

Zeitschrift: Acta Tropica
Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)
Band: 18 (1961)
Heft: 1

Artikel: Miscellanea : Über den lytischen Effekt eines Bazillenstammes auf Protozoen und dessen praktische Anwendung
Autor: Reitler, Rudolph / Berner, Aaron / Reitler, Emanuela
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-310940>

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: 14.05.2025

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

Über den lytischen Effekt eines Bazillenstammes auf Protozoen und dessen praktische Anwendung.

VON RUDOLPH REITLER, AARON BERNER UND EMANUELA REITLER.

Aus dem Laboratorium des Krankenhauses «Elisha», Mt. Carmel, Haifa.

Im Februar 1946 wurde ein 20 Jahre alter männlicher arabischer Patient in einem Zustand von schwerstem Vasomotorenkollaps in das Regierungsspital Haifa eingeliefert und zwei Stunden später starb er. Bei der Obduktion, welche eine Stunde nachher vorgenommen wurde, fand sich ein neunfacher Intussusceptions-Ileus des Jejunum, der offenbar den tödlichen Vasomotorenkollaps auf reflektorischem Wege ausgelöst hatte. Im Darm wurden reichlich Ascariden gefunden, die an den Intussusceptionsstellen zu Knäueln geballt waren; daher wurde angenommen, daß diese Parasiten den multiplen Ileus verursacht und somit indirekt den Tod des Patienten herbeigeführt hatten. Außerdem aber waren alle mesenterialen Lymphknoten vergrößert und zeigten bei der histologischen Untersuchung das Bild einer disseminierten medullaren Reticulose. Anzeichen für Tuberkulose oder Malignität konnten nicht festgestellt werden. Dagegen fanden sich in den direkten Ausstrichen von der Schnittfläche der Lymphknoten zahlreiche gram-negative Stäbchen, die auf der Agarplatte reichlich und in Reinkultur wuchsen. Der Stamm wurde in einer bald nach seiner Isolierung veröffentlichten Mitteilung (1) folgendermaßen beschrieben:

Kurze, unbewegliche Stäbchen, in 4—6 Stunden alten Kulturen gram-labil, nach 24 Stunden gram-negativ. Nach 3 Tagen reichliche Bildung von ovalen, zentral gelegenen Sporen mit Auftreibung des Sporangiums.

Auf gewöhnlichem Nähragar coli-artige grauweiße glattrandige Kolonien. — Auf 5% Blutagar starke Hämolyse. — Dorset's Eiernährboden wird verflüssigt, Löffler-Serum bleibt unbeeinflusst. — Indol: —, Katalase: +¹.

Säurebildung ohne Gas aus Dextrose, Mannit und Xylose¹, keine Veränderung in Lactose, Maltose, Saccharose, Arabinose¹ und Dulcit. Der Stamm war bei Verfütterung an Mäuse und Kaninchen auch in großen Mengen nicht pathogen.

Im Kreuzstrichversuch auf der Agarplatte hemmte der Stamm gram-positive Kokken und *Pasteurella pestis*, nicht aber Enterobacteriaceen.

Aus den verflüssigten Eiernährböden konnte ein wässriger Extrakt gewonnen werden, der dasselbe antibiotische Spektrum zeigte wie der Stamm im Plattenversuch und außerdem Paramaecien durch Lysis abtötete. Das antibiotische Prinzip war im Agar nur langsam diffusibel und glich darin den antibiotischen Polypeptiden bakteriellen Ursprungs.

Um die Wirkungsstärke der Extrakte festzustellen, wurde zu je 0,9 ml. einer ca. 10 Tage alten Kultur von *Paramaecium caudatum* in Heuinfus 0,1 ml. von Extraktverdünnungen 1/20, 1/50, 1/100 usw. zugesetzt, so daß sich als Verdünnungen in der Kultur 1/200, 1/500, 1/1000 ergaben. Nach 2 und 24 Stunden Zimmertemperatur wurde mit ca. 30facher Vergrößerung festgestellt, bis zu welcher Verdünnung die Infusorien komplett abgetötet waren, und die letztgenannte Ablesung als Titer des betreffenden Extraktes angenommen. Die Resultate wurden, im Vergleich mit einer Kontrolle ohne Extrakt, folgendermaßen registriert:

- 0 = Alle Protozoen tot.
- + = Vereinzelt lebend.
- ++ = Etwa die Hälfte lebend.
- +++ = Alle lebend.

¹ Letztgenanntes erst später festgestellt.

Es ergab sich, daß schon nach zwei Stunden der Effekt in den meisten wirk-samen Verdünnungen feststellbar war und die Titergrenze sich nach längerer Einwirkung höchstens noch um eine Verdünnungsstufe verschob.

Wenn der Ablötungsvorgang laufend unter dem Mikroskop verfolgt wurde, so konnte man beobachten, daß die Infusorien durch die höheren Konzentrationen sofort immobilisiert wurden und bald nachher der Lysis verfielen, wäh-rend schwächere Konzentrationen zunächst eine Änderung des Bewegungs-charakters hervorriefen. Die Paramaecien schwammen nur ein kurzes Stück, wendeten plötzlich, wie von einer Wand zurückgestoßen, schwammen in eine andere Richtung, fuhren aber gleich wieder zurück, rotierten um einen Pol, um dann neuerlich ihre kurzen Vorstöße aufzunehmen, alles ganz im Gegensatz zu ihren normalen, langgezogenen Schwimmbahnen. Schließlich hörten die Bewegungen auf, die Zellen kugelten sich ab und lösten sich allmählich in Häufchen amorpher Granula auf.

Seinerzeit wurde angenommen, daß es sich, im Hinblick auf seine Morpho-logie und sein antibiotisches Spektrum, um einen Stamm von *Bacillus brevis* handle, dessen Tyrothricin-artiges Antibioticum durch Bindung an eine Kom-ponente des Eiernährbodens wasserlöslich gemacht worden war. Wir sind heute anderer Meinung. Erstens spricht die Säurebildung aus Xylose und deren Fehlen aus Saccharose dagegen (2), vor allem aber die Tatsache, daß es uns seither gelungen ist, aus einer Mutante des ursprünglichen Stammes regelmäßig wasser-lösliche, antibiotisch wirksame Extrakte aus flüssigen Nährböden zu gewinnen, die keine lipoiden Substanzen enthielten. Dadurch unterschied sich das anti-biotisch wirksame Agens grundlegend von den Antibioticis der Brevis-Gruppe. Wir haben es offenbar mit einer neuen Species des Genus *Bacillus* zu tun.

Es war naheliegend, die am *Paramaecium* festgestellte Wirkung auch an *Entamoeba histolytica* zu versuchen. Diese Experimente wurden zunächst mit Extrakten aus Kulturen des ursprünglichen Stammes auf Eiernährböden durch-geführt. Gleichzeitig mit der Feststellung des Paramaecientiters wurde der Amöbenversuch derart angestellt, daß eine große Öse einer drei Tage alten Amöbenkultur mit der gleichen Menge einer Extraktverdünnung auf einem Deckglas vermischt wurde, welches sofort mit Vaseline auf einem hohlen Objekt-träger montiert und in den Brutschrank gebracht wurde. Die Amöbenkultur war auf einem Leberinfus-Agar mit Menschenserum und Reisstärke in Locke-Lösung angesetzt worden, nicht aber auf Eiernährboden, da frühere Versuche gezeigt hatten, daß Lezithinzusatz zum Extrakt auch in sehr kleinen Mengen die Wir-kung auf Paramaecien hemmt. Sie enthielten nur Trophozoiten und präcystische Formen, aber keine voll entwickelten Cysten. — Die Extraktverdünnungen wurden doppelt so stark hergestellt als die im Versuch erwünschten. Die Ab-lesung erfolgte nur nach zwei Stunden. Das Ergebnis eines solchen Versuches ist in Tabelle I wiedergegeben.

Die laufende mikroskopische Untersuchung der Wirkung auf Amöben zeigte ein sonderbares Verhalten einzelner Individuen. Viele lösten sich gleichmäßig auf, d. h. bei dauernder Beobachtung einer und derselben Zelle zerfiel sie in

TABELLE I.

Lysis von *Paramaecium caudatum* und *Entamoeba histolytica*
durch einen Bazillenextrakt aus verflüssigtem Eiernährboden.

Verdünnung 1:	200	500	1000	2000	Kontr.
<i>P. caudatum</i> nach 2 Std.	0	0	++	+++	+++
<i>P. caudatum</i> nach 24 Std.	0	0	+	+++	+++
<i>E. histolytica</i> nach 2 Std.	0	0	0	++	+++

Granula, die allmählich unsichtbar wurden. Bei manchen aber beschränkte sich dieser Vorgang zunächst nur auf ein Segment der Zelle, das verschwand, während der übriggebliebene Teil noch ungestört Pseudopodien ausstreckte und wieder zurückzog, bis auch er der Lysis anheimfiel. Während also die Paramaecien stets zuerst immobilisiert und nachher lysiert wurden, dauerte bei vielen Amöben die Bewegung bis zur Lysis der *ganzen* Zelle fort. Noch häufiger als in Kulturen ist dieses Phänomen zu sehen, wenn der Bazillenextrakt einer Aufschwemmung amöbenhaltigen Stuhles zugesetzt wird. Offenbar ist der Ciliarapparat der Paramaecien gegen das lytische Agens empfindlicher als die Zellmembran.

Eine Reihe klinischer Versuche mit Injektionen dieses Extraktes hatten nun einen unerwarteten Effekt erkennen lassen. Sie hatten bei Patienten, die an chronischer Colitis verschiedenster Genese litten, eine anhaltende spasmolytische Wirkung, die schließlich zu lange dauernden Remissionen führte, obwohl die Injektionen höchstens einmal wöchentlich gegeben wurden. In Fällen, denen eine chronische Amöbiasis zugrunde lag, änderte sich der parasitologische Stuhlbefund durch die Behandlung in keiner Weise. Es wurde daher vermutet, daß der Extrakt Wirkstoffe gegen Acetylcholin oder Histamin oder beide Substanzen enthalte (3). Neuestens angestellte Versuche am isolierten Darmpräparat des Meerschweinchens, die am pharmakologischen Institut der Universität Jerusalem durchgeführt wurden, haben die Richtigkeit dieser Annahme bewiesen (4).

Die Kulturmethode auf Eiernährböden sowie die seinerzeit hierfür angegebene Extraktionsmethode (3) waren jedoch für die Gewinnung größerer Extraktmengen völlig ungeeignet. Da aber der Bazillenstamm eine große Neigung zur Mutantenabspaltung zeigte, so wurden Versuche gemacht, durch Selektion solche Mutanten zu gewinnen, welche imstande waren, in flüssigen lipoidfreien Nährböden regelmäßig die in den früheren Versuchen festgestellten Wirkstoffe zu entwickeln. Eine solche Mutante wurde schließlich gefunden (Stamm R. B. 103), die sich in ihrem biochemischen Verhalten nicht vom Mutterstamm unterschied, morphologisch aber weitgehend von ihm abwich.

Durch Behandlung der von der Nährlösung abgetrennten Zellen mit n/100 HCl konnte aus Kulturen dieses Stammes ein Extrakt gewonnen werden, der, nach Neutralisierung, die Wirkung von vier verschiedenen Faktoren erkennen ließ:

1. Eine initiale Kontraktionswirkung am isolierten Meerschweinchendarm.
2. Eine antagonistische Wirkung gegen Substanzen, welche die Motilität des isolierten Darmes stimulieren (Acetylcholin, Histamin usw.), eine Wirkung, welche nach Abklingen der initialen Kontraktion feststellbar war.
3. Eine antibakterielle Wirkung gegen gram-positive Kokken.
4. Eine lytische Wirkung auf Protozoen.

Alle diese Effekte sind durch physikalische oder chemische Einwirkungen (Temperatur, pH usw.) in verschiedener Weise beeinflussbar und daher vermutlich verschiedenen Anteilen des Extraktes zuzuschreiben, deren Isolierung und Identifizierung derzeit im Gange ist. Über die beiden erstgenannten Wirkungen soll an anderer Stelle berichtet werden. Die dritte ist nicht von so hohem Grade, als daß sie praktisch in Betracht käme. Die vierte Wirkungsart, die uns hier allein interessiert, war nun im wesentlichen dieselbe wie diejenige des Extraktes von Kulturen auf Eiernährböden (5); bloß waren die erzielten Titer niedriger, wie in Tabelle II ersichtlich ist.

Diese verminderte Ausbeute fiel jedoch angesichts der Vereinfachung der Arbeitsmethode und der Möglichkeit einer Massenproduktion nicht so sehr ins Gewicht, denn es konnten nunmehr Versuche peroraler Anwendung bei zahl-

TABELLE II.

Lysis von *Paramaecium caudatum* und *Entamoeba histolytica* durch einen Bazillenextrakt aus Zellen, die vom flüssigen Nährboden getrennt wurden.

Verdünnung 1:	50	100	200	300	400	Kontr.
<i>P. caudatum</i> nach 2 Std.	0	+	+++	+++	+++	+++
<i>P. caudatum</i> nach 24 Std.	0	0	+++	+++	+++	+++
<i>E. histolytica</i> nach 2 Std.	0	0	0	0	+++	+++

reichen Fällen von menschlicher Amöbiasis mit einem fabrikmäßig hergestellten Präparat² begonnen werden. Ein detaillierter klinischer Bericht über eine solche Versuchsserie wird von anderer Seite gegeben werden. Hier wollen wir nur zusammenfassend sagen, daß die Erfolge dieses Präparates bei nachgewiesener Amöbiasis in den meisten Fällen sehr befriedigend waren. Auch chronische Fälle von mehrjähriger Dauer sprachen gut darauf an. Es ergab sich dabei, daß die Wirkung meist in zwei Phasen verlief. Die Patienten fühlten sich wenige Tage nach Behandlungsbeginn besser, die Darmspasmen und Diarrhöen schwanden, aber die Parasiten blieben noch stets nachweisbar. Ein beachtenswerter Befund wurde mitunter erhoben, wenn sich im Stuhl bloß große invasive Formen fanden und in solchen Fällen die Stühle während der Behandlung täglich untersucht wurden. Dann zeigte es sich, daß diese Formen zunächst durch viel zahlreichere kleine, der *Ent. hartmanni* ähnliche, ersetzt wurden, denen keine Invasionsfähigkeit zukommt (6). Erst durch eine Behandlung von 2 bis 3 Wochen sind die Parasiten (Trophozoiten und Cysten) gänzlich zum Schwinden zu bringen. Diese zeitliche Dissoziation von symptomatischem und antiparasitärem Effekt ist offenbar auf die voneinander unabhängigen Wirkungen der oben erwähnten Faktoren, des organotropen und des ätiotropen, zurückzuführen, von denen die erstere früher in Erscheinung tritt als die letztere.

In Fällen mit positiver Komplementfixation vor Beginn der Behandlung wurde dieser Test nach dreiwöchiger Behandlung negativ.

Von 117 Fällen, die 8—12 Monate beobachtet werden konnten, blieben 100 (85,5%) rezidivfrei, ein Prozentsatz, welcher hinter dem der wirksamsten Kombinationsbehandlung (Emetin + Jod + Arsen) nicht zurücksteht, aber auf wesentlich harmloserem Wege erreicht wurde. Bei späterem Wiederauftreten der Erkrankung ist es in einem Lande mit endemischer Amöbiasis nicht möglich, zwischen Rezidiv und Re-infektion zu unterscheiden.

Lamblija intestinalis verhält sich sonderbarerweise völlig refraktär. An Fällen von Doppelinfection mit Amöben und Lamblien konnte beobachtet werden, daß jene im Verlaufe der Behandlung aus den Stühlen schwanden, während sich der Flagellatenbefund nicht änderte. Der symptomatische Effekt trat aber auch hier rasch ein.

Es stand zu erwarten, daß Fälle von Colitis nicht-parasitärer Genese durch das Präparat infolge seiner Wirkung auf die Muskulatur des Darmes gleichfalls günstig beeinflußt werden würden. Das war nun tatsächlich der Fall, wenn auch die Erfolge nicht so regelmäßig waren wie bei Amöbiasis.

Nebenerscheinungen ernsterer Natur wurden nie beobachtet; einige Patienten klagten zu Beginn der Behandlung über Nausea und verstärkte Spasmen, die bei Fortsetzung derselben schwanden und nie Anlaß zu ihrem Abbrechen gaben. Wir glauben daher, daß sich hier ein neuartiger und unschädlicher Weg zur Behandlung der intestinalen Amöbiasis eröffnet, der durch den geschilderten Doppeleffekt des Bazillenextraktes von der Wirkungsweise der üblichen antiparasitären Mittel abweicht und auch eine günstige Beeinflussung unspezifischer Colitiden ermöglicht.

² «Colisan» der Firma «Hillel» Ltd., Haifa.

Literatur.

1. BOXER, T. & REITLER, R. (1946). An antibiotically active and slightly pathogenic member of the *Bac. brevis* group found in man. *Nature* 158, p. 24.
 2. BERGEY's Manual of Determinative Bacteriology, 7. ed., 1957, p. 630.
 3. REITLER, R. (1950). A water-soluble extract from a strain of the *Bac. brevis* group, found in man. *Atti 2º Congr. naz. Antibiotici Milano*, 3-5 giugno 1950.
 4. BERGMANN, F. (1959). Vortrag, gehalten auf der 3rd Convention of scientific societies of Israel, Haifa, 18.-29. Okt.
 5. BERNER, A. (1959). Vortrag, gehalten auf der 3rd Convention of scientific societies of Israel, Haifa, 18.-29. Okt.
 6. BURROWS, R. B. (1957). *Endamoeba hartmanni*. *Amer. J. Hyg.* 65, p. 172-188.
-

Notes sur le traitement de la malaria cérébrale algide de l'adulte.

Par CLAUDE LAMBERT.

Hôpital Lubudi, Congo

Introduction.

Une revue de la symptomatologie, de l'anatomie pathologique, de l'évolution de la malaria cérébrale permet de se faire une idée relativement précise de sa pathogénie. Celle-ci, prise comme base de raisonnement, nous a amenés à imaginer une thérapeutique efficace de troubles fonctionnels vite catastrophiques, s'ils ne sont pas combattus aussi rapidement qu'énergiquement.

Cette étude est basée sur l'observation de 17 cas (1954-1959), dont l'âge s'établissait entre 15 et 40 ans environ ; 11 hommes et 6 femmes qui tous souffraient de malaria, avec perte totale de la conscience. Nous avons laissé de côté les formes cérébrales de malaria infantile, beaucoup plus fréquentes, de même que les formes à teinte cérébrale, c'est-à-dire les stades I et II de Khan. Le diagnostic a toujours été confirmé par la recherche des parasites dans le sang, dont 3 fois a posteriori. Le parasite identifié fut toujours le *Plasmodium falciparum* seul.

I. Symptomatologie.

- 1º Perte de conscience.
- 2º Température.
- 3º Troubles neurologiques.
- 4º Collapsus.
- 5º Parasitisme.

1º Perte de conscience.

Dans la malaria cérébrale, tous les stades, de la simple obnubilation au coma le plus profond, font partie du syndrome. Au début, le malade est obnubilé, apathique, photophobique, présentant une attitude de refus à toutes manifesta-