgalle, davon 0.2<sup>ccm</sup> subdural inj. Kaninchen. Exitus am selben Tage.

##### 7. Versuch am 29. VIII. 1898.

0.2<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.2<sup>ccm</sup> Rindergalle, davon 0.2<sup>ccm</sup> subdural inj. Kaninchen. Exitus am 6. IX. ohne Erscheinungen.

##### 8. Versuch am 18. VII. 1899.

0.2<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.2<sup>ccm</sup> Tollwuthgalle subdural inj. Kaninchen. Exitus in 15 Minuten.

9. Versuch am 18. VII. 1899.

2 Tropfen Vir. fixe + 0.1<sup>ccm</sup> Galle subdural inj. Kaninchen. Exitus in 2 Tagen.

Aus diesen Versuchen und aus der Arbeit von Biedl und mir geht zur Genüge hervor, dass die minimalsten Mengen von Galle als auch die Mengen, mit welchen Frantzius Heilerfolge bei Kaninchen erzielt haben will, genügen, um Thiere innerhalb einiger Minuten bis 48 Stunden zu tödten.

Wieso Frantzius fast constant und typisch zum Tode führende Vergiftungserscheinungen nach subduraler Injection von Galle übersehen hat, können wir nicht erklären, wir müssen aber unsere Resultate den Angaben von Frantzius gegenüberhalten.

Dass Vallée ähnliche Erfahrungen in seinen Versuchen mit den subduralen Injectionen von Galle gemacht hatte, haben wir schon angeführt. Eben deshalb griff er zur Methode der intraoculären Impfung.

Unsere Versuche über intraoculäre Impfung mit Mischungen von Galle und Vir. fixe ergaben folgende Resultate.

II. Intraoculäre Impfung von Virus fixe.

1. Versuch am 30. VII.

Nr. 295 ca. 0.3<sup>ccm</sup> 10. VIII. beginnende Lyssa, 12. Exitus.  
 Nr. 160 0.3<sup>ccm</sup> 20. Lyssa, 22. Exitus.  
 Nr. 290 0.2<sup>ccm</sup> Vir. fixe, überlebt.  
 Nr. 285 0.2<sup>ccm</sup> 19. VIII. Lyssa, 22. Exitus.  
 Nr. 191 0.2<sup>ccm</sup> 30. VIII. überlebt.

2. Versuch am 2. VIII.

Nr. 223 ca. 0.5<sup>ccm</sup>, überlebt.  
 Nr. 224 ca. 0.5<sup>ccm</sup>, überlebt.  
 Nr. 225 ca. 0.5<sup>ccm</sup>. 13. VIII. beginnende Lyssa, 14. VIII. Lyssa, Exitus.

3. Versuch am 3. VIII.

Nr. 157 ca. 0.5<sup>ccm</sup>, überlebt.  
 Nr. 288 ca. 0.5<sup>ccm</sup>. 23. VIII. Lyssa, 23. Exitus.  
 Nr. 151 ca. 0.5<sup>ccm</sup>, überlebt.

4. Versuch.

Intraoculäre Impfung mit Vir. fixe 0.2 bis 0.3<sup>ccm</sup> am 21. VIII.  
 Nr. 173 22. Lyssa, 23. Lyssa.  
 Nr. 285 überlebt.  
 Nr. 160 überlebt.

### III. Intraoculäre Impfung eines Gemenges von Virus fixe und Galle.

#### 5. Versuch am 18. VII. 1899.

Nr. 281 0.2<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.2<sup>ccm</sup> Galle nach 15 Minuten intraocul.  
3. VIII. lebt, Exitus ohne Erscheinung.

Nr. 283 0.1<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.2<sup>ccm</sup> Galle nach 15 Minuten intraocul.  
überlebt.

Nr. 278 0.2<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.2<sup>ccm</sup> Galle nach 10 Minuten intraocul.  
3. VIII. lebt, 5. VIII. überlebt.

Nr. 279 10 Tropfen Vir. fixe + 0.2<sup>ccm</sup> Galle nach 15 Minuten intraocul.  
3. VIII. überlebt.

Nr. 280 0.2<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.2<sup>ccm</sup> Galle nach 15 Minuten intraocul.  
3. VIII. überlebt.

#### Controlversuch.

Nr. 284 0.2<sup>ccm</sup> Vir. fixe intraoculär, überlebt.

Nr. 282 0.1<sup>ccm</sup> Vir. fixe intraoculär, überlebt.

#### 6. Versuch am 21. VII.

Nr. 205 2 Tropfen Vir. fixe + 2 Tropfen Galle nach  $\frac{1}{2}$  Stunde  
intraocul. überlebt.

Nr. 252 2 Tropfen Vir. fixe + 5 Tropfen Galle nach  $\frac{1}{2}$  Stunde intra-  
ocular. Am 28. beginnende Lyssa, 29. Exitus, davon Medullaemulsion  
Kaninchen Nr. 252 überlebt.

Nr. 101 2 Tropfen Vir. fixe + 8 Tropfen Galle nach  $\frac{1}{2}$  Stunde intraocul.  
überlebt.

#### Controlversuch.

Nr. 206 2 Tropfen Vir. fixe intraocul. 5. VIII. Lyssa beginnend, 6. VIII.  
Exitus und Nr. 255. 3. VIII. überlebt.

#### 7. Versuch am 26. VIII. (Galle von Lyssakaninchen.)

Nr. 288 intraocul. 0.3<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.2<sup>ccm</sup> Galle gemischt und nach  
 $\frac{1}{2}$  Stunde injicirt, überlebt.

Nr. 165 0.3<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.3<sup>ccm</sup> Galle. 21. IX. unter Abmagerung  
ohne Erscheinungen Exitus. Davon Medullaemulsion subdural Nr. 279  
überlebt.

Nr. 160 0.3<sup>ccm</sup> Vir. fixe + 0.5<sup>ccm</sup> Galle. 2. IX. Exitus ohne Er-  
scheinung, davon subdural Medullaemulsion Nr. 209, überlebt.

Nr. 218. 15. IX. beginnende Lyssa, 17. IX. Exitus.

Controlthier weisses Kaninchen 0.3<sup>ccm</sup> Vir. fixe intraocul. 15. IX.  
beginnende Lyssa, 17. IX. Exitus.

Schwarzes Kaninchen 0.3<sup>ccm</sup> Vir. fixe intraocul. 23. IX. Lyssa, 25. IX.  
Exitus.

Gelbes Kaninchen 0.2<sup>ccm</sup> Vir. fixe intraocul. 9. IX. Lyssa, 12. IX.  
Exitus.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass die intraoculäre Impfung mit Virus fixe bei Kaninchen viel zu unsichere Impfresultate liefert, als dass man mittels dieser Methode die Frage nach dem schädigenden Einfluss der Galle auf das Virus zu entscheiden im Stande wäre. Von 21 intraoculär geimpften Controlthieren erkrankten 10 Kaninchen (45 Proc.), 11 Kaninchen blieben gesund. Ganz besonders muss noch hervorgehoben werden, dass die Lyssainfection in den positiven Fällen nicht so regelmässig verläuft, wie wir es bei der subduralen Impfung zu sehen gewohnt sind. Wir sehen z. B., dass in ein und demselben Versuch ein Kaninchen nach 14 Tagen, ein anderes nach 19 Tagen und ein drittes nach 1 Monat an typischer Lyssa erkrankt. Von 11 Kaninchen, welche intraoculär mit einem Gemisch von Galle und Vir. fixe geimpft wurden, sind 7 gesund geblieben, 2 sind an Lyssa, 2 ohne Erscheinungen eingegangen. Wir können demnach unsere Versuche dahin zusammenfassen, dass die Methoden, welcher sich Frantzius und Vallée zum Nachweis von Lyssavirus schädigender Eigenschaften der Galle bedient haben, nicht einwurfsfrei zu nennen sind und dass es mittels dieser Methoden nicht gelingen kann, diesen Nachweis exact zu erbringen.

Der folgende Versuch wäre geeignet, der Frage nach der Lyssa schädigenden Eigenschaft der Galle näher zu treten.

Nachdem wir gesehen haben, dass Injectionen eines Gemisches von Galle und Virus subdural, wie sie Frantzius geübt hat, aus dem Grunde kein Resultat liefern konnten, weil die Thiere an der Giftwirkung der Galle zu Grunde gehen, nachdem wir weiter die Unzulänglichkeit der intraoculären Impfung constatirt haben und andere sichere Methoden der Impfung nicht zu Gebote stehen, mussten wir daran denken, die einzig verlässliche subdurale Impfung so zu gestalten, dass sie für unsere Zwecke zu verwenden sei. Wir gingen hierbei so vor, dass wir Emulsionen von Virus fixe mit normaler Galle gemischt haben und so lange centrifugirt haben, bis das Virus abgesetzt war; nachher wurde die klare Galle abgehoben. Um die letzten Reste von Galle wegzubringen, wurde der Niederschlag vorsichtig mit steriler physiologischer Kochsalzlösung einige Male ausgewaschen. Der Niederschlag wurde dann mit wenig physiologischer Kochsalzlösung verrieben und subdural Kaninchen injicirt.

#### IV. Subdurale Impfung von Virus fixe nach Einwirkung und Wiederentfernung der Galle.

##### 1. Versuch am 18. IX.

$2\frac{1}{2}$  <sup>ccm</sup> Kaninchengalle wird mit 1 <sup>ccm</sup> Vir. fixe gemischt, nach 15 Minuten centrifugirt.

Daraufhin wird die Flüssigkeitsschicht abgehoben und mit physiologischer Kochsalzlösung (1 <sup>ccm</sup>) das Sediment versetzt, centrifugirt, die Koch-

salzlösung abgehoben. Das Sediment wird mit physiologischer Kochsalzlösung nochmals verrieben und subdural, ca. 0.3 ccm, Kaninchen injiziert.

Nr. 214 überlebt.

Nr. 163 überlebt.

Nr. 242 abgemagert, 9. VIII. Lyssa? Exitus; davon subdural Kaninchen Nr. 144, überlebt.

Nr. 157. 5. X. Exitus ohne Lyssaerscheinungen unter Abmagerung am 6. X., Medulla davon subdural Nr. 145, überlebt.

### 2. Versuch am 20. IX.

1½ ccm Vir. fixe-Emulsion wird mit 1½ ccm normaler Kaninchengalle gemischt, nach 15 Minuten einige Male centrifugirt, die Galle abgehoben und physiologischer Kochsalzlösung das Sediment ausgewaschen, nochmals centrifugirt, das Sediment verrieben und subdural injiziert.

Nr. 174 überlebt.

Nr. 277 überlebt.

Nr. 205 überlebt.

Controlversuch mit Vir. fixe, centrifugirt, ausgewaschen; das Sediment verrieben subdural.

Nr. 123. 28. IX. Lyssa, 30. Exitus.

Nr. 289. 28. IX. Lyssa, 30. Lyssa, 1. X. Exitus.

### 3. Versuch am 9. X.

2 ccm Galle von Kaninchen wird mit 2 ccm Vir. fixe-Emulsion 2 Stunden stehen gelassen, centrifugirt, der Niederschlag ausgewaschen mit physiologischer Kochsalzlösung und davon subdural Kaninchen injiziert.

Nr. 159 überlebt.

Nr. 229 überlebt.

Diese Versuche lehren also, dass thatsächlich die Galle im Stande ist, das Lyssavirus zu zerstören. Während die Controlthiere prompt an Lyssa zu Grunde gingen, bleiben die Kaninchen, mit einem Gemisch von Galle und Vir. fixe subdural geimpft, am Leben.

Erst durch diese Art der Versuchsanordnung ist es gelungen, die von Frantzius angenommene Eigenschaft der Galle exact zu beweisen.