

Meine Absicht die Leibessubstanz einer trocknen und einer lebendigen Schnecke hinsichtlich der Schnelligkeit des Eintrocknens zu untersuchen war bis jetzt unausführbar, da ich noch kein Mittel fand eine Schnecke ohne erhebliche Verletzung in einer für den Versuch zulässigen Weise zu töten.

Für einen Teil der Versuche war Herr Geheimrat Binz wiederum so freundlich mir die Mittel seines Institutes zur Verfügung zu stellen, wofür ich ihm an dieser Stelle besonders danken möchte.

Das Ergebnis der in diesem Aufsätze beschriebenen Versuche ist kurz zusammengefasst folgendes:

Nicht die Abkühlung unter 0° tötet die Tiere. In überschmolzenem Wasser und im Wasser der Polarmeere von — 3° ist Leben möglich.

Wenn aber durch die Abkühlung oder besondere Verhältnisse das Wasser in den Geweben krystallisiert, werden im selben Augenblicke die absorbierten Gase in Bläschen abgeschieden und die gelösten Salze krystallisieren aus. Hierdurch wird eine solche Zerstörung bewirkt, dass ein Wiederbeginn der Lebensfunktionen nach dem Aufthauen unmöglich ist.

Durch physikalische und chemische Ursachen kann allerdings der Vorgang des Ausrystallisierens des Wassers im tierischen Körper oder in Eiern lange verhindert werden.

Pflanzensamen und manche Tiere, speziell Schnecken werden unter gewöhnlichen Verhältnissen überhaupt nicht trocken, weil ihre Leibessubstanz das Wasser so festhält, dass es ihr durch nicht künstlich getrocknete Luft nicht entzogen werden kann.

Das Absterben künstlich getrockneter Tiere findet statt, bevor alles Wasser entzogen ist.

Schnecken können vielleicht länger als ein Jahr hungern.

Ueber das Verhalten der Körperflüssigkeiten gegen pathogene Mikroorganismen.

Von **H. Kionka** in Breslau

Mancherlei Mittel stehen dem tierischen Organismus zu Gebote, um sich gegen das Eindringen pathogener Keime zu schützen. Den allgemeinsten Schutz besitzt er in der Epidermis. Ein Eindringen von Mikroorganismen in dieselbe ist, sofern sie unverletzt ist, für gewöhnlich nicht möglich, doch muss man eine Invasion pathogener Keime durch die Haarbälge und Schweißdrüsen in die tieferen Schichten zur Aetiologie einer großen Zahl der sogenannten „Hautkrankheiten“ heranziehen. Anders liegt die Sache, wenn die Epidermis Verletzungen besitzt. Durch diese sind den Mikroorganismen weite Eintrittspforten

geöffnet, und es treten hier die unter dem Namen der „Wundinfektion“ zusammengefassten Erscheinungen auf, sobald die Wundstellen mit pathogenen Keimen in Berührung geraten.

Bei weitem größer, als an der äußeren Körperoberfläche ist die Gefahr der Infektion an den Wandungen des Respirations-, Verdauungs- und Genitaltraktes. Alle diese Körperhöhlen sind mit Schleimhäuten ausgekleidet und entbehren des bakteriensicheren Schutzes einer verhornten Epidermiszellschicht. — Am günstigsten liegen hier noch die Verhältnisse im Respirationstrakte. Da die Atmungswege zum größten Teile mit Flimmerepithel ausgekleidet sind, so können unter Umständen die durch den Atmungsluftstrom hineingelangten Mikroorganismen durch die oralwärts gerichtete Flimmerbewegung der Flimmerhaare der Epithelzellen wieder nach außen geschafft werden. Indess ist es doch möglich, dass pathogene Keime mit der Atmungsluft auch gegen den Flimmerstrom weiter nach innen mit fortgerissen und auf Stellen abgesetzt werden, welche nicht mit Flimmerepithel bekleidet sind. Hier kann alsdann eine Ansiedelung der eingeatmeten Keime und ein Eindringen derselben in die Lymphbahnen oder in die umgebenden Gewebe stattfinden. Dass auf diesem Wege eine Infektion, z. B. durch Tuberkelbacillen zu stande kommen kann, ist eine schon häufig gemachte Erfahrung. Experimentell wurde diese Thatsache u. a. von Weichselbaum¹⁾ nachgewiesen, der Hunde zerstäubtes Tuberkelbacillen-haltiges Sputum und Caverneninhalte inhalieren ließ. Er fand dann bei der später vorgenommenen Obduktion in den Lungen je nach der Menge der eingeatmeten Keime mehr oder weniger zahlreiche tuberkulöse miliare Herde, welche meist von den Alveolen ausgingen.

Anders liegen die Verhältnisse im Verdauungstrakte. Hier finden die parasitären Mikroorganismen nicht in einer direkten aktiven Betätigung der denselben auskleidenden Epithelzellen, wie in den Flimmerzellen des Respirationskanals einen Widerstand, welcher ihr Eindringen verhindert. Ja es besitzt die Schleimhaut des Verdauungskanals einige Stellen, welche den Mikroorganismen als stets offene Eingangspforten dienen. So hat Stöhr nachgewiesen, dass an den Tonsillen des Rachens und den Peyer'schen Platten im Darne ein fortwährender Wechselstrom von ein- und austretenden Leukocyten stattfindet. Mit diesem Strome können auch eventuell pathogene Mikroorganismen mit durch die Lücken der Schleimhaut passieren und so ins Innere dringen. Es ist auch eine dem praktischen Arzte schon lange bekannte Thatsache, dass Diphtheritis u. a. entzündliche Krankheiten des Rachens sehr oft ihren Anfang an den Mandeln nehmen. Außer den Diphtherie-Bacillen spielen hier vor allem Eiterkokken — bei der parenchymatösen Angina — und die

1) Wiener mediz. Jahrb., 1883.

Erysipelkokken eine Rolle. Letztere setzen sich bei der Gesichtsrose in den Tonsillen fest und wandern von dort aus in der Rachenschleimhaut weiter, um schließlich an einer der nächstliegenden Gesichtsoffnungen: Nasenloch, innerer Augenwinkel, Mundöffnung, Ohrmuschel, das Exanthem auf die äußere Haut zu übertragen, von wo aus sich dann das typische Erysipelas faciei ausbreitet. — Ebenso bekannt ist es, dass die Typhusbacillen meist die Peyer'schen Platten in der Darmschleimhaut zu den Punkten ihrer Ansiedelung wählen.

Ueberhaupt ist es im Verdauungstraktus nicht das Schleimhautepithel, welches einen Schutz gegen das Eindringen von Mikroorganismen gewährt, sondern die von den Drüsen ausgeschiedenen Sekrete enthalten Stoffe, welche für etwa eingedrungene Bakterien giftig sind und dieselben töten. Von dem ersten Sekret, dem wir beim Vorgehen von der Mundöffnung aus in dem Verdauungskanal begegnen, dem Speichel, ist durch Versuche von Stern, auf welche wir später noch zurückkommen werden, nachgewiesen worden, dass demselben absolut keine bakterientötende Eigenschaft zukommt. Stern¹⁾ gewann die zur Untersuchung benützten Speichelmengen auf die Weise, dass er die Mundhöhle und die Zähne kräftiger Personen auf mechanischem Wege gründlich reinigte und dann den Speichel auffing. Er erhielt auf diese Weise einen Speichel, der nur verhältnismäßig wenige Keime enthielt, die sich leicht durch Anlegen von Kontrolplatten zählen ließen und welche die Versuche in keiner Weise beeinträchtigten. Schon die Thatsache, dass sich jeder Zeit massenhafte Bakterien in der Mundhöhle, also in fortwährendem Kontakt mit der Speichelflüssigkeit befinden, sowie die Beobachtungen einzelner Forscher, welche sogar pathogene Mikroorganismen, wie den *Diplokokkus pneumoniae* (Fränkel) und den *Bacillus diphtheriae* (Löffler) unter den Mundhöhlenbewohnern ganz gesunder Personen gefunden haben, ließen dieses durchaus negative Resultat der Untersuchungen erwarten.

Aehnlich, wie beim Speichel, dürften die Verhältnisse auch bei dem Nasensekret liegen, dessen Verhalten gegen Bakterien wohl noch nicht geprüft ist. Jedoch sind auch in diesem Sekret stets Mikroorganismen enthalten und öfters auch schon pathogene Keime beobachtet worden. So wurde einmal bei Schnupfen der *Bacillus pneumoniae* (Friedländer) gefunden. Andererseits muss man aber dagegen die Thatsache berücksichtigen, dass, während doch beim Schnupfen große Menge dieses Sekretes gebildet und oft auch lange Zeit vor ihrer Entleerung in der Nase zurückgehalten werden, dasselbe doch niemals — abgesehen von *Ozaena*, bei welcher wohl noch andere Momente, wie Schwund der Bowman'schen Drüsen u. a. mitspielen mögen — einen fäulenden Geruch annimmt. Man könnte also hierbei sehr

1) Ueber die Wirkung des menschlichen Blutes und anderer Körperflüssigkeiten auf pathogene Mikroorganismen. Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. XVIII, Heft 1 u. 2.

wohl an eine abtötende Wirkung des Nasensekretes gegenüber eindringenden Fäulnisbakterien denken. — Weit häufiger ist das Verhalten des Magensaftes gegen pathogene Mikroorganismen Gegenstand der Untersuchung gewesen. Schon lange vor der bakteriologischen Zeit fand Abt Spallanzani¹⁾ in einer Reihe von sehr einfachen Experimenten, dass der Magensaft eine fäulnis- und gärungshemmende Wirkung besitze. Diese Entdeckung geriet aber bald in Vergessenheit. Erst als später durch die Physiologen das Vorhandensein von freier Salzsäure im Magensaft, sowie der Prozentsatz derselben festgestellt war, kam man wieder auf die interessante Frage nach der desinfizierenden Wirkung des Magensaftes zurück. Und so machte im Jahre 1887 Bunge in seinem „Lehrbuche der physiologischen und pathologischen Chemie“ darauf aufmerksam, „dass der Salzsäuregehalt des Magensaftes genau der Menge entspricht, welche erforderlich ist, die Entwicklung der Fermentorganismen zu hemmen“. Diese Vermutung, dass es die Salzsäure im Magensaft sei, welche ihm die desinfizierende Wirkung verleihe, lag schon deswegen so nahe, da man bisher absolut nicht wusste, was für eine Funktion die freie Salzsäure des Magensaftes besitze. Denn es war sowohl durch Experimente nachgewiesen, dass Tiere, denen der Magen exstirpiert war, trotzdem weiter leben und auch ohne das Sekret der Magendrüse die Speisen normal verdauen konnten, als auch wurden allmählich immer mehr Fälle bekannt von gesunden Personen mit normaler Verdauung, welche in ihrem Magensaft keine freie Salzsäure besaßen. — Die desinfizierende Wirkung der im Magensaft frei vorkommenden Salz- und Milchsäure wurde zuerst von Koch, Gaffky und Löffler²⁾ bewiesen. Hierbei zeigte sich, dass wenigstens für die Milzbrandbacillen die Säuren ein sehr verschiedenes Verhalten gegen die ausgewachsenen Bacillen und gegen Sporen besitzen, indem sich die letzteren bei weitem resistenter gegen Säureeinwirkung erwiesen. Diese Beobachtungen wurden bald durch eine lange Reihe von Arbeiten von Falk³⁾, Wesener⁴⁾, Miller⁵⁾, Dyrmont⁶⁾, Macfadyen⁷⁾

1) Ueber das Verdauungsgeschäfte des Menschen und verschiedener Tierarten nebst einigen Bemerkungen des Herrn Senebier. Uebersetzt von Dr. Chr. Fr. Michaelis. Leipzig 1785.

2) Mitteilungen aus dem kais. Gesundheitsamt, 1881: Bd. I u. 1884: Bd. II.

3) Virchow's Archiv, 1883, Bd. 93.

4) Kritische und experimentelle Beiträge zur Lehre von der Fütterungstuberkulose. Habilit.-Schrift. Freiburg i./B. 1885.

5) Ueber Gärungsvorgänge im Verdauungstraktus und die dabei beteiligten Spaltpilze. Deutsche mediz. Wochenschrift, 1885, Nr. 49.

Derselbe, Einige gasbildende Spaltpilze des Verdauungstraktus, ihr Schicksal im Magen u. s. w. Deutsche mediz. Wochenschrift, 1886, Nr. 8.

6) Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie, 1886.

7) The behaviour of Bacteria in the digestive tract. Journ. of Anatom. and Physiol., Vol. XXI, Part. II, 1887.

und Kitasato¹⁾ bestätigt und auch auf die Tuberkelbacillen (Falk, Wesener, Macfadyen), Milchsäurebacillen (Miller), Cholerabacillen (Macfadyen, Kitasato), Typhusbacillen (Macfadyen, Kitasato), *Staphylococcus pyogenes aureus* (Macfadyen), sowie auf zwei Schimmelpilze: *Penicillium glaucum* und *Aspergillus fumigatus* (Falk) ausgedehnt. Die verschiedenen Mikroorganismen zeigten eine sehr verschiedene Resistenz gegen die Wirkung der Säure. Dieselbe ist bei den untersuchten Arten am schwächsten bei den Cholerabacillen, was auch schon Koch bei seinen Infektionsversuchen durch Fütterung bemerkt hatte. Eine stärkere Resistenz besitzen in aufsteigender Reihe sporenfreie Milzbrandbacillen, *Staphylococcus*, Typhusbacillen, sporenhaltige Milzbrandbacillen, Tuberkelbacillen, ferner die Milchsäurebacillen, und völlig resistent sind die beiden Schimmelpilze. Salzsäure und Milchsäure waren in ihrem Verhalten gegen die verschiedenen Arten ziemlich gleich, nur waren bei letzterer weit höhere Konzentrationsgrade nötig. Noch einige andere interessante Thatsachen wurden durch diese Versuche ans Licht gebracht. So fand Miller, dass sämtliche von ihm untersuchten Pilzarten den Magen passieren könnten, wenn sie am Anfang der Mahlzeit verschluckt würden, hingegen teilweise zu Grunde gingen, wenn die Verdauung auf dem Höhepunkt sei. Ferner stellten Frank²⁾ und Macfadyen Versuche mit Pepsinlösung und Pepsin- und Säuregemischen an. Durch dieselben wurde übereinstimmend festgestellt, dass allein die Salzsäure, resp. Milchsäure, das wirksame Prinzip sei, doch dass auch deren Wirksamkeit eine beschränkte sei und überhaupt erst bei Konzentrationen von ungefähr 0,05—0,1% für Salzsäure, und 0,2% für Milchsäure beginne. — Zu etwas von denen der übrigen Forscher abweichenden Resultaten kamen Strauss und Wurtz³⁾, welche das Verhalten von Milzbrand-, Typhus- und Tuberkelbacillen gegen Magensaft prüften. Doch sind dieselben bis jetzt noch von keiner Seite bestätigt, sondern im Gegenteil durch einige andere Versuche zum Teil schon widerlegt worden. — Ferner ist es eine bekannte Thatsache, dass die im Magensaft vorhandene Salzsäure nur zum Teil frei ist, zum Teil dagegen an andere Substanzen: Eiweißkörper, Peptone etc. gebunden ist. Letztere zeigt ein von der ersteren verschiedenes Verhalten in ihrer chemischen Wirksamkeit, und ebenso gibt sie einige der bekannten Farbenreaktionen nicht mehr, welche für die erstere charakteristisch sind. Dass sie auch ein verschiedenes

1) Zeitschrift für Hygiene, Bd. III.

2) Ueber das Verhalten von Infektionsstoffen gegenüber den Verdauungssäften. Deutsche mediz. Wochenschrift, 1884, Nr. 20.

3) J. Strauss et R. Wurtz, De l'action du suc gastrique sur quelques microbes pathogènes. Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique. Paris 1889. Bd. I. Nr. III.

Verhalten gegen Mikroorganismen zeigt, wies Hamburger¹⁾ durch eine Reihe diesbezüglicher Untersuchungen nach. Er wick hierbei in der Versuchsanordnung von Kitasato u. a. ab, welche der Nährbouillon Salzsäure in verschiedenem Verhältnis zusetzten und diese dann, nachdem sie geimpft, direkt in Gelatine erstarren ließen. Da aber anzunehmen war, dass sich in der Nährbouillon Stoffe befänden, welche im Stande wären, gewisse Mengen, Säure zu binden, so wurden hierdurch Fehlerquellen für die Resultate geschaffen. Hamburger versetzte daher entsprechende Salz- oder Milchsäurelösungen mit 0,1 oder 2 g Pepton, sterilisierte dieselbe und füllte sie zu je 1 cm in Reagensgläschen, die er mit Aufschwemmungen der zu untersuchenden Bakterienarten impfte. Bei den Versuchen mit Cholerabacillen ergab sich, dass dieselben in reiner Salzsäure bis 0,01% herab nicht mehr fortkommen können, jedoch noch bei 0,0375%, wenn 2% Pepton zugesetzt sind. Für Milchsäure war die Grenze des Wachstums bei 0,045%, auch bei Zusatz von 2% Pepton. Ein ähnliches Verhalten, nur verschieden nach dem Grade ihrer Resistenzfähigkeit gegen Säurewirkung zeigten Typhus-, sporenfreie und sporenhaltige Milzbrandbacillen, *Staphylococcus pyogenes aureus* und *albus*, mit denen Hamburger ebenfalls Versuche anstellte. Seine weiteren Versuche mit menschlichem Magensaft ergaben, dass Magensäfte, welche freie Säure enthielten, stets frei von Mikroorganismen waren und dass sie Typhus- und Cholerabacillen absolut sicher töteten, Milzbrandsporen gegenüber hingegen völlig machtlos waren. Ferner zeigte sich, dass Magensäfte, welche ungebundene Salzsäure nicht enthalten, gleichfalls im Stande sind, Bakterienwachstum zu hindern, wenn die gebundene Säure in genügender Menge vorhanden ist. Erwärmen des Magensaftes auf 55° hatte keinen Einfluss auf die Stärke der bakterienvernichtenden Kraft desselben; hingegen war dieselbe sofort aufgehoben, wenn die gesamte freie und gebundene Säure durch Zusatz von Natronlauge neutralisiert wurde. Es ist also allein die im Magensaft vorhandene Säure, welche das Bakterienwachstum hindert, während das Sekret der Magendrüsen an sich, ebenso wie es Stern für das der Speicheldrüsen nachgewiesen hat, keine antibakteriellen Eigenschaften besitzt. — Zu wesentlich denselben Resultaten gelangte Kabrehl²⁾, welcher ebenfalls den Unterschied der Einwirkung freier und gebundener Salzsäure auf pathogene Mikroorganismen konstatierte. Seine Versuche stellte er an künstlichen Magensaftgemischen, welche er sich durch Zusatz von Verdauungsflüssigkeit zu Fibrin oder Blutserum herstellte, an. — Mit Tuberkelbacillen wurden außer von den

1) Ueber die Wirkung des Magensaftes auf pathogene Bakterien. Inaug.-Dissertation. Breslau 1890.

2) G. Kabrehl, Ueber die Einwirkung des künstlichen Magensaftes auf pathogene Mikroorganismen. Archiv f. Hygiene, Bd. X, Heft 3, 1890.

oben zitierten Forschern auch von Zagani¹⁾ Versuche angestellt. Derselbe fand, dass die Bacillen bei Hunden, die mit Phthisikersputum gefüttert wurden, stets im Kot wiederzufinden waren, also auf ihrem Wege durch den Verdauungstraktus der Einwirkung des Magensaftes widerstanden. Wenn er hingegen Tuberkelbacillen mit dem Magensaft des Hundes außerhalb des Organismus bei 38° C verschieden lange Zeit in Berührung brachte, so besaßen die Bacillen zwar nach 3 bis 4 Stunden noch ihre volle Virulenz, waren aber nach 18 bis 24 Stunden völlig unwirksam. Die Tuberkelbacillen scheinen also beim Passieren des Magens nur deswegen am Leben zu bleiben, weil sie der Wirkung des Magensaftes hierbei zu kurze Zeit ausgesetzt sind. — Hierzu im Widerspruche stehen die Resultate, welche Kurloff und Wagner bei ihren Versuchen erhielten. Diese beiden Autoren fanden, dass Tuberkelbacillen, ebensowenig, wie sporenhaltige Milzbrandbacillen und Staphylokokken aus älteren Kulturen im normalen menschlichen Magensaft abgetötet oder auch nur abgeschwächt werden. Hingegen wurden, was auch schon von anderen Autoren festgestellt worden ist, sporenfreie Milzbrand-, Cholera-, Typhus-, Rotz-, Tetanusbacillen und die Bacillen des blauen Eiters bereits innerhalb der ersten halben Stunde vernichtet. — Von besonderem Interesse sind auch die Versuche, welche Kianowsky²⁾ ebenfalls am Menschen anstellte. Hiernach enthält der nüchterne Magen — 14 bis 18 Stunden nach der letzten Mahlzeit — zahlreiche Mikroorganismen. Je länger der Magensaft wirkt, desto mehr derselben gehen zu Grunde; jedoch findet keine strenge Proportionalität zwischen der Steigerung der Acidität des Mageninhaltes und dem Zugrundegehen der Mikroorganismen statt.

Die Drüsensekrete, welche im weiteren Verlauf des Darmkanals abgeschieden werden, wurden von Leubuscher³⁾ auf ihre bakterientötende Eigenschaft hin untersucht. Und zwar wurde das Verhalten des Darmsaftes, d. h. des Sekretes der Lieberkühn'schen Drüsen, des pankreatischen Saftes und der Galle geprüft. Leubuscher verwandte hierzu Typhus-, Cholera-, Finkler'- und Prior'sche, Kartoffel- und Milzbrandbacillen und außerdem noch bei den Versuchen mit Galle das *Bacterium coli commune*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus butyricus*, Milchsäurebacillen und zwei Hefearten: *Saccharomyces cerevisiae* und *S. ellipsoides*. Hierbei ergab sich, dass sich im Darmsaft und im pankreatischen Saft, resp. der angewandten Trypsinlösung,

1) Zagani, Sul passaggio del virus tuberculare pel tubo digerente del caue. Giorn. internaz. delle scienze med., 1889.

2) B. Kianowsky, Zur Frage über die antibakteriellen Eigenschaften des Magensaftes. Wratsh 1890, Nr. 38—41 (russisch), ref. im Centralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitenkunde, Bd. IX.

3) G. Leubuscher, Einfluss von Verdauungssekreten auf Bakterien (aus dem hygien. Institut zu Jena). Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. XVII, S. 472.

sämtliche untersuchte Bakterienarten sehr gut entwickelten, am besten in der Trypsinlösung, im Jejunumdarmsaft noch etwas reichlicher, als in dem aus dem Ileum stammenden Darmsafte. Die frische Galle zeigte ebenfalls keine desinfizierende Wirkung. Jedoch verhielten sich die angewandten Bakterien der Galle gegenüber nicht gleich. Während sich die pathogenen Bakterien, sowie *Proteus*, *Bacterium coli commune* und die Milchsäurebacillen sehr gut entwickelten, fanden der *Bacillus butyricus* und die Hefearten nur schlechte Entwicklungsbedingungen. Die ebenfalls geprüften freien Gallensäuren erwiesen sich stets von stark desinfizierender Wirkung. — Diese Sekrete der Darmdrüsen zeigen also das gleiche Verhalten, wie die Sekrete der Speichel- und Magendrüsen — nicht des Magensaftes. Außerdem spricht gegen eine bakterientötende Eigenschaft auch die ungeheure Menge von Bakterien, die stets im Darminhalt enthalten ist, sowie die Versuche von Koch, welchem eine Infektion der Versuchstiere mit Cholera asiatica gelang, sobald er die Salzsäure des Magens durch Neutralisieren unschädlich machte oder die Bacillen direkt in den Darm injizierte. Ueberhaupt findet bei Cholera, Ruhr, Typhus (s. o.) u. a. infektiösen Krankheiten eine Infektion vom Darm aus statt, welche bei Anwesenheit von desinfizierenden Stoffen in demselben nicht möglich wäre. Es muss daher auch die Therapie dieser Krankheiten besonders darauf gerichtet sein, eine Desinfektion des Darmkanals zu bewirken. — In ähnlicher Weise günstig für das Eindringen von Mikroorganismen liegen die Verhältnisse im Genitaltraktus, welcher auch keine Sekrete von desinfizierender Wirkung absondert. Es gibt daher auch wohl kaum eine Stelle in den Wegen des Urogenitalsystems, welche einer Infektion nicht zugänglich wäre. — Das Verhalten des Harns gegen Mikroorganismen wird weiter unten noch genauer besprochen werden.

Einen weit ausgiebigeren und allgemeineren Schutz, als in dem Verhalten von Epithelzellen und deren Sekreten besitzt der tierische Organismus in der bakterienfeindlichen Eigenschaft des Blutes. Schon M. Traube und Gscheidlen¹⁾ hatten darauf hingewiesen, dass Bakterien, welche man Tieren intravenös injiziert, sehr rasch aus dem Blute derselben verschwinden. Diese Thatsache wurde später durch Versuche von Fodor²⁾ bestätigt, der zugleich nachwies, dass im Blute gesunder Tiere keine züchtungsfähigen Bakterien enthalten sind. — Auf einem anderen Wege näherte sich Grohmann³⁾ der

1) M. Traube und Gscheidlen, Ueber Fäulnis und den Widerstand der lebenden Organismen gegen dieselbe. Jahresber. d. schlesischen Gesellschaft für vaterl. Kultur, 1874, S. 179.

2) Deutsche mediz. Wochenschrift, 1886. Nr. 36 und Archiv für Hygiene, Bd. IV, Heft 2.

3) Ueber die Einwirkung des zellenfreien Blutplasma auf einige pflanzliche Mikroorganismen. Inaug.-Dissertation. Dorpat 1884.

vorliegenden Frage, der das Verhalten einiger pflanzlicher Mikroorganismen gegen filtriertes Pferdeblutplasma untersuchte. Es kam ihm hierbei darauf an, zu beobachten, ob sich irgend welcher Einfluss der geimpften Mikroorganismen auf den Eintritt der Gerinnung zeigen würde, und er glaubte auch eine in der Gerinnung ihren Abschluss findende Wechselwirkung zwischen dem tierischen Plasma und dem Protoplasma der Bakterien gefunden zu haben. Die weitere Frage, welchen Einfluss die chemische Einwirkung des Blutplasma auf die Vermehrungsfähigkeit und Virulenz der pflanzlichen Mikroorganismen besitzt, beantwortete Grohmann auf Grund seiner Versuche dahin, dass das Wachstum der der Wirkung des Plasma ausgesetzten Pilze stets bedeutend verlangsamt wurde. Zu einem gleichen Resultat führten ihn die allerdings nur spärlichen Tierversuche, welche er mit Milzbrandbacillen anstellte. Auch hier erwiesen sich die Bacillen, auf welche er Blutplasma hatte einwirken lassen, in ihrer Virulenz bedeutend herabgesetzt.

Somit schien die von den oben genannten Forschern aus ihren Versuchen vermutete Thatsache, dass die ins Blut gelangten Mikroorganismen zu Grunde gingen oder wenigstens eine Schädigung erlitten, durch die Versuche von Grohmann eine experimentelle Bestätigung gefunden zu haben. Jedoch wies Wyssokowitsch¹⁾, der sich die Aufgabe gestellt hatte, zu untersuchen, was denn aus den ins Blut der Versuchstiere injizierten Mikroorganismen werde, nach, dass eine Ausscheidung derselben durch die Nieren, den Darm und die Milchdrüsen in die entsprechenden Exkrete nicht stattfinde. Hingegen fand er, dass die ins Blut injizierten Bakterien ebenso, wie in das Blut gelangte kleinste, nicht organisierte Partikeleben, in gewissen Organen, namentlich Milz, Leber und Knochenmark massenhaft festgehalten und dadurch dem Blutstrom entzogen werden. Die in den Organen abgelagerten Bakterien gehen dann, wie die Versuche zeigen, daselbst zu Grunde.

Dass aber dem Blute selbst eine bakterienvernichtende Kraft zukomme, dafür war es erst möglich, einen exakten Beweis zu liefern, als man begann, eine eingehende und auf Benützung der Koch'schen Kulturmethode gestützte Bearbeitung der Frage an dem Tierkörper entnommenen Blutproben anzustellen. Schon Fodor²⁾ führte eine Reihe derartiger Versuche aus; doch defibrierte er zu denselben das Blut vorher nicht, so dass die bald darauf eintretende Gerinnung eine sichere Beobachtung störte. Seine Versuche konnten daher keine unzweifelhaften Resultate liefern.

1) W. Wyssokowitsch, Ueber die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschrift für Hygiene, Bd. I, 1886, S. 3.

2) Jos. Fodor, Die Fähigkeit des Blutes, Bakterien zu vernichten. Deutsche mediz. Wochenschrift, 1887, Nr. 34, S. 745.

Völlig unanfechtbare Beweise brachten erst die Versuche, welche Nuttall¹⁾ und später Nissen²⁾ und Buchner³⁾ anstellten. Ihre durchaus positiven Resultate fanden in den letzten Jahren auch noch von den verschiedensten anderen Seiten eine volle Bestätigung, und es wird auf diese Arbeiten später im Einzelnen noch genauer eingegangen werden. Hierbei bildeten sich im Wesentlichen zwei Untersuchungsmethoden aus, nach denen die Versuche angestellt wurden:

1) Die Untersuchungsmethode im hängenden Tropfen, welche besonders von Nuttall angewandt wurde. Dieselbe besteht darin, dass man ein Tröpfchen Blut (Lymphe, Serum etc.) mit einer vorher geglähten Platinöse auf ein sterilisiertes Deckglas bringt und dieses Tröpfchen am Rande mittels einer Nadel mit den zu untersuchenden Bakterien impft. Statt des nachträglichen Impfens kann man auch schon vorher eine Vermischung des Blutes mit einem oder mehreren Tropfen einer Aufschwemmung von einer Reinkultur in einem sterilisierten Reagensglase vornehmen und alsdann erst mit einer geglähten Platinöse einen Tropfen aus der Blut-Bakterienmischung auf das Deckglas bringen. Das Deckglas wird alsdann mit dem Tropfen nach unten auf einen ausgeschliffenen Objektträger gelegt und am Rande mit Paraffin zugeschmolzen. Es ist dann zu jeder beliebigen Zeit der Beobachtung mit dem Mikroskope zugänglich. Die Beobachtung muss auf einem geheizten Objektische oder, wie Nuttall seine Versuche anstellte, in einem Wärmekasten des Mikroskopes vorgenommen werden. Natürlich müssen die Präparate auch in der Zwischenzeit in Kästchen auf Körpertemperatur gehalten werden.

Die zweite Methode ist die Kulturmethode, welche meist in zweierlei Formen angewandt wurde: 1) 5 bis 10 ccm Blut werden aus einer aseptisch freigelegten Arterie oder Vene (meist die Carotis oder Jugularis) des Versuchstieres in einem sterilen Glasgefäß aufgefangen, unter Vermeidung jeder Abkühlung in einer sterilisierten Glasflasche durch Schütteln mit geglähtem Kies oder nach Buchner ebenfalls durch Glühen sterilisierten Glasperlen defibriniert und alsdann in Mengen von 8 bis 12 Tropfen mittels sterilisierter Pipette in sterile, schon vorgewärmte Reagensgläser verteilt. In diesen Blutproben wird je eine Platinöse einer konzentrierten Aufschwemmung der zu untersuchenden Bakterien gut verrührt, und dieselben werden

1) G. Nuttall, Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers. Zeitschrift für Hygiene, Bd. IV, 1888.

2) F. Nissen, Zur Kenntnis der bakterienfeindlichen Eigenschaft des Blutes. Inaug.-Dissertation. Breslau 1889.

3) Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. I. Vorbemerkungen von H. Buchner. II. Ueber den bakterientötenden Einfluss des Blutes von H. Buchner u. Fr. Voit. III. Welchen Bestandteilen des Blutes ist die bakterientötende Wirkung zuzuschreiben? von H. Buchner u. G. Sittmann. Archiv für Hygiene, Bd. X, Heft 1 u. 2.

alsdann bei 38° C im Thermostaten gehalten. Von Zeit zu Zeit werden einige dieser infizierten Blutproben herausgenommen, mit ca. 8 cem verflüssigter Nährgelatine vermischt und zu Platten ausgegossen. Zugleich mit dem Blute werden auch zwei oder drei Reagensgläser Gelatine mit je einer Platinöse der Aufschwemmung geimpft und zu Platten ausgegossen, um die Menge der ausgesäten Keime zu bestimmen. — Die zweite Form dieser Methode ist folgende: Es werden ebenfalls 5 bis 10 cem Blut aseptisch gewonnen und defibriniert, alsdann jedoch nicht verteilt, sondern direkt mit den betreffenden Bakterien geimpft. Hierauf wird sofort nach kräftigem Umschütteln eine Platinöse dieses geimpften Blutes entnommen, zu verflüssigter Nährgelatine gesetzt und zu einer Platte ausgegossen. Dieser Vorgang wird nach verschieden langer Zeit in der gleichen Weise wiederholt, und somit die Anzahl der mit je einer Platinöse des geimpften Blutes entnommenen Keime ersehen. —

Beide Methoden, sowohl die Kulturmethode, als die Untersuchungsmethode im hängenden Tropfen, ergaben fast stets dieselben Resultate, was für die Brauchbarkeit derselben spricht. Allerdings lässt sich eine partielle Abtötung der geimpften Bakterien im hängenden Tropfen nicht erkennen. Bei allen diesen Versuchen stellten sich auch noch eine Anzahl anderer bemerkenswerter Eigentümlichkeiten heraus. So ist die Wirksamkeit des Blutes abhängig von der Menge der ausgesäten Bakterien, und sie erlischt bei großer Aussaat viel rascher. Auch durch längeres Verweilen — nach 4 bis 16 Stunden nach Nuttall und Nissen, nach den Beobachtungen von Buchner und Stern jedoch erst nach 2 bis 4 Wochen — außerhalb des Tierkörpers verschwindet die bakterienfeindliche Eigenschaft des Blutes allmählich, und sie kann sofort aufgehoben werden durch ein halbstündiges Erwärmen auf 55° C, resp. $\frac{1}{4}$ stündiges Erwärmen auf 60° C, oder durch Gefrieren und Wiederauftauen. Auch die länger anhaltende Einwirkung niedrigerer Temperaturen kann eine Herabsetzung der bakterientötenden Kraft verursachen. Wenigstens beobachtete Stern eine merkliche Abschwächung jener Eigenschaft, wenn er Blut vor der Impfung mehrere Stunden einer Temperatur von 43 bis 44° C aussetzte. Fodor¹⁾, welcher das bereits geimpfte Blut auf verschiedenen Temperaturen hielt, fand, dass die bakterientötende Eigenschaft desselben am stärksten bei einer Temperatur von 38 bis 40° C hervortrete, bei Temperaturen über 40° hinaus jedoch immer schwächer werde. — Außer mit dem durch Schütteln mit Sand oder Glasperlen defibrinierten Blute wurden auch Versuche mit nicht defibriniertem Blute (Buchner) vorgenommen, sowie mit Blut, welches dadurch zu einem langsameren Gerinnen gebracht war, dass seiner

1) J. v. Fodor, Neuere Untersuchungen über die bakterientötende Wirkung des Blutes und über Immunisation Centralblatt f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. VII, 1890, Nr. 24, S. 753.

Entnahme aus dem Tierkörper eine intravenöse Peptoninjektion vorausgeschickt war (Buchner, Nissen). Eine zweite Art ungerinnbaren Blutes stellte sich ferner Nissen noch dadurch her, dass er das der Carotis entströmende Blut in einer 25proz. Lösung von Bittersalz (SO_4Mg) auffing. Sowohl das Vollblut, als auch das „Peptonblut“ zeigten die gleiche bakterientötende Eigenschaft, wie das defibrierte Blut, hingegen hatte das SO_4Mg -Blut seine Wirkung völlig verloren.

Die Versuche, für diese auffallenden Eigentümlichkeiten eine Erklärung zu finden, deckten sich mit der Aufgabe, die Ursache der bakterientötenden Kraft im Blute selbst zu entdecken. Zur Lösung dieser Frage sind schon mancherlei Hypothesen aufgestellt worden. Wohl die meisten Anhänger hat seiner Zeit die von Metschnikoff¹⁾ aufgestellte besessen. Metschnikoff verlegte die Ursache für das Zugrundegehen der in das Blut gebrachten Bakterien in eine aktive Thätigkeit gewisser Zellen. Es sollen nämlich die Leukocyten und andere vom Mesoderm abstammende Zellen des Körpers die Fähigkeit besitzen, eingedrungene Bakterien aufzunehmen und intracellulär zu verdauen. Seit lange schon kennt man die Fähigkeit der Leukocyten, ins Blut gelangte kleinste Teilchen körniger Substanzen, wie Zinnober, chinesische Tusche etc. sich einzuverleiben und auf diese Weise aus dem Blutkreislaufe auszuschalten. Denselben Vorgang nimmt Metschnikoff an, wenn Leukocyten, oder wie er diese Zellen infolge ihrer „fressenden“ Thätigkeit nennt, „Phagocyten“ mit Bakterien in Berührung kommen, und sieht hierin die hervorragendste Schutzvorrichtung des Organismus gegen von außen auf ihn eindringende schädliche körperliche Elemente. Bleiben in diesem Kampfe, der sich zwischen den Zellen und den Bakterien abspielt, erstere Sieger, so ist, wenn die Bakterien z. B. Träger einer Infektionskrankheit waren, der Verlauf der Krankheit ein günstiger, sind die Phagocyten infolge irgend welcher Umstände nicht im stande, die Bakterien zu überwinden, ein ungünstiger. Die grundlegenden Untersuchungen für diese Theorie stellte Metschnikoff an Daphnien an, welche er einmal an einer durch Sprosspilze erzeugten Krankheit massenhaft zu Grunde gehen sah, und die ihm wegen ihres völlig durchsichtigen Körpers zu seinen Versuchen am geeignetsten erschienen. Ferner stellte

1) Metschnikoff, Untersuchungen über die intracelluläre Verdauung bei wirbellosen Tieren. Arbeiten a. d. zool. Inst. d. Univ. Wien, 1884, Bd. V.

Ders., Ueber die pathologische Bedeutung der intercellulären Verdauung. Fortschritte der Medizin, 1884, Bd. II.

Ders., Sur la lutte de l'organisme contre l'invasion des microbes. Annales de l'Institut. Pasteur, 1887, Tome I.

Ders., Sur l'atténuation des bactériidies charbonneuses. Ebenda. — Siehe auch dieses Centralblatt, 1883 u. 1884.

Fortschritte der Medizin, 1888, Bd. V.

Virchow's Archiv Bd. XCVI, XCVII, CVII, CIX und a. a. O.

Metschnikoff Versuche mit Milzbrandbacillen an Fröschen an, welche gegen Milzbrand immun sind, und bei denen früher schon Koch nach Impfung mit einem Stück milzbrandigen Organes an der Impfstelle bacillenhaltige Zellen gefunden hatte. Bei den von ihm vorgenommenen Untersuchungen fand nun Metschnikoff, dass die Milzbrandbacillen, welche von den massenhaft zugewanderten Leukocyten aufgenommen wurden, in denselben degenerierten. Sie wurden blass und durchscheinend, bekamen einen schärferen Umriss, der allmählich unregelmäßig und zackig wurde; schließlich traten an einzelnen Stellen Ausbuchtungen und Anschwellungen auf, bis die Bakterien endlich in unregelmäßig gestaltete Körnchen zerfielen. Außerhalb der Leukocyten liegende Bacillen sah Metschnikoff niemals degenerieren. Zur Unterscheidung der abgestorbenen und der noch lebenden Bacillen bediente sich Metschnikoff einer Farbenreaktion. Er setzte zu dem eben entnommenen, bacillen- und leukocytenhaltigen Exsudate einen Tropfen einer alten Vesuvinslösung, durch welche nur die abgestorbenen Bacillen gefärbt werden sollten, während die übrigen ungefärbt blieben. — Ähnliche Resultate erhielt Metschnikoff bei Versuchen mit Eidechsenblut, desgleichen bei Warmblütern. Jedoch gelang es ihm bei letzteren nur in der Milz bacillenhaltige Leukocyten nachzuweisen. Dieselben scheinen also nur eine geringere bakterienvernichtende Thätigkeit zu entfalten, weshalb auch diese Tiere im Allgemeinen für Milzbrand sehr empfänglich sind. — Schließlich untersuchte Metschnikoff noch die Vorgänge bei einer Anzahl von Infektionskrankheiten, bei Wunderysipel, Malaria, Febris recurrens, Gonorrhöe, Lepra und Tuberkulose, deren Verlauf ihm ebenfalls die Richtigkeit seiner „Phagocytentheorie“ zu bestätigen schien. — Neuerdings ist diese Lehre von Capparelli¹⁾ noch weiter ausgesponnen worden. Derselbe schließt aus den von ihm angestellten Beobachtungen, dass der Phagocyt, während er die vegetabilischen Elemente zerstört, selbst mit in die Zerstörung hineingezogen, also selbst zerstört wird. Die letzte Phase des Phagocytismus wäre also vollständige Vernichtung der Phagocyten selbst und der von ihnen verschluckten Bakterien. —

Diese von Metschnikoff aufgestellte Lehre fand bald von den verschiedensten Seiten eingehende Nachprüfungen. So kam Hess²⁾, der Fröschen 1 cem einer dicken Milzbrandanschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung intravenös injizierte, zu denselben Resultaten, wie Metschnikoff. Er bediente sich, um Färbungsunterschiede zwischen den noch lebenden und den schon abgestorbenen Bacillen zu erhalten, der Gram'schen Methode. Außer mit Milzbrandbacillen operierte Hess noch mit *Staphylococcus pyogenes aureus*. Auch diesen

1) Beitrag zum Studium der Phagocyten. Centralblatt f. Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. X, Nr. 9.

2) Hess, Untersuchungen zur Phagocytentheorie. Virchow's Arch., Bd. CIX.

Kokkus sah Hess die Leukocyten aufnehmen und verdauen. — Ebenfalls mit *Staphylococcus pyogenes aureus* experimentierten Ribbert¹⁾ und dessen Schüler Haasler²⁾ und Lähr³⁾. Auch sie kamen zu gleichen Resultaten, wie Hess und Metschnikoff. — In ganz ähnlicher Weise äußert sich auch Lubarsch⁴⁾ in seiner 1888 erschienenen experimentellen Arbeit zu dieser Frage. — Gleichfalls eine Bestätigung der Metschnikoff'schen Phagocytenlehre fand Pawlowsky⁵⁾, welcher eine Heilung des Milzbrandes durch subkutane und intravenöse Injektionen von *Bacillus prodigiosus, pneumoniae* etc. und die dadurch bewirkte massenhafte Leukocytenansammlung zu erreichen suchte.

Bald wurden jedoch auch Stimmen laut, welche die „Phagocytenlehre“ scharf kritisierten und bekämpften. So traten Baumgarten⁶⁾, Weigert⁷⁾ und vor allem Bitter⁸⁾ und Flügge⁹⁾ der Auffassung Metschnikoff's entschieden entgegen. Unter anderem bestreiten sie, dass die Phagocyten im stande wären, ausgewachsene lebende Bacillen aufzunehmen. Denn auch bei der von Metschnikoff angeführten Sprosspilzerkrankung der Daphnien waren stets nur Sporen, niemals die wachsenden Gonidien in den Zellen eingeschlossen, und ebenso ist es zweifelhaft, ob bei den anderen Versuchen die in den Zellen eingeschlossenen Bacillen erst nach ihrer Aufnahme degeneriert sind. Wahrscheinlicher dürfte die Annahme sein, dass die Bacillen durch irgend welche andere außerhalb der Phagocyten wirkende Schädlichkeiten zur Degeneration gebracht werden und dann im abgestorbenen Zustande von den Leukocyten in gleicher Weise, wie Farbkörner oder andere leblose kleinste Körperchen aufgenommen werden. Besonders spricht hierfür auch das Auffinden degenerierter Bacillen außerhalb

1) Ribbert, Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn 1887. — Siehe auch: Deutsche mediz. Wochenschrift, 1884.

Derselbe, Der jetzige Standpunkt der Lehre von der Immunität. Deutsche mediz. Wochenschrift, 1890, Nr. 31.

2) Haasler, Beitrag zur Histologie der akuten Entzündung der Niere. Inaug.-Dissertation. Bonn 1887.

3) Lähr, Ueber den Untergang des *Staphylococcus pyogenes aureus* in den durch ihn hervorgerufenen Entzündungsprozessen in der Lunge. Inaug.-Diss. Bonn 1887.

4) Lubarsch, Ueber Abschwächung der Milzbrandbacillen im Froschkörper. Fortschritte der Medizin, 1888, Bd. VI.

5) Pawlowsky, Die Heilung des Milzbrandes durch Bakterien etc. Virchow's Archiv, Bd. CVIII.

6) Berliner klin. Wochenschrift, 1884, Nr. 50 u. 51.

7) Fortschritte der Medizin, 1887, Bd. V.

8) Bitter, Kritische Bemerkungen zu E. Metschnikoff's Phagocytenlehre. Zeitschrift für Hygiene, Bd. IV, 1888.

9) Flügge, Studien über die Abschwächung virulenter Bakterien und die erworbene Immunität. Ebenda.

von Leukocyten, eine Thatsache, die Metschnikoff völlig übersehen zu haben scheint, wenigstens wird ihrer nirgends Erwähnung gethan. Auch die von Metschnikoff angewendete Vesuvinareaktion zum Nachweis von Degenerationsformen der Bacillen, ist, wie Bitter hervorhebt, ein sehr unvollkommenes Hilfsmittel. Denn wenn man dadurch auch die noch ganz lebensfähigen von den schon völlig abgestorbenen Bacillen unterscheiden kann, so ist es doch absolut unmöglich, durch diese Farbenreaktion auch die Zustände der erst beginnenden Degeneration zu erkennen. Wenn also auch die Möglichkeit, dass die Phagocyten zuweilen in dem von Metschnikoff angegebenen Sinne wirken, nicht auszuschließen ist, so hat doch weder Metschnikoff noch einer seiner Nachfolger bis jetzt einen Beweis für die allgemeine Giltigkeit der Phagocytenlehre erbringen können. —

Auch einer experimentellen Nachprüfung wurde die Metschnikoff'sche Lehre von einer Anzahl Autoren unterzogen, welche die von Baumgarten, Weigert, Flügge u. Bitter ausgesprochene Ansicht voll bestätigen. Christmas-Dirkinck-Holmfeld¹⁾ gelang es, durch Impfung von Ratten mit sporenfreier Milzbrandkultur den Beweis zu liefern, dass entgegen den Beobachtungen Metschnikoff's auch die freien, nicht in Zellen eingeschlossenen Bacillen so vollständig degenerierten, dass sie durch Verimpfungs- und Kulturversuche als tot nachgewiesen werden konnten. Emmerich²⁾ und E. di Mattei³⁾ kamen durch Versuche mit Milzbrandbacillen und Erysipelkokken zu den gleichen Resultaten. Ferner zeigte Petruschky⁴⁾, dass, wenn Milzbrandbacillen entweder direkt in den Rückenlymphsack des Frosches injiziert oder in eine diffusible Membran eingeschlossen in den Lymphsack eingeführt werden, die Degenerations- und Auflösungserscheinungen größtenteils an den extracellulär gelegenen Bacillen sich vollzogen. Somit war durch diese Untersuchungen die stärkste Stütze der Phagocytenlehre, welche grade in dem Verhalten des Milzbrandbacillus zu dem Organismus des Frosches wurzeln sollte, gefallen. Auch Fodor spricht sich in seiner oben zitierten Arbeit in demselben Sinne aus. Am vollständigsten und am meisten überzeugend sind jedoch die Versuche von Nuttall, welcher die Versuche Metschnikoff's wiederholte. Außerdem stellte Nuttall, wie schon oben erwähnt, auch Kulturversuche an. Sowohl durch die letzteren, als durch seine Versuche an Fröschen und Kaninchen nach den von Metschnikoff angegebenen Methoden und durch seine Untersuchungen im

1) Ueber Immunität und Phagocytose. Fortschr. d. Medizin, 1887, Bd. V, Nr. 13.

2) Die Heilung des Milzbrandes. Archiv f. Hygiene, Bd. VI, Heft 4.

3) Fortschritte der Medizin, 1887, Bd. V.

4) Petruschky, Ueber die Ursache der Immunität des Frosches gegen Milzbrand. Inaug.-Dissertation. Königsberg 1888.

hängenden Tropfen auf dem heizbaren Objektisch bewies Nuttall, dass Blut eine Degeneration der eingebrachten Milzbrandbacillen unabhängig von der Mitwirkung der Leukocyten bewirke. Und zwar wird ein großer Teil der Bacillen, welche mit Blut in Berührung gebracht werden, in mehr oder weniger kurzer Zeit wirklich abgetötet. — In gleicher Weise deuten auch Foà und Bonome¹⁾ ihre Resultate, welche sie bei Impfversuchen von Kaninchen mit *Proteus vulgaris* erhielten, und auch Henke²⁾ gelangte zu dem Ergebnis, dass bei Gonorrhöe, bei welcher doch stets in Zellen liegende Kokken beobachtet werden, eine Phagocytose nicht stattfindet. Im Gegenteil werden die Zellen durch die eindringenden und sich in ihnen vermehrenden Gonokokken aufgefressen. — Es ist also die Behauptung Metschnikoff's, dass die Vernichtung der Bacillen im lebenden Organismus ausschließlich eine Folge der Phagocytenthätigkeit sei, unrichtig.

Außerdem hat man auch eine anderweitige, mehr indirekte Beweisführung gegen die Richtigkeit der Phagocytenlehre und der daraus gezogenen Konsequenzen eingeschlagen, indem man nachwies, dass Bakterien auch durch die Einwirkung völlig zellenfreier Flüssigkeiten zu Grunde gehen, wobei also eine Beihilfe von Leukocyten absolut ausgeschlossen ist. Es wurden nämlich dieselben Versuche, wie mit Blut, auch mit Blutplasma und Blutserum angestellt. Schon Grobmann führte eine Anzahl seiner Versuche mit filtriertem Pferdeblutplasma aus. Ihm folgte Nissen, der ebenfalls Pferdeblutplasma benutzte, das er sich nach der von Brücke angegebenen Methode durch Stehenlassen des Blutes in einem auf 0° abgekühlten Zylinder verschaffte. Eine größere Anzahl ausführlicher Versuche stellte Buchner³⁾ an zellenfreiem Blutserum an, ebenso Behring und Nissen⁴⁾. Hierbei stellte sich, wie schon hervorgehoben, heraus, dass dem Serum resp. Plasma dieselbe bakterientötende Eigenschaft wie dem Blute zukomme, dass also dieselbe nicht auf die Wirkung der Leukocyten zurückgeführt werden könne. — Auch die Bakterienfeindlichkeit des Serums kann, wie die des Blutes, aufgehoben werden durch ein halbstündiges Erwärmen auf 55° C oder 20stündiges Erwärmen auf 46° C, hingegen nicht durch Gefrieren und Wiederauftauen. Die Wirkung des Serums ist ebenso, wie die des Vollblutes, eine begrenzte, und es vermag eine bestimmte Portion Serum nur eine bestimmte Menge

1) Foà u. Bonome, Ueber Schutzimpfung. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. V.

2) Henke, Die Phagocytenlehre Metschnikoff's und der *Gonococcus Neisseri*. Inaug.-Dissertation. Würzburg 1889.

3) Buchner l. c. und: Ueber die bakterientötende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Centrallbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Bd. V Nr. 25 u. Bd. VI, Nr. 1.

4) Behring und Nissen, Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Zeitschrift für Hygiene, Bd. VIII, 1890.

Bakterien zu vernichten. Buchner berechnete, dass 1 cmm Kaninchen-serum etwa 1000 Typhuskeime abzutöten im stande ist. Die interessante Thatsache, dass Blut durch Gefrieren und Wiederauftauen seine bakterienvernichtende Eigenschaft verliere, Serum hingegen nicht, sucht Buchner dadurch zu erklären, dass durch das Gefrieren des Blutes die Blutzellen vernichtet würden und die so gelösten Blutzellenbestandteile ein Nährmedium für die Bakterien abgeben. Ebenso fände in einer mit Bakterien besäten Blutprobe unter der Wirkung derselben ein allmählicher Zerfall der Blutkörperchen statt, so dass bei einer größeren Anssaat die bakterientötende Wirkung hierdurch schließlich aufgehoben wird. — Neuerdings ist auch von Gottstein¹⁾ eine ähnliche Ansicht ausgesprochen worden. Derselbe impfte Tiere, welche sonst gegen bestimmte Bakterienarten immun sind, grade mit diesen Mikroorganismen, nachdem er ihnen toxische Stoffe, welche die roten Blutkörperchen zerstören, subkutan injiziert hatte. Die so geimpften Tiere wurden infiziert, resp. starben. Aehnliche Versuche stellte er zur Klärung der Vorgänge bei der gewöhnlichen Wundinfektion an und schloss daraus, „dass die Zerstörung roter Blutkörperchen ein Moment für das Zustandekommen sekundärer Septikämie abzugeben vermag“. — Noch mehr wurde Buchner in seiner Anschauung durch die Beobachtung bestärkt, dass er sichere Resultate erst erlangen konnte, als er sich zu seinen Versuchen ein Serum verschafft hatte, das möglichst oder fast völlig frei von allen körperlichen Bestandteilen war. Ferner vermochte Buchner auch die bakterientötende Wirkung des Serums durch Zusatz von Nahrungsstoffen (Fleischpeptonlösung) aufzuheben.

Diese Thatsachen führten Buchner²⁾ dazu, nach der Ursache der bakterientötenden Kraft des zellenfreien Serums zu suchen. Durch mehrmaliges Gefrieren und Wiederauftauen wurde Hundebloodserum zur Schichtung gebracht, indem sich bei dieser Prozedur die festeren Bestandteile nach und nach mehr in den unteren Schichten anhäuften. Hierauf wurden mit dem Serum der verschiedenen Schichten Versuche angestellt, und es ergab sich, dass fast ausschließlich den untersten Schichten die bakterientötende Wirkung zukomme. Es scheint danach dieselbe, meint Buchner, an die Eiweißkörper des Serums gebunden zu sein. Außerdem zeigte sich aber noch, dass das Serum bei Dialyse gegen Wasser oder durch eine sehr starke Verdünnung

1) Gottstein, Beiträge zur Lehre von der Septikämie. Deutsche mediz. Wochenschrift, 1890, Nr. 24.

2) Buchner l. c. und: Ueber die nähere Natur der bakterientötenden Substanz im Blutserum. Centralbl. f. Bakt., Bd. VI, Nr. 21.

Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. IV. Versuche über die Natur der bakterientötenden Substanz im Serum von H. Buchner und M. Orthenberger. Archiv f. Hygiene, Bd. X, 1890, Heft 2.

mit Wasser seine Wirksamkeit gegen Bakterien vollkommen verliere. — Eine derartig reichliche Wasserverdünnung des Blutes erreichte Bonome¹⁾ durch zahlreiche intravenöse Wasserinjektionen der Versuchstiere. Auch er fand alsdann die antibakterielle Eigenschaft des Blutes herabgesetzt. — Bei einer derartigen Dialyse oder Verdünnung findet nun eine Entziehung der Mineralsalze statt. Es könnte also mithin die bakterientötende Kraft den Mineralsalzen innewohnen. Bestätigt schien diese Ansicht noch durch eine Anzahl von weiteren Versuchen Buchner's zu werden, in denen die Dialyse nicht gegen Wasser, sondern gegen eine 0,75 bis 0,8prozentige Kochsalzlösung mit Zusatz von soviel Natriumbikarbonat, dass die Alkalescenz der Kochsalzlösung jener des betreffenden Serums genau entsprach, vorgenommen wurde. Bei dieser Dialyse blieb die Wirksamkeit des Serums ebenso, wie bei Verdünnung mit dieser Kochsalzlösung völlig erhalten. Die Bakterienfeindlichkeit des Serums scheint daher an die Anwesenheit der Salze geknüpft zu sein, aber nur insofern, als dieselbe eine unerlässliche Bedingung für die normale Beschaffenheit der Albuminate des Serums darstellt. Es sind demnach, meint Buchner, die Eiweißkörper die eigentlichen Träger der bakterienfeindlichen Eigenschaft des Serums, aber nur solange, als sie sich in „wirksamen Zustände“ befinden, welchen sie z. B. durch Erwärmen auf 55° C verlieren. — Dies ist die Hypothese Buchner's über die Ursache der bakterienvernichtenden Kraft des Blutes, die er auch den Angriffen Behring's und Nissen's gegenüber aufrecht erhält²⁾. —

Auch von anderen Autoren wurden verschiedene Theorien über diese Frage aufgestellt, so von Petruschky die sogen. Assimilationstheorie. Nach derselben befinden sich die Körpersäfte und somit die Nährstoffe normaler Weise in einem Zustande, in welchem sie von den Bacillen nicht assimiliert werden können. Die Folge davon ist, dass die Bacillen aus Mangel an Nährstoffen zu Grunde gehen. — Wäre dies der Fall, so müsste z. B. Blut oder andere Körperflüssigkeiten mit guten Nährlösungen versetzt einen brauchbaren Nährboden für Bakterien abgeben. In diesem Sinne stellte Nissen eine Anzahl Versuche mit Blutproben an, denen er Nährflüssigkeiten in verhältnismäßig kleinen Mengen zugesetzt hatte. Und zwar benützte er eine Salzlösung, bestehend aus 1 Teile schwefelsaurer Magnesia, 1 Teile Calciumchlorid und 1000 Teilen Leitungswasser, außerdem die gewöhnliche alkalische Bakteriennährbouillon. Doch zeigte sich in dem Verhalten des Blutes gegen Bakterien weder durch den Zusatz der Salzlösung, noch durch den der Nährbouillon irgend welche Veränderung. Man kann also nach diesen Versuchen die Bakterienfeindlichkeit des Blutes

1) A. Bonome, Ueber einige experimentelle Bedingungen, welche die bakterienvernichtende Eigenschaft des Blutes verändern. Centralbl. f. Bakt. und Parasitenk., Bd. VIII, S. 149.

2) Zeitschrift für Hygiene, 1891, Bd. IX.

nicht, wie es Petruschky that, durch einen Mangel an Nährstoffen erklären. — Nissen fasste sie damals als eine spaltende Eigenschaft des Blutplasmas auf. Aehnlich glaubte auch Nuttall, dass es sich hierbei um eine Fermentwirkung handle. — Grohmann hatte sie, wie erwähnt, schon früher dem Gerinnungsvorgange des Blutes zugeschrieben. Letzterer Auffassung trat Buchner näher, welcher Untersuchungen darüber anstellte, ob vielleicht doch die fibrinogene Substanz bei dem Vorgange der Bakterienabtötung eine Rolle spiele. Es ergaben auch in der That seine Versuche mit Peptonblut und Peptonplasma vom Hunde, wie es auch Nissen beobachtet hatte, eine tötende Wirkung auf Typhusbacillen; jedoch war dieselbe keine besonders starke und eher geringgradiger, als sie durch zellenfreies Kaninchenblutserum auf Typhusbacillen ausgeübt wurde. Ebenso zeigte auch eine nach dem Verfahren von Wooldridge aus Thymusdrüse vom Kalb direkt hergestellte Fibrinogenlösung keine Spur einer bakterientötenden Wirkung.

Bei allen diesen Versuchen, welche von den verschiedenen Forschern mit verschiedenen Blut- respektive Serumarten vorgenommen wurden, zeigte es sich, dass die Blut- und Serumarten der verschiedenen Tierspecies unter einander ziemlich bedeutende Differenzen in ihrer Fähigkeit, Bakterien zu vernichten, zeigten. So beobachtete Nuttall bei seinen Versuchen der Untersuchung im hängenden Tropfen, dass am schnellsten die Degeneration der Milzbrandbacillen bei Menschenblut eintrat, fast ebenso schnell bei Blut von immunisierten Hammeln, ebenfalls in nahezu gleicher Stärke bei Hundsblut. Hingegen hat Vogelblut nur geringe bakterientötende Kraft. Langsam, aber sehr vollständig trat die Degeneration beim Kaninchenblut ein; gar keine Degeneration, sondern unverzügliches Wachstum zeigten die Versuche mit Mäuseblut. Wyssokowitsch und Nissen stellten ihre Versuche mit Hunde- und Kaninchenblut an, Nissen außerdem noch mit Pferdeblutplasma, ebenso Buchner. Es konnte zwar der Letztere in dem Verhalten dieser beiden Blutarten keine wesentlichen Unterschiede wahrnehmen; doch schienen ihm manche Serumarten ihre bakterientötende Wirkung viel eher zu verlieren, als andere. Wenigstens beobachtete Buchner diese Erscheinung bei Rinder- und Pferdeserum im Gegensatz zu dem meist angewandten Hunde- und Kaninchenserum. Ferner hat Behring¹⁾ gezeigt, dass durch Blutserum von Meerschweinchen das Wachstum der Milzbrandbacillen nicht im geringsten beeinträchtigt werde, dass hingegen im Serum von Ratten diese Bacillen überhaupt nicht wachsen. Stern endlich stellte Versuche über die bakterienvernichtende Eigenschaft des menschlichen Blutes an, welches er sich durch Setzen von Schröpfköpfen und Aderlass, natürlich unter streng aseptischen Kau-

1) Behring, Ueber die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Centralblatt für klin. Medizin, 1888, Nr. 38.

telen, verschaffte. Des Weiteren bediente er sich dann der schon oben angegebenen Kulturmethode. — Durch diese Beobachtungen, welche an den verschiedenen Blut- und Serumarten gemacht worden waren, angeregt, stellten Behring und Nissen eine große Anzahl von Versuchen mit den verschiedensten Serumarten an. Und zwar führten sie die erste Versuchsreihe mit Milzbrandbacillen aus. Dieselben wurden geprüft in ihrem Verhalten gegenüber dem Blute von Rindern, Kälbern, Hammeln, Schweinen, Pferden, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Mäusen, Hunden, Katzen, Hühnern, Tauben, Fröschen und außerdem noch von 3 milzbrandimmunen Hammeln und in einzelnen Versuchen auch vom Menschen. Hierbei ergab sich, dass im Serum der Meerschweinchen, Hammel — auch der immunen —, Mäuse, Pferde, Hühner, Tauben, Frösche und Katzen die Milzbrandbacillen stets kräftiges Wachstum zeigten, ebenso in dem Serum von 2 Hunden, während das der dritten eine wachstumshemmende Kraft zeigte; Kaninchen- und Rinderserum verhielt sich verschiedenartig, und Ratten-serum schließlich zeigte ausnahmslos Wachstumshemmung. Außer mit Milzbrandbacillen wurden auch noch mit einer Anzahl anderer Bakterien Versuche mit denselben Serumarten angestellt.

Es hatten nämlich auch die Beobachtungen der früheren Autoren mit Sicherheit festgestellt, dass die Wirkung ein und desselben Blutes resp. Serums auf verschiedene Bakterienarten durchaus nicht dieselbe sei, sondern dass im Gegenteil die eine Bakterienart schnell und prompt abgetötet werden könne, während die andere einen guten Nährboden finde. So hatte schon Wyssokowitsch konstatiert, dass die verschiedenen Bakterienarten, Versuchstieren ins Blut injiziert, verschieden schnell daraus verschwinden. Er stellte die untersuchten Bakterienarten zu fünf Gruppen zusammen. 1) Schimmelpilze: *Aspergillus fumigatus*, *Pencillium glaucum*; 2) saprophytische Bakterien: *Bacillus subtilis*, *Bacillus acidi lactici*, *Micrococcus aquatilis*, *Spirillum* Finkler et Prior, *Spirillum tyroenum*; 3) Bakterien, die für den Menschen oder andere Tiere pathogen, für die benutzten Versuchstiere aber unschädlich sind: *Micrococcus tetragenus*, *Bacillus typhi abdominalis*, *Spirochaëte Cholerae asiaticae*, *Streptococcus pyogenes*; 4) für die Versuchstiere pathogene Bakterien: *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Bacillus cuniculicida*, *Bacillus anthracis*; 5) Bakterien, welche in kleinen Dosen nicht pathogen sind, in größeren aber toxisch wirken: *Bacillus indicus ruber*, *Bacillus pneumoniae*, *Bacillus crassus sputigenus*, *Bacillus oxytokus perniciosus*. Bei seinen Versuchen ergab sich nun, dass am schnellsten die Bakterien der Gruppe 1) und 2) aus dem Blute verschwanden, ebenfalls noch ziemlich rasch die der Gruppe 3); bei Gruppe 4) trat zuerst eine bedeutende Abnahme ein, die bis zum völligen Verschwinden führen konnte, alsdann jedoch wieder eine allmähliche Zunahme. Am schwierigsten war die Eliminierung bei den Bakterien der 5. Gruppe. Es werden also die Bakterien der für

die Versuchstiere pathogenen Arten zwar auch aus dem Blutstrome in den verschiedenen Organen abgelagert, gehen aber dort nicht zu Grunde, sondern vermehren sich dort wieder und beladen das Blut von hier aus ihrerseits wieder von neuem. — Auch Nuttall stellte nach seinen Versuchen mit Milzbrandbacillen noch einige wenige Kulturversuche mit *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus pyogenes aureus* an, von denen sich die ersten beiden ebenso, wie die Milzbrandbacillen verhielten; auf den *Staphylococcus* hingegen war eine Einwirkung des Blutes nicht zu konstatieren. — Eine große Anzahl von Bakterien-Arten prüfte Nissen in ihrem Verhalten gegen Blut. Von pathogenen Bakterien benützte er Cholera-, Milzbrand-, Typhus- und Friedländer'sche Pneumonie-Bacillen, welche sämtlich in frischem Blute in kurzer Zeit vernichtet wurden, sowie *Staphylococcus pyogenes aureus* und *albus*, Erisypelkokken, Hühnercholera, Schweinerotlauf und *Proteus hominis*, welche in ihrer Entwicklung vom Blute nur wenig oder gar nicht gehemmt wurden. Von Saprophyten wurden untersucht: ein Wasserkokkus, Milchsäurebacillen, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, welche schnell und sicher durch Blut abgetötet wurden, ferner *Proteus vulgaris*, *Bacillus fluorescens liquefaciens*, *Bacillus aquatilis*, *Bacillus prodigiosus*, die der vernichtenden Wirkung des Blutes nicht unterlagen, sondern sich im Gegenteil in demselben sehr gut vermehrten. — Auch Buchner fand die bakterientötende Wirkung am deutlichsten ausgeprägt in dem Verhalten gegen Typhus- und Cholerabacillen, *Bacterium coli commune* und *Bacillus foetidus*, während ein typhusähnlicher Darmbacillus und *Bacillus pyocyaneus* nur sehr schwer getötet wurden, und gegen Milzbrand und Schweinerotlauf die Wirkung des Blutes eine mittlere war.

Zu ganz gleichen Resultaten kam Stern bei seinen Versuchen mit menschlichem defibrinierten Blute. Dasselbe wirkt am stärksten auf Cholerabacillen, etwas weniger auf Typhusbacillen, noch weniger auf den Friedländer'schen Pneumonie-Bacillus. Andere pathogene Mikroorganismen — Milzbrand- und Diphtheriebacillen, *Staphylococcus pyogenes aureus* und *albus*, *Streptococcus pyogenes* — zeigten entweder sofort nach dem Einbringen in das Blut oder nach einer anfänglichen Verzögerung reichliches Wachstum in demselben. Es werden also vom menschlichen Blute grade die Bacillen des Typhus und der Cholera abgetötet; und diese Bacillen werden auch niemals, selbst bei schweren Fällen, in denen der menschliche Organismus schließlich erliegt, im zirkulierenden Blute aufgefunden. Andererseits sind die widerstandsfähigen Eiterkokken bei pyämischen Erkrankungen sicher zeitweise im Blute vorhanden. Und auch die Erreger der Tier-Septicämien, welche durch ihre massenhafte Wucherung im Blute eine Verlegung fast sämtlicher Kapillaren hervorrufen, werden, soweit dies bis jetzt untersucht ist, von dem Blute der betreffenden Tierspecies nicht abgetötet. Diese interessante Thatsache könnte man, wie Stern

hervorhebt, vielleicht dadurch erklären, dass die einen Mikroorganismen deswegen nie im Blute zu finden sind, weil sie daselbst abgetötet werden, wohingegen die Staphylokokken, Streptokokken und Septicämie-Bacillen sich grade deshalb im Blute entwickeln und vermehren können, weil sie der Einwirkung des Blutes Widerstand leisten.

Da sich Behring und Nissen die Aufgabe gestellt hatten, zu entscheiden, „ob und inwieweit überhaupt sich Beziehungen zwischen Immunität gegen eine bakterielle Krankheit und abtötende Kraft des Serums immuner Tiere erkennen lassen“, so zogen sie außer den Milzbrandbacillen, wie schon oben erwähnt, auch noch andere Bakterien in den Kreis ihrer Untersuchungen. Die Fränkel'schen Pneumoniebacillen und die „wahrscheinlich mit ihnen identischen“ Bacillen der Sputumsepticämie zeigten sich durch keine der angewandten Serumarten in ihrem Wachstum irgendwie beeinflusst, obwohl sie für Mäuse, Kaninchen und Ratten sehr stark pathogen sind¹⁾. Im Gegensatz hierzu wurden die Bakterien der *Cholera asiatica* — in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen fast aller andern Autoren — in allen Serumarten in kürzerer oder längerer Zeit abgetötet, nur besitzt das Mäuseblutserum die abtötende Wirkung nicht in gleich intensiver Kraft, wie das Serum der andern untersuchten Tiere. Der *Vibrio Metschnikovi* (*Gamaleïa*) zeigte ein höchst-interessantes Verhalten. Er wurde nämlich im Blutserum aller normalen Meerschweinchen, für die er ebenso, wie für Tauben, Hühner, Kaninchen und Ratten stark pathogen ist, nicht abgetötet, hingegen in dem Blutserum von 7 gegen diesen *Vibrio* immunisierten Meerschweinchen, welche den Autoren zur Verfügung standen, in demselben Grade, wie die Bakterien der *Cholera asiatica* abgetötet. — Aus diesem letzteren Verhalten, sowie aus der Thatsache, dass kein milzbrandempfindliches Tier ein Serum lieferte, das eine in gleicher Weise milzbrandfeindliche Wirkung gehabt hätte, als das der gegen Milzbrand sehr widerstandsfähigen Ratten, glauben Behring und Nissen schließen zu dürfen, dass zwischen der Immunität eines Tieres gegen eine Bakterienkrankheit und zwischen der bakterienfeindlichen Wirkung seines Serums sich gesetzmäßige Beziehungen nachweisen lassen. Doch glauben sie, dass die Stoffe, welche in den verschiedenen Serumarten im stande sind, die verschiedenen Bakterienarten abzutöten, unter sich ganz differenter Natur sind. Man dürfe also durchaus nicht nach der Ursache der bakterientötenden Wirkung des Blutes im Allgemeinen suchen, sondern es handelt sich hier sicher um verschiedenartige Stoffe und Ursachen.

1) Anm. Auch Lacatello (Rivista clinica, 1889, punt III; ref. in Baumgarten's Jahresbericht, Jahrg. V, 1889) fand, dass sich der Fränkel'sche *Diplococcus pneumoniae* — ebenso wie *Streptococcus pyogenes* — in Blutserum gebracht, welches er aus Blut gewann, das er an krupöser Pneumonie leidenden Personen mittels Aderlass entzog, nicht entwickelte.

Neuerdings sind wieder noch eine ganze Anzahl anderer Hypothesen aufgestellt, aber zum Teil schon wiederlegt werden. So spricht Hafkine¹⁾ — und in allerneuester Zeit kommt Christmas²⁾ wieder darauf zurück — die Vermutung aus, die Bakterientötung im Blut und Serum sei zum größten Teil eine bloße Konzentrationswirkung, welche durch den raschen Uebergang der eingepflichten Bakterien aus einem Medium geringerer in ein Medium höherer Dichtigkeit hervorgerufen werde. Jedoch wird diese Auffassung von Buchner³⁾ in sehr energischer Weise zurückgewiesen. — Schon früher hatte Behring die bakterientötende Eigenschaft des Rattenserums seiner großen Alkaleszenz zugeschrieben. Fodor suchte daher durch Alkalisierung des Organismus eine künstliche Immunisierung zu stande zu bringen. Jedoch wird eine therapeutische Wirkung derselben neuerdings von Behring⁴⁾ und Chor⁵⁾ bestritten.

Jedenfalls sind wir heutzutage über die Ursache der Bakterienfeindlichkeit des Blutes, mag sie nun auf einer oder auf mehreren Ursachen beruhen, noch fast völlig im Unklaren. Zum Teil dürfte man dieselbe wohl allerdings der Thätigkeit der Phagocyten zuschreiben. Sicherlich stehen auch die Eiweißkörper des Serums in einer gewissen Beziehung zu derselben. Es sprechen dafür die schon oben erwähnten Versuche Buchner's und vor allem die einiger neuer Autoren. So hat Hankin⁶⁾ eine bakterienvernichtende, alkalisch reagierende Eiweißart aus Rattenmilz und Rattenserum isoliert, die zu den Globulinen gehört. Ähnliche Versuche gelangen Ogata⁷⁾ und Tizzoni und Cattani⁸⁾. Hankin führt für diese „schützenden Eiweißkörper“ die Namen: Sozine und Phylaxine ein, je nachdem

1) W. M. Hafkine, Recherches sur l'adaptation au milieu chez les Infusoires et les bactéries. Annales de l'Institut Pasteur, IV. année, 1890, p. 363.

2) de Christmas, Études sur les substances microbicides. Annales de l'Institut Pasteur, Tom. 5, 1891, Nr. 8.

3) Buchner, Ursachen der Immunität etc. Hygien. Rundschau, Jahrg. I, Nr. 16; s. auch Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. X, 1891.

4) Behring, Ueber Desinfektion, Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden. Zeitschrift für Hygiene, 1890, S. 463.

5) Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenk., Bd. VII, Nr. 24.

6) Hankin, On the conflict between the organism and the microbe. Brit. Med. Journ., XII, 1890, Nr. 1541.

Derselbe, A Bacteria Killing Globulin. Proceed. of the Roy. Society of London, Vol. XLVIII, 1890.

Derselbe, Ueber den schützenden Eiweißkörper der Ratte. Centralblatt für Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. IX, 1891, S. 336.

Derselbe, Ueber die Nomenklatur der schützenden Eiweißkörper. Centralblatt für Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. X, 1891, Nr. 11 u. 12.

7) Ogata, Ueber die bakterienfeindliche Substanz des Blutes. Centralblatt für Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. IX, S. 599.

8) Tizzoni u. Cattani, Ueber die Eigenschaften des Tetanus-Antitoxins. Centralblatt f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. IX, S. 685.

dieselben schon im normalen Tiere vorkommen oder in Tieren, welche durch künstliche Mittel Immunität erworben haben. Hieran schließen sich auch die Versuche von Mya und Sanarelli¹⁾, welche beobachteten, dass — allerdings nicht konstant — eine durch Blutgifte hervorgerufene intravaskuläre Globulinzerstörung die Tiere weniger widerstandsfähig gegen Infektionskrankheiten oder nachträgliche Infektion mit virulenten pathogenen Mikroorganismen mache, resp. ihnen mehr oder weniger ihre natürliche Immunität nehme.

Vorläufig bleibt demnach also eine sichere und vollständige Beantwortung der Frage nach der bakterienvernichtenden Kraft im Blute noch der Zukunft vorbehalten. Bis jetzt ist es noch nicht einmal durch exakte Versuche bewiesen, dass auch dem im Tierkörper kreisenden Blute dieselben bakterienfeindlichen Eigenschaften zukommen, und dass nicht vielmehr dieselben sich, wie behauptet worden ist, erst nach oder beim Verlassen des Gefäßes in dem extravaskulären Blute ausbilden. So meint z. B. Lubarsch²⁾, dass dieselben jedenfalls weit geringer seien, als es die Versuche mit dem dem Tierkörper entnommenen Blute anzeigten. Zwar ist Lubarsch, wie Stern gezeigt hat, durchaus nicht berechtigt, dieses Resultat aus den von ihm angestellten Versuchen zu ziehen, jedoch haben die von anderen Autoren am lebenden, zirkulierenden Blute bisher angestellten Versuche noch durchaus keine befriedigenden Resultate gezeitigt. Buchner und Stern versuchten die Abtötungsvorgänge in einem abgebundenen Gefäßstücke zu untersuchen. Jedoch trat bei den Versuchen beider Forscher Gerinnung innerhalb des abgebundenen Gefäßstückes ein; und es ist deshalb denselben keine volle Beweiskraft beizulegen, da die Abtötung auch erst nach dem Vorgange der Gerinnung eingetreten sein kann. Ebenso wenig ist die Methode einwandfrei, welche Nissen anwandte, um die antibakterielle Eigenschaft auch im lebenden zirkulierenden Blute zu prüfen. Nissen impfte eine Anzahl Tiere mit konzentrierten Aufschwemmungen von Reinkulturen und entnahm dann einige Zeit nach der Injektion Blutproben von den injizierten Tieren zur Prüfung auf ihre bakterienfeindlichen Eigenschaften. Es ergab sich hierbei die Thatsache, dass durch diese Einführung sehr großer Mengen von Bakterien in die Blutbahn eine entschiedene Abschwächung der bakterienvernichtenden Kraft des Blutes herbeigeführt wird. Aber „diese Experimente beweisen doch nur, wie Stern hervorhebt, „dass das Blut durch die massenhafte Bakterieninjektion eine derartige Veränderung erfahren hat, dass es nunmehr nach dem Defibrinieren weniger energisch Bakterien abtötete. Ob dies aber deshalb

1) Mya u. Sanarelli, Ueber hochgradige Hämatolyse als begünstigende Ursache für Infektionskrankheiten. Fortschr. d. Med., Bd. IX, Nr. 22.

2) Lubarsch, Ueber die bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes und ihre Beziehungen zur Immunität. Centralblatt f. Bakteriologie, Bd. VI, 1889, S. 481 u. 529.

der Fall war, weil im lebenden Blute schon sehr viele Bakterien abgetötet worden waren, ist durch jene Versuche nicht entschieden“. — Interessant ist noch die von Nissen bei diesen Versuche beobachtete Thatsache, dass fast bei allen nach der Bakterieninjektion entnommenen Blutproben eine mehr oder weniger bedeutende Verlangsamung der Gerinnung eintrat. — Enderlen¹⁾ untersuchte ebenfalls die bakterienvernichtende Kraft des zirkulierenden Blutes. Er injizierte einem Hunde 2 ccm einer Typhuskultur in die Jugularis und prüfte hierauf das Karotidenblut auf seinen Gehalt an Bakterien. Er fand hierbei durch den Einfluss des zirkulierenden Blutes die Zahl der Bakterien verringert. Jedoch ist diese Versuchsanordnung derartig, dass man diesem Resultate keine Bedeutung beilegen kann, zumal wir schon seit langer Zeit wissen, dass in den Kreislauf gelangte Bakterien binnen kurzer Zeit wieder daraus verschwinden. — Es sind also die Resultate der bis jetzt angestellten Versuche mit zirkulierendem Blute noch vollkommen ungenügend, und der Schluss, welchen Buchner neuerdings erst wieder daraus gezogen hat, dass dem zirkulierenden Blute dieselbe abtötende Kraft, wie dem extravaskulären zukomme, ist deshalb durchaus nicht berechtigt. Die gleichfalls dagegen angeführten Versuche seiner Schüler, der Herren Ibener und Roeder, welche fanden, dass Keime, die nicht direkt, sondern in Wattepackchen der Wirkung von Blutserum ausgesetzt werden, weniger abgetötet wurden, als die frei suspendierten, erklärt Buchner auf folgende Weise: Durch die infolge der Versuchsanordnung bedingte ungleiche Verteilung der Bakterien könne der Fall eintreten, dass eine Anzahl derselben irgendwo mit weniger Serum zusammenkäme, als zu ihrer Abtötung nötig wäre. Diese Bakterien würden infolge dessen auswachsen können und sich an dieser Stelle ein Infektionsherd bilden. Ganz ähnlich müssten die Verhältnisse im Kapillarnetze des Körpers sein. Auf diese Weise ließe sich auch sehr leicht die von Lubarsch hervorgehobene Thatsache erklären, dass „extravaskuläres Kaninchenblut weit mehr Anthraxbacillen zu vernichten vermag, als andererseits zur Tötung des Tieres bei Injektion in den Kreislauf erfordert werden“.

Auch für die Annahme, dass in dieser bakterientötenden Kraft des Blutes ein Grund für die Immunität mancher Tiere gegen gewisse Krankheiten liege, sind uns bis jetzt die Forscher den Beweis schuldig geblieben. Denn wenn auch die Versuche von Behring und Nissen mit Milzbrandbacillen und dem *Vibrio Metschnikovi* einen solchen Zusammenhang vermuten lassen, so haben doch sehr zahlreiche Versuche anderer Autoren, die in diesem Sinne angestellt wurden, so zweifelhafte und zum Teil negative Resultate geliefert, dass man auch diese Frage vorläufig noch als völlig unentschieden bezeichnen muss.

1) E. Enderlen, Versuche über die bakterienfeindliche Wirkung normalen und pathologischen Blutes. Münchener med. Wochenschr., 1891, Nr. 13, S. 235.

Es sind im Vorstehenden nur die Versuche über das Verhalten des normalen Blutes, d. h. des Blutes normaler, nicht gegen gewisse Krankheiten immunisierter Tiere besprochen worden. Letzteres, sowie die Wirkung des Blutes von Natur immuner Tiere gegen gewisse pathogene Keime ist gleichfalls der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Jedoch ist auf diese ebensowenig, wie auf die zahlreichen Arbeiten über Immunität näher eingegangen worden, da sie außerhalb des Rahmens des vorliegenden Referates liegen. —

Den Versuchen mit zellenfreiem Blutserum stehen die Versuche sehr nahe, welche eine Anzahl Autoren mit verschiedenen Ex- und Transsudatflüssigkeiten anstellten. Schon Nuttall operierte mit Humor aqueus und Liquor pericardii vom Kaninchen, sowie mit einem sehr zellenarmen pleuritischen Exsudat vom Menschen. Eine größere Anzahl von pleuritischen und peritonealen Transsudaten und pleuritischen Exsudaten, sowie je einmal Hydrocelenflüssigkeit und den Inhalt einer Brandblase prüfte Stern auf ihre bakterienfeindlichen Eigenschaften, ebenso Mitchell Prudden¹⁾ Ascites- und Hydrocelenflüssigkeit. Alle diese Flüssigkeiten zeigten dieselbe bakterienfeindliche Eigenschaft, wie Blut und Serum, und zwar in ungefähr derselben Intensität. Jedoch lassen sich, wie besonders aus den zahlreichen Versuchen von Stern hervorgeht, sehr wohl bestimmte, wenn auch nur sehr geringe Unterschiede in der Fähigkeit dieser verschiedenen Körperflüssigkeiten, Bakterien abzutöten, erkennen. Es ist offenbar das pleuritische Transsudat (Versuch 4) in seiner Wirkung auf Typhusbacillen schwächer, als die pleuritischen Exsudate (Versuch 12 u. 17) und auch, wenn auch nicht in so bedeutendem Grade, schwächer als das peritoneale Transsudat (Versuch 7). Da wir nun in diesen Trans- und Exsudaten Flüssigkeiten von verschiedenem Eiweißgehalt besitzen²⁾, so dürfte die Vermutung gerechtfertigt erscheinen, dass wenn die Eiweißkörper in diesen Körperflüssigkeiten irgend welche Rolle bei der Abtötung der Bacillen spielen, sich bei in größerer Anzahl vorgenommenen Versuchen vielleicht irgend eine Beziehung ergeben möchte zwischen der Menge der vorhandenen Eiweißkörper und der Fähigkeit der einzelnen Flüssigkeiten, Bakterien abzutöten. Aus den zwar ziemlich zahlreichen Versuchen von Stern lassen sich aus dem Grunde keine diesbezüglichen Schlüsse herleiten, weil hierzu eine annähernd gleich große Bakterienaussaat bei den verschiedenen Versuchen notwendig ist, was bei den Stern'schen Versuchen durchaus nicht der Fall ist.

In jüngster Zeit sind auch Versuche über die Wachstumsverhältnisse von *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Bacillus anthracis*, *Streptococcus pyogenes* und *Str. Erysipelatos* im keimfreien Eiter von Bonome

1) Medical Record 1890; ref. in der Deutschen Medizinalzeitung, 1890, Nr. 25.

2) Anm. Nach Reuss beträgt der Albumingehalt von Transsudaten der Pleura 22,5; des Perikardium 18,3; des Peritoneum 11,5; des Unterhautgewebes 5,8; der Gehirn- und Rückenmarkshöhle 1,4 pro Mille.

und besonders von Eichel¹⁾ angestellt worden. Und zwar gingen die Staphylokokken und Milzbrandbacillen zu Grunde, während die Streptokokken in dem Eiter einen günstigen Nährboden fanden.

Dass das Körpereiweiß eine bakterienvernichtende Eigenschaft besitzt, ist auch durch die Versuche von Lehmann²⁾ und Wurtz³⁾ bewiesen, welche fanden, dass frisches Hühnereiweiß Typhus- und Milzbrandbacillen, nach Wurtz auch Cholera-bacillen, ferner die Bacillen der Hühnereholera und des grünen Eiters, den *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus pyogenes aureus* in kurzer Zeit abtöten. Im Gegensatz hierzu ist der Dotter des Hühnereies, wie Lehmann konstatierte, ein ausgezeichneter Nährboden für Bakterien.

Da auch die Milch eine eiweißreiche Flüssigkeit darstellt, so lassen sich auch die Beobachtungen Fokker's⁴⁾ leicht erklären, dessen Versuche eine desinfizierende Wirkung der frischen Milch ergaben. Fokker beobachtete zunächst, dass sterilisierte Milch mit kleinsten Mengen reingezüchteter Milchsäurebacillen infiziert schneller gerinne, als mit derselben Menge geimpfte frische Milch. Er glaubte hieraus auf das Vorhandensein desinfizierender Substanzen in der Milch schließen zu können. Plattenkulturversuche, welche er hierauf anstellte, ergaben, dass die Zahl der aus geimpfter Milch wachsenden Kolonien anfänglich abnimmt. Diese Erscheinung konnte durch kurzdauernde Erhitzung der Milch nicht aufgehoben werden, hingegen sicher durch anhaltendes Erhitzen, wie es beim Pasteurisieren angewandt wird. Diese Resultate scheinen allerdings für eine abtötende Wirkung der frischen Milch, wenigstens den geprüften Milchsäurebacillen gegenüber zu sprechen. — Das Verhalten der Cholera-bacillen in der Milch wurde von Kitasato⁵⁾ untersucht. Derselbe fand, dass die Lebensdauer der Cholera-bacillen, mit denen er die Milch geimpft hatte, von der Reaktion derselben abhing. Je schneller die Milch sauer wird, um so schneller gehen die hineingebrachten Cholera-keime zu Grunde. Wurde durch Sodazusatz das Sauerwerden der Milch verlangsamt, so hielten sich zugesetzte Cholera-bacillen bei 36° C noch bis 55 Stunden nach der Impfung am Leben. Versuche mit sterilisierter Milch führten zu demselben Resultate. Denn, wie auch später von Lazarus⁶⁾ außer für die Cholera-bacillen noch für den

1) Virchow's Archiv, Bd. CXXI, Heft 1.

2) Ueber die pilztötende Wirkung des frischen Harns des gesunden Menschen. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. VII, 1890, Nr. 15. — (Anhang).

3) De l'action bactéricide du blanc d'oeuf. La Semaine médicale, 1890, Nr. 3, p. 21.

4) Ueber die bakterienvernichtenden Eigenschaften der Milch. Fortschr. der Medizin, 1890, Nr. 1.

5) Das Verhalten der Cholera-bacillen in der Milch. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. V, S. 491.

6) Die Wirkungsweise der gebräuchlichen Mittel zur Konservierung der Milch. Inaug.-Dissertation. Breslau 1890.

Bacillus Neapolitanus (Emmerich), die Finkler'- und Prior'schen und die Typhusbacillen nachgewiesen wurde, bewirken diese Arten, sterilisierter Milch zugesetzt, nach einiger Zeit besonders bei günstigen Temperaturbedingungen (30—35° C) eine lebhaft saure Reaktion und bringen unter Umständen auch Gerinnung der Milch zu stande. Im Uebrigen fand Lazarns, dass die angeführten pathogenen Arten, sowie der gleichfalls untersuchte Ribbert'sche *Bacillus* der Darmdiphtherie des Kaninchen ebenso, wie die gewöhnlichen Saprophyten der Milch in sterilisierter Milch gut fort kamen. Anders war das Verhalten der Cholera- und Typhusbacillen in roher, nicht sterilisierter Milch. Diese beiden pathogenen Arten wurden regelmäßig nach längerer oder kürzerer Zeit, je nach der Größe der Aussaat, durch die viel schneller wachsenden Saprophyten überwuchert, in ihrer Entwicklung gehemmt und schließlich abgetötet, wenn auch bei sehr starker Aussaat anfangs eine allerdings nur sehr geringe Vermehrung auch der pathogenen Keime zu konstatieren war. — Ganz ähnliche Befunde über das Verhalten der Cholera-bacillen in der Milch erhielt neuerdings Cunningham¹⁾. Derselbe fand, dass in verunreinigter und daher leicht sauer werdender Milch die Cholera-bacillen zu Grunde gingen, in gekochter Milch sich dagegen zuerst vermehrten und erst allmählich durch Ueberwucherung des beim Kochen nicht mit abgetöteten *Bacillus subtilis* abstarben. In sterilisierter Milch konnten sie sich unbeschränkt vermehren.

Ueber das Vorhandensein und das eventuelle Fortkommen pathogener Mikroorganismen in der Milch innerhalb des Organismus, so lange sie sich noch in der Milchdrüse befindet, ist bis jetzt nur sehr wenig bekannt. Dass Tuberkelbacillen, deren Verhalten hierbei natürlich in erster Reihe in Betracht kommt, sich auch in der Milch perlsüchtiger Rinder nachweisen lassen, ist schon öfters konstatiert worden. Jedoch ist hierbei die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass die Bacillen erst nach dem Melken durch Verunreinigungen mit Kotpartikelchen oder mit Sekret aus dem Maule des tuberkulösen Rindes in die Milch hineingelangt sind. Versuche von Ernst²⁾, bei welchen das Melken mit der größten Sorgfalt vorgenommen wurde, um ein accidentelles Hineingelangen von Bacillen zu verhindern, ergaben, dass sich in der Milch tuberkulöser Kühe, auch ohne dass tuberkulöse Veränderungen am Euter weder makroskopisch noch mikroskopisch nachzuweisen waren, Tuberkelbacillen vorfanden. Es scheinen also danach die Tuberkelbacillen schon in der noch im Euter befindlichen Milch vorhanden zu sein. Ueber die Frage, wie sie dort hineingelangen können, steht die Entscheidung noch offen. Schmidt-Mühl-

1) Die Milch als Nährmedium für Cholera-kommabacillen. Archiv f. Hygiene, Bd. XII, Heft 2.

2) How far may a cow be tuberculous, before her milk becomes dangerous as an article of food. The amer. Journal of the med. sciences, 1889, Nov.

heim¹⁾ nimmt zwar an, die im Kote perlstüchtiger Kühe befindlichen Tuberkelbacillen gelangten beim Liegen der Kühe mit dem Euter in Berührung und könnten durch den nur 0,5 cm langen Zitzenkanal in das Innere des Euters eindringen und die Infektion der Milch bewirken; jedoch ist, wie Jahne bei Besprechung dieser Arbeit hervorhebt, nicht einzusehen, auf welche Weise die Tuberkelbacillen bei jedem Mangel einer Eigenbewegung durch den Zitzenkanal in die Milchzyste einzudringen vermögen. —

Ferner ist von Körperflüssigkeiten noch der Harn auf sein Verhalten gegen Mikroorganismen geprüft worden. Lehmann²⁾ impfte Proben frisch gelassenen Harnes vom gesunden Menschen mit Milzbrand-, Cholera- und Typhusbacillen und hielt sie dann bei 30° C im Brutschrank. Platten, die er hiervon sofort und 1 bis 2, sowie 24 Stunden nach der Impfung goss, zeigten deutlich eine abtötende Wirkung des Harns den Milzbrand- und Cholerabacillen gegenüber, während sich der Urin in seiner Wirkung auf Typhusbacillen verschieden verhielt. Neutralisieren und Sterilisieren nahm dem Harn die desinfizierende Wirkung, welche Lehmann in der Acidität des Harnes begründet glaubt. Denn auch beim Sterilisieren nimmt letztere durch Bildung von kohlensaurem Ammoniak auf Kosten von Harnstoff ab. — Zu genau denselben Resultaten kam Richter³⁾, welcher das Verhalten des Urins gegen dieselben Bakterienarten untersuchte. Auch er hält die saure Reaktion des Harnes für die Ursache seiner bakterientötenden Kraft. —

Dies sind im Wesentlichen die bis jetzt erschienenen Arbeiten, welche sich mit dieser interessanten Frage des Verhaltens der Mikroorganismen den Körperflüssigkeiten gegenüber beschäftigen. Doch es werden gegenwärtig in diesem Sinne von den verschiedensten Seiten Versuche angestellt, und fast jede Woche bringt uns Veröffentlichungen teils alter, teils neuer Beobachtungen hierüber, so dass man wohl annehmen darf, auch die bis jetzt noch dunklen Punkte dieser Frage werden in kürzester Zeit ihre Lösung finden.

Breslau im Januar 1892.

Neurologische Untersuchungen.

K. Schaffer, Vergleichend - anatomische Untersuchungen über Rückenmarksfaserung. Archiv für mikroskopische Anatomie. Bd. 38.

Sowohl im Rückenmark der Blindschleiche (*Anguis fragilis*), wie in dem der Ringelnatter (*Tropidonotus natrix*) fanden sich Fasern,

1) Ueber den Nachweis und das Verhalten von Tuberkelkeimen in der Kuhmilch. Archiv für animal. Nahrungsmittelk., 1889, Jahrg. V, Nr. 1 u. 3.

2) Centralblatt f. Bakteriöl., 1890, Bd. VII, Nr. 15.

3) Studien über die pilztötende Wirkung des frischen Harnes. Archiv f. Hygiene, Bd. XII, Heft 1.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Biologisches Zentralblatt](#)

Jahr/Year: 1892

Band/Volume: [12](#)

Autor(en)/Author(s): Kionka Heinrich Gottlieb Julius

Artikel/Article: [Ueber das Verhalten der Körperflüssigkeiten gegen pathogene Mikroorganismen 339-367](#)