

Ein Beitrag zur Frage nach dem Entstehungsorte der bactericiden Substanzen des Blutes.

Von R. F. Fuchs.

(Aus dem hygienischen Institut der deutschen Universität Prag.
Vorstand Prof. Dr. F. Hueppe.)

Wenn wir uns die Frage nach dem Ursprungsorte der bactericiden Stoffe des Blutes vorlegen, so denken wir immer zuerst an jene Organe als Bereitungsstätten dieser Stoffe, welche mit der Blutbildung in engsten Zusammenhang gebracht worden sind, an die Milz und das Knochenmark; allenfalls könnten noch die Lymphknoten in Frage kommen, da sie in enger Beziehung zur Bildung der Leukocyten respective Lymphocyten stehen. Andererseits gibt es aber eine Reihe drüsiger oder wenigstens zum Theil drüsiger Organe, welche häufig unter der nicht immer ganz correcten Bezeichnung „Drüsen mit innerer Secretion“ zusammengefaßt werden. Diese Organe sollen in einer bisher noch nicht näher gekannten Weise die Zusammensetzung des Blutes beeinflussen, weshalb es sich empfehlen würde, diese mit Gad metakerastische Organe zu benennen und die Bezeichnung „innere Secretion“ nur jenen Vorgängen beizulegen, welche ein strictes Analogon zur Glykogenabsonderung durch die Leber darstellen, für welchen Proceß Claude Bernard zuerst die Bezeichnung „innere Secretion“ angewendet hat. Mit den blutbildenden und metakerastischen Organen sind aber die eventuellen Entstehungsorte der bactericiden Substanzen keineswegs erschöpft, wir müssen auch noch Drüsen von einigermaßen gut bekannter Function, wie z. B. die Leber und Niere, in den Kreis unserer Untersuchungen mit einbeziehen.

Zur Lösung der eingangs aufgeworfenen Frage untersuchten wir zunächst die bactericide Wirksamkeit einzelner

Organextracte. Wir gingen darauf aus, die Frage zu entscheiden, in welchen Organen bactericide Stoffe entweder fertig oder in Gestalt solcher Vorstufen vorhanden sind, daß sie daraus leicht abgespalten werden können. Selbstverständlich konnten wir nur diejenigen bactericiden Substanzen durch Extraction gewinnen, die im angewandten Extractionsmittel löslich sind. Die steril aus dem Körper entnommenen Organe wurden mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben, ohne daß zur Verreibung irgend welche Zusätze, Glassplitter u. ä. hinzugefügt wurden, da Schattenfroh gezeigt hat, daß ein derartiger Zusatz eine Fehlerquelle in sich birgt. Um durch den wechselnden Blutgehalt der verschiedenen Organe nicht eine uncontrolierbare Fehlerquelle einzuschalten, wurde das Thier möglichst entblutet und dann von der Carotis aus mit 5—10 l steriler physiologischer Kochsalzlösung durchgespült. Diese Durchströmung wird dann erst abgebrochen, wenn das aus dem rechten Vorhof abströmende Washwasser keine merkliche Röthung mehr zeigt. Die mehrfach vorgenommene mikroskopische Untersuchung des Washwassers zeigte im Anfang der Durchströmung einen sehr reichen Gehalt an verschiedenartigen Leukocyten; später sinkt deren Menge bedeutend ab, so daß wir annehmen dürfen, daß der größte Theil der Leukocyten auf diese Weise aus dem Körper entfernt wird. Ein Leukocytengehalt der zur Extractbereitung verwendeten Organe würde insofern eine bedenkliche Fehlerquelle darstellen, als alle bactericiden Wirkungen der Extracte auf die Leukocyten zurückgeführt werden könnten.

Durch die Ausspülung gelingt es, das Blut und die Leukocyten bis auf kleine Mengen aus den steril gehaltenen Organen zu entfernen, also eine Fehlerquelle auszuschalten oder wesentlich herabzusetzen. Andererseits bedingt aber diese Ausspülung selbst eine neue Fehlerquelle, da wir vielleicht vorhandene bactericide Stoffe aus dem Organismus mit herauschwemmen können. Wir könnten dann in unseren Extracten nur noch einen unbekannt Rest der früher vorhandenen bactericiden Stoffe gewinnen.

In Parenthesi möchten wir noch hinzufügen, daß durch das Auswaschen gewiß sehr viele Zellen der Organe infolge osmotischer Vorgänge in nicht belangloser Weise verändert werden

müssen, da es eine für alle Zellen des Thierkörpers isotonische Lösung nicht gibt. Daraus resultiren Absterbeprocesses der Zellen, deren in Kochsalzlösung übergehende Stoffwechselproducte in den Extracten enthalten sein müssen. Es ist aber durchaus nicht ausgemacht, daß diese in absterbenden Zellen sich bildenden Stoffe im normalen Organ immer vorhanden sind. Also wieder eine neue Complication.

Da wir aber in erster Linie die Frage beantworten wollten, in welchen Organen bactericide Substanzen als solche zu finden sind, so mußte alles Blut aus den Organen nach Möglichkeit entfernt werden, wozu die Ausblutung und nachfolgende Durchspülung des Körpers noch die beste und am leichtesten durchzuführende Methode war.

Eine neue Schwierigkeit bietet die Menge der zur Verreibung verwendeten Zusatzflüssigkeit. Da wir annehmen müssen, daß die Wirksamkeit der bactericiden Substanzen mit dem Verdünnungsgrade abnimmt, so wäre es namentlich bei einer vergleichenden Untersuchung der Organextracte nöthig, möglichst gleiche Concentrationen der Extracte herzustellen. So leicht es auf den ersten Blick erscheinen könnte, dieser Forderung zu entsprechen, so ist es doch ganz unmöglich, da wir den Gehalt eines Organes an specifischen Organzellen ebensowenig feststellen können wie die Mengen der vorhandenen extractionsfähigen Substanzen, auf welche es gerade ankäme. Somit kennen wir den Verdünnungsgrad einer im Extracte vorhandenen bactericiden Substanz nicht, was keineswegs gleichgültig sein kann.

Wenn wir die Organe extrahiren, liegt es nicht in unserer Macht, nur die bactericiden Stoffe in das Extract übergehen zu lassen. Denn um ein Extractionsverfahren nach dieser Richtung leiten zu können, müßte uns vor allem die chemische Natur der betreffenden Körper bekannt sein. In Wirklichkeit können wir uns darüber kaum mehr als phantasievoll Vorstellungen machen, wie sie von einigen hervorragenden Autoren auf diesem Gebiete geäußert worden sind. Bei allen Extractionsversuchen muß eine gleichfalls unbekannt Menge von Nährsubstanzen (Eiweißkörper, Salze) in die Extracte übergehen, so daß eine bactericide Kraft der Extracte nur die Differenz der vorhandenen bactericiden und nährenden Kräfte der Extracte zum Ausdruck bringt. Zudem hat uns die Erfahrung gelehrt, daß sich selbst

nach stundenlangem Centrifugiren der Organbreie keine absolut zellfreie Flüssigkeit gewinnen ließ, da kleinere Zelltrümmer suspendirt blieben. Eine Abtrennung sämtlicher zelligen Elemente aus den Extracten vermittels Filtriren durch Berkefeldfilter war aus technischen Gründen nicht gut möglich, zudem wären ja auch dadurch die gelösten Nährsubstanzen nicht entfernt worden.

Als Extractionsmittel wählten wir die physiologische Kochsalzlösung als die indifferenteste. Freilich können wir nicht wissen, ob die bactericiden Stoffe sämtlich darin löslich sind, da nicht einmal feststeht, ob die fraglichen Substanzen alle zu einer chemischen Gruppe gehören. Alkohol und andere nicht indifferente Extractionsmittel anzuwenden war nicht rathsam. Denn einmal könnten derartige Flüssigkeiten die bactericiden Stoffe unwirksam machen, andererseits könnten aber durch chemische Einwirkung der Extractionsmittel neue wirksame Stoffe gebildet werden, welche in normalen Organen nicht vorhanden sind.

Alle bisherigen Einwände gegen die geübte Methode zeigten, daß die ursprünglich in einem Organ vorhanden gewesene Menge bactericider Stoffe im Extract verringert worden sein kann oder muß, ohne daß durch das Extractionsverfahren Anlaß zur Bildung ursprünglich nicht vorhandener bactericider Substanzen gegeben worden wäre.

In einer Versuchsreihe stellten wir die Extracte so her, daß wir die mit der Extractionsflüssigkeit verriebenen Organe sogleich centrifugirten. In den erhaltenen Extracten sind dann nur die leicht löslichen bactericiden Stoffe anzutreffen. Um aber auch eine länger andauernde Auslaugung der Organe zu ermöglichen, wobei auch die langsamer in Lösung gehenden Stoffe in das Extractionsmittel übergehen könnten, ließen wir die Organbreie 24^h in der Kälte und im Dunklen stehen und centrifugirten erst dann. Werden auch in der Kälte die postmortalen Stoffwechselforgänge nicht ganz sistirt, so ist doch die Neubildung bactericider Substanzen durch diese Prozesse nicht sehr wahrscheinlich. Andererseits dürfen wir nach dem Verhalten der bactericiden Kräfte des Bluteserums vielleicht schließen, daß etwa vorhandene bactericide Stoffe durch das 24stündige Stehen an Wirksamkeit einbüßen. Die Extraction bei Körpertemperatur im Brutschrank begünstigt unzweifelhaft die

postmortalen Umsetzungen dermaßen, daß wir von der bactericiden Fähigkeit eines auf diese Weise gewonnenen Organextractes unmöglich entscheiden können, ob die wirksame Substanz schon im frisch entnommenen Organ vorhanden war oder sich erst nachträglich gebildet hat. Zudem gelingt es auch nicht, die Sterilität der Extracte zu wahren.

Schließlich versuchten wir zur Extractgewinnung auch das Buchner'sche Preßverfahren, indem wir den Preßsaft der Organbreie noch centrifugirten. Aber auch dieses Verfahren ist kein streng eindeutiges, da die Absterbeprocesses der Zellen und eventuelle Reizwirkungen auf die absterbenden Organzellen nicht ausgeschaltet sind, somit wiederum unbekannte Ursachen für die Entstehung bactericider Stoffe wirksam sein könnten. Wir können also auch bei diesem Verfahren nicht mit Bestimmtheit angeben, ob ein so bereitetes bactericid wirkendes Organextract nur jene bactericiden Stoffe enthält, welche als solche fertig gebildet in den Organen vorhanden waren.

Es war aus den bislang erörterten Gründen wünschenswerth, noch einen anderen Weg zur Lösung der in Rede stehenden Frage zu betreten. Wir gingen dabei von der nachstehenden Erwägung aus: Werden in irgend einem der untersuchten Organe die bactericiden Stoffe in erheblicher Menge producirt, dann müssen sich auch Differenzen in der bacterienabtödtenden Wirkung des zu- und des abströmenden Blutes erkennen lassen. Wir untersuchten deshalb das in ein Organ einströmende und das aus ihm abfließende Blut, respective deren Sera auf bactericide Kräfte. So erfolgverheißend dieses Verfahren auch an sich schien, weil wir es mit reineren, eindeutigen Versuchsbedingungen zu thun haben, so scheiterte eine erfolgreiche Durchführung vor allem an den Mängeln der üblichen Plattenversuche, welche nur gröbere Differenzen der Bactericidie mit Sicherheit zur Darstellung bringt. Unsere Versuche waren trotz der sorgsamsten Handhabung der Plattenmethode erfolglos, weil der Gehalt an bactericiden Stoffen des einem Organ zu- und des von ihm abströmenden Blutes keine so großen Unterschiede aufweisen kann, daß sie auf dem üblichen Wege sicher nachgewiesen werden könnten. Bei genauer Würdigung der im Thierkörper gegebenen Verhältnisse war das Resultat dieser Versuche schon a priori vorauszusagen. Selbst dann,

wenn die gesuchten Substanzen in irgend einem der untersuchten Organe gebildet werden sollten, so werden in der Zeiteinheit nur geringe Mengen an das Blut abgegeben, welche sich dem von uns geübten Nachweise entziehen. Da die Production der gesuchten Körper unausgesetzt stattfinden dürfte, so wird das Blutserum auch dann einen hohen Gehalt an bactericiden Substanzen erreichen können, wenn die in der Zeiteinheit gelieferte Menge verschwindend klein ist.

Nach diesen Auseinandersetzungen soll eine Auswahl der Versuchsprotokolle mitgetheilt werden. Ich bemerke dazu nur noch, daß mir leider von den vollständig gleichlautenden Versuchsprotokollen über die Wirkung der Blutsera drei Doppelversuche, und zwar gerade die vollständigen, verloren gegangen sind, welche außer den im mitgetheilten Falle untersuchten Organen auch noch die Nieren und Nebennieren enthielten. Da sich aber alle Versuche in der gleichen (negativen) Richtung bewegen, so genügt die Mittheilung des einen Falles.

Versuch*) am 15. Decbr. 1899. Hund.

Entblutet aus der Carotis, Organe zerrieben mit 0,9% Kochsalzlösung. Organbreie über Nacht gefroren, am nächsten Tage wieder aufgetaut und bei 250 Atmosphären ausgepreßt. Die breiigen Preßmassen centrifugirt und je 1 ccm der abcentrifugirten wenig trüben Organextracte zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 4 $\frac{1}{2}$ h.
1. Leber	280	2030
2. Leber	304	2280
3. Leber, $\frac{1}{2}$ h auf 54° C. erhitzt .	336	4160
4. Milz	288	2180
5. Milz	408	2900
6. Milz, $\frac{1}{2}$ h auf 54° C. erhitzt .	376	6300
7. Serum + Leber	296	2060
8. Serum + Leber	312	1912
9. Serum + Leber, $\frac{1}{2}$ h auf 54° C. erh.	472	5900

*) Es wurde bei allen Versuchen mit Anthraxesaaten eine verdünnte Aufschwemmung einer 12—14stündigen Bouilloncultur verwendet, bei den anderen solche Aufschwemmungen von gleichaltrigen Agarculturen. Nach Möglichkeit wurden von allen untersuchten Proben 2 Agarplatten gegossen, welche nach 24stündigem Stehen im Brutschrank gezählt wurden. Die Zahlen geben die Zahl der Colonien auf einer Platte an.

B. Einsaat Cholera.

Organextract	sofort	nach 4 ¹ / ₂ h
10. Leber	2560	524
11. Leber, 1/2 ^h auf 54° C. erhitzt . . .	1920	1240
12. Milz	2100	2
13. Milz, 1/2 ^h auf 54° C. erhitzt	2400	2180
14. Serum + Leber	2050	2088
15. Serum + Leber, 1/2 ^h auf 54° C. erhitzt .	2380	9300

Versuch am 30. Decbr. 1899. Hund.

Entblutet aus der Carotis, mit 8¹ 0,9 % NaCl-Lösung durchgespült. Die Organe mit Kochsalz-Peptonlösung verrieben, 48^h extrahirt in der Kälte, sodann centrifugirt und von dem leicht getrübbten Organextract 1 ccm zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 3 ¹ / ₂ h	nach 7 h
1. Milz	20	36	127
2. Leber	46	54	400

B. Einsaat Cholera.

3. Milz	400	200	100
4. Leber	668	300	250

Versuch am 19. Jan. 1900. Hund.

Entblutet aus der Carotis, durchgespült mit 8¹ 0,9 % NaCl-Lösung. Organe mit Kochsalzlösung verrieben, dann centrifugirt und je 1 ccm Organextract zur Einsaat verwendet. Ein Theil des Organbreies wird bei 300 Atmosphären ausgepreßt und dann centrifugirt.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 3 ^h	nach 7 h
1. Leber	89	592	8960
2. Leber-Preßsaft	57	60	376
3. Milz	72	50	504

B. Einsaat Cholera.

4. Leber	8864	2000	∞
5. Leber-Preßsaft	1652	4664	∞
6. Milz	1496	4800	∞

Versuch am 30. Jan. 1900. Junger Hund.

Ausgeblutet aus der Carotis, mit 7^l physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, Organe mit Pepton-Kochsalzlösung zerrieben, 2¹/₂^h stehen gelassen, dann centrifugirt und je 1 ccm des centrifugirten Organextractes zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 2 ^h	nach 5 ^h
1. Nebenniere . .	8	0	0
2. Niere	18	37	304
3. Milz	31	30	90
4. Leber	35	63	368
5. Spülfüssigkeit .	20	35	368

B. Einsaat Pyocyaneus.

6. Nebenniere . .	1040	320	880
7. Niere	1200	1850	5460
8. Milz	1520	1144	3804
9. Leber	1360	1392	6400
10. Spülfüssigkeit .	1382	2160	6720

Versuch am 18. Febr. 1900. Junger Hund.

Entblutet, mit 8^l 0,8% NaCl-Lösung durchgespült. Organe mit je 10 ccm 0,8% NaCl-Lösung zerrieben, Organbreie bei 300 Atmosphären ausgepreßt, Preßsaft centrifugirt und je 1 ccm des Organextractes zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 2 ¹ / ₂ ^h	nach 5 ^h
1. Leber	122	117	528
2. Leber	—	82	336
3. Niere	95	125	408
4. Niere	—	163	292
5. Nebenniere . .	115	177	184
6. Nebenniere . .	—	136	149
7. Gehirn	98	272	2928
8. Gehirn	—	336	1920
9. Milz	132	296	1328
10. Milz	—	264	1440
11. Muskel	92	272	3200
12. Muskel	—	208	2480

B. Einsaat Cholera.

Organextract	sofort	nach 2 $\frac{1}{2}$ h	nach 5 h
13. Leber	968	1232	2033
14. Leber	—	2208	1350
15. Niere	1316	1392	784
16. Niere	—	1120	1424
17. Nebenniere . .	1200	1184	1824
18. Nebenniere . .	—	1040	960
19. Gehirn	1296	1322	2850
20. Gehirn	—	1872	5000
21. Milz	1344	1104	5326
22. Milz	—	1408	2164
23. Muskel	880	616	720
24. Muskel	—	724	1072

Versuch am 7. März 1900. Grosser Hund.

Ausgeblutet. Durchgespült mit 8^l 0,8% NaCl-Lösung; Auswaschung des Blutes aus den Organen nicht ganz vollständig. Die Organe werden unter Zusatz von physiologischer NaCl-Lösung zerrieben. Zur Leber werden 30 ccm, zur Niere und zum Hirn je 20, zu den übrigen Organen je 5 ccm Flüssigkeit zugesetzt. Dann wird centrifugirt und vom abcentrifugirten Organextract je 1 ccm zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 2 h	nach 5 h
1. Knochenmark . .	25	114	1280
2. Knochenmark . .	—	92	1424
3. Nebenniere, trüb .	49	83	1048
4. Nebenniere . . .	—	117	1120
5. Niere	31	81	242
6. Niere	—	76	272
7. Gehirn	29	100	1552
8. Gehirn	—	168	1640
9. Leber	18	109	216
10. Leber	—	97	240
11. Milz	29	144	672
12. Milz	—	131	584

B. Einsaat Bacterium coli.

Organextract	sofort	nach 2 ^h	nach 5 ^h
13. Knochenmark .	888	480	} 20-30000
14. Knochenmark .	—	360	
15. Nebenniere . .	640	984	
16. Nebenniere . .	—	1376	
17. Niere	656	240	
18. Niere	—	200	
19. Gehirn	632	960	
20. Gehirn	—	1268	
21. Leber	1280	608	
22. Leber	—	816	
23. Milz	592	704	}
24. Milz	—	608	
	sofort	nach 3 ^h	nach 7 ^h
25. Blutserum . .	1280	208	3

Versuch am 28. Decbr. 1899. Kaninchen.

Entblutet aus der Carotis, dann von der Aorta descendens thoracica aus mit 6^{1/2} 0,9% NaCl-Lösung durchgespült. Die Organe mit Kochsalz-Peptonlösung verrieben, 24^h in der Kälte stehen gelassen; dann centrifugirt und von der leicht getrübbten abcentrifugirten Flüssigkeit (Organextract) je 1 cem zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 3 ^h	nach 7 ^h
1. Milz	250	2200	4800
2. Knochenmark (Tibia, Femur)	572	4300	10000
3. Leber	180	400	1000

B. Einsaat Cholera.

4. Milz	450	fehlt	2400
5. Knochenmark .	220	215	1350
6. Leber	236	fehlt	500

Versuch am 16. Febr. 1900. Kaninchen.

Entblutet, dann mit 6¹ 0,9% NaCl-Lösung durchgespült. Die Organe mit je 10 cem Peptonwasser zerrieben, bei 300 Atmosphären Druck ausgepreßt, die Preßflüssigkeit centrifugirt und je 1 cem des Organextractes zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 2 ¹ / ₂ h	nach 5 ¹ / ₂ h
1. Milz	138	240	3872
2. Milz	—	466	4672
3. Gehirn	115	200	2688
4. Leber	156	250	680
5. Nebenniere	90	240	425
6. Nebenniere	—	148	704
7. Niere	212	240	1040
8. Niere	--	376	1408
9. Muskel, nicht neutralis.	216	280	6084
10. Muskel " "	—	400	7584

B. Einsaat Typhus.

11. Milz	304	160	84
12. Milz	—	240	160
13. Gehirn	326	206	800
14. Leber	480	592	848
15. Nebenniere	384	472	196
16. Niere	415	464	1472
17. Niere	—	432	1424
18. Muskel, nicht neutralis. .	392	328	896
19. Muskel, nicht neutralis. .	—	624	1248

Versuch am 12. Febr. 1900. Kaninchen.

Entblutet, mit 6¹/₂ 0,8 % Kochsalzlösung ausgespült. Organe mit Kochsalz-Peptonlösung zerrieben, dann centrifugirt. (Die Centrifuge hat nur geringe Geschwindigkeit, weshalb die Organ-extracte stark getrübt sind).

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 3 ^h	nach 7 ^h
1. Milz	152	216	5000
2. Milz	112	168	5000
3. Nebenniere	117	69	1664
4. Nebenniere	103	76	1552
5. Niere	139	320	1312
6. Niere	124	184	864
7. Leber	264	176	944

B. Einsaat Cholera.

Organextract	sofort	nach 3 ^h	nach 7 ^h
8. Milz . . .	960	1024	∞
9. Milz . . .	912	576	∞
10. Nebenniere .	1248	3400	∞
11. Nebenniere .	960	1520	∞
12. Niere . . .	976	1584	∞
13. Niere . . .	1008	1904	∞
14. Leber . . .	1264	2224	∞

C. Einsaat Typhus.

15. Milz . . .	5968	6300	∞
16. Nebenniere .	4800	3584	∞
17. Niere . . .	5472	4208	∞
18. Leber . . .	4960	5120	∞

Versuch am 14. Febr. 1900. Kaninchen.

Ausgeblutet aus der Carotis, dann durchgespült mit 6^l 0,75% NaCl-Lösung. Erste Aortencanüle im Ursprung des Aortenbogens, Abflußcanüle im rechten Herzohr. Organe mit 0,9% NaCl-Lösung zerrieben, die breiigen Massen unter 300 Atmosphären Druck ausgepreßt, sodann centrifugirt und von dem abcentrifugirten Organextract je 1 ccm zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 2 ^h	nach 5 ^h
1. Muskel	51	192	1440
2. Muskel	37	102	896
3. Nebenniere, trüb .	66	208	1360
4. Nebenniere . . .	84	296	1680
5. Milz	72	222	1824
6. Milz	58	174	2186
7. Niere	85	200	880
8. Niere	84	208	896
9. Gehirn	85	220	3204
10. Gehirn	94	280	3472
11. Leber	140	252	760
12. Leber	120	328	800

B. Einsaat Cholera.

13. Muskel	100	0	44
14. Nebenniere . .	70	100	860

Organextract	sofort	nach 2 ^h	nach 5 ^h
15. Milz	208	736	2500
16. Niere	124	84	240
17. Gehirn	128	188	2448
18. Leber	208	72	192

C. Einsaat Typhus.

19. Muskel	400	600	5184
20. Nebenniere	232	312	3000
21. Milz	304	326	3000
22. Niere	360	354	2080
23. Gehirn	512	528	5824
24. Leber	624	864	4928

Versuch am 24. Febr. 1900. Kaninchen.

Entblutet, dann mit 6^l 0,8% NaCl-Lösung durchgespült, die Organe mit je 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung zerrieben und dann centrifugirt. Vom abcentrifugirten Organextract je 1 ccm zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 2 ¹ / ₂ h	nach 5 ^h
1. Milz	154	896	5232
2. Milz	160	1056	8000
3. Nebenniere, sehr trüb	225	388	2832
4. Nebenniere	142	496	3746
5. Knochenmark	320	296	1392
6. Knochenmark	360	336	1200
7. Leber	176	480	1184
8. Niere	152	276	448
9. Gehirn	172	480	2672

B. Einsaat Typhus.

für alle Extracte gleichmäßig 12—1600 13—1600 3—5000

Versuch am 5. März 1900. Kaninchen.

Aus der Carotis entblutet. Dann mit 6^l 1/2^l 0,8% NaCl-Lösung ausgespült. Die Organe mit 0,9% NaCl-Lösung zerrieben. Zur Leber 20 ccm Flüssigkeit zugesetzt, zur Niere 8 ccm, zu allen anderen Organen 5 ccm. Hierauf wird der Organbrei ausgepreßt

bei 300 Atmosphären Druck und der Preßsaft centrifugirt. Vom Organextract wird je 1 ccm zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 3 ^h	nach 6 ^h
1. Milz	21	96	2880
2. Milz	—	85	2900
3. Nebenniere .	24	112	328
4. Nebenniere .	—	71	880
5. Niere	29	32	65
6. Niere	—	40	48
7. Knochenmark .	24	63	2560
8. Knochenmark .	—	109	1984
9. Leber	37	39	78
10. Leber	—	23	145
11. Hoden	18	51	320
12. Hoden	—	80	296

B. Einsaat Bacterium coli.

13. Milz	1136	1496	45000
14. Milz	—	1232	45000
15. Nebenniere .	1280	1352	50000
16. Nebenniere .	—	1656	50000
17. Niere	1232	1288	80000
18. Niere	—	1408	80000
19. Knochenmark .	976	1096	50000
20. Knochenmark .	—	880	50000
21. Leber	1184	1520	10000
22. Leber	—	1432	10000
23. Hoden	1104	168	1872
24. Hoden	—	320	1216

Versuch am 9. März 1900. Kaninchen.

Ausgeblutet. Mit 5^l 0,8% NaCl-Lösung ausgespült. Organe zerrieben mit Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung. Zugesezt werden zur Leber 15 ccm, zur Niere 15 ccm, zur Milz 8 ccm, zum Knochenmark 8 ccm, zu den Ovarien und Nebennieren je 5 ccm. Centrifugirt und vom abcentrifugirten Organextract je 1 ccm zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 3 ^h	nach 7 ^h
1. Leber	13	2	120
2. Leber	—	13	97

Organextract	sofort	nach 3 ^h	nach 7 ^h
3. Niere	10	8	160
4 Niere	—	12	112
5 Nebenniere, sehr trüb	6	24	2992
6. Nebenniere	—	29	2830
7. Knochenmark	18	13	56
8. Knochenmark	—	8	37
9. Milz	21	63	1264
10. Milz	—	112	1048
11. Ovarium	32	69	1096
12. Ovarium	—	56	984

B. Einsaat Bacterium coli.

13. Leber	5856	7000	} über 50000
14. Leber	—	7000	
15. Niere	5440	6500	
16. Niere	—	7432	
17. Nebenniere	6512	7000	
18. Nebenniere	—	7000	
19. Knochenmark	3328	5630	
20. Knochenmark	—	4328	
21. Milz	2128	5200	
22. Milz	—	6800	
23. Ovarium	2544	7000	
24. Ovarium	—	8000	

Versuch am 23. März 1900. Kaninchen.

Ausgeblutet, durchgespült mit 6^l physiologischer NaCl-Lösung. Die Organe werden unter Zusatz von je 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung zerrieben. Nur zur Leber und Niere werden je 20 ccm Flüssigkeit hinzugesetzt. Die Hälfte jedes Organbreies wird sogleich centrifugirt, und je 1 ccm der abcentrifugirten Organextracte wird zur Einsaat verwendet. Die andere Hälfte der Organextracte wird 24^h in der Kälte stehen gelassen, um dann weiter verarbeitet zu werden.

Sogleich centrifugirte Extracte.

A. Einsaat Anthrax.

Organextracte	sofort	nach 4 ¹ / ₂ h
1. Leber	29	976
2. Leber	—	904

Organextracte	sofort	nach $4\frac{1}{2}^h$
3. Milz	49	9000
4. Milz	—	10000
5. Niere	27	164
6. Niere	—	172
7. Nebenniere, sehr trüb	37	2080
8. Nebenniere	—	1808
9. Knochenmark	98	6160
10. Knochenmark	—	5504
11. Hoden	95	10000
12. Hoden	—	10000

B. Einsaat Typhus.

13. Leber	120	2400
14. Leber	—	2416
15. Milz	90	1804
16. Milz	—	1984
17. Niere	112	1960
18. Niere	—	2928
19. Nebenniere	92	3344
20. Nebenniere	—	3500
21. Knochenmark	88	112
22. Knochenmark	—	114
23. Hoden	90	sehr viele
24. Hoden	—	die Platte ist stark mit Bac. subtilis verunreinigt

Versuch am 24. März 1900. Kaninchen.

Fortsetzung des Versuches vom 23. März 1900. Nach 24stündigem Stehen in der Kälte werden die Organe centrifugirt und je 1 ccm der abcentrifugirten Organextracte zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach $4\frac{1}{2}^h$
1. Nebenniere, sehr trüb	90	2330
2. Nebenniere	—	2560
3. Knochenmark	57	5760
4. Knochenmark	—	6400
5. Milz	185	10000
6. Milz	—	14000

Organextract	sofort	nach 4 $\frac{1}{2}$ h
7. Hoden, sehr trüb	98	4920
8. Hoden	—	4800
9. Leber	67	556
10. Leber	—	348
11. Niere	48	1712
12. Niere	—	1424

B. Einsaat Typhus.

13. Nebenniere	400	8000
14. Nebenniere	—	10000
15. Knochenmark	200	8000
16. Knochenmark	—	10000
17. Milz	350	15000
18. Milz	—	20000
19. Hoden	624	nicht zu zählen wegen Verunreinigung mit Bac. subtilis
20. Hoden	—	
21. Leber	416	6000
22. Leber	—	9920
23. Niere	536	10000
24. Niere	—	9936

Versuch am 21. Febr. 1900. Grosses Meerschweinchen.

Ausgeblutet. Die Durchspülung mit 0,8% NaCl-Lösung gelingt nur mangelhaft, so daß nicht alles Blut aus den Organen entfernt worden ist. Die Organe nach Zusatz von je 5 ccm 0,9% NaCl-Lösung zerrieben, dann centrifugirt und vom abcentrifugirten Organextract je 1 ccm zur Einsaat verwendet. Die Muskeln werden jedoch unter einem Druck von 300 Atmosphären ausgepreßt, der Preßsaft hierauf centrifugirt.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 2 $\frac{1}{2}$ h	nach 6h
1. Leber	224	384	1488
2. Thymus	208	204	3900
3. Thymus	—	444	4432
4. Nebenniere	160	320	3372
5. Nebenniere	—	328	2416
6. Niere	188	512	832
7. Niere	—	316	1104

	Organextract	sofort	nach 2 ¹ / ₂ h	nach 6 ^h
8. Milz		240	312	8272
9. Milz		—	400	9552
10. Muskel, nicht neutralis		248	352	3168
11. Muskel		—	248	3584

B. Einsaat Typhus.

12. Leber	3600	3880	30000
13. Thymus	3600	3900	30000
14. Nebenniere	3820	3180	30000
15. Nebenniere	—	3400	30000
16. Niere	3400	1940	30000
17. Milz	3040	2800	30000
18. Muskel	3200	2520	30000

Versuch am 29. März 1900. Kaninchen.

Entblutet aus der Carotis, durchgespült mit 5^l 0,8% NaCl-Lösung. Die Organe zerrieben mit 0,8% Kochsalzlösung. Zur Leber 20 ccm, zur Niere 14 ccm, zu den übrigen Organen je 7 ccm Flüssigkeit zugesetzt. Organbreie centrifugirt und je 1 ccm der abcentrifugirten Organextracte zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

	Organextract	sofort	nach 4 ¹ / ₂ h
1. Leber		49	600
2. Leber		—	488
3. Niere		57	1540
4. Niere		—	3200
5. Milz		91	6144
6. Milz		—	5440
7. Knochenmark		95	6656
8. Knochenmark		—	6496
9. Nebenniere		80	400
10. Nebenniere		—	304
11. Leber und Milz		60	832
12. Mischung aller Extrakte		15	56

B. Einsaat Staphylococcus.

Organextract	sofort	nach 4 $\frac{1}{2}$ h
13. Leber	800	20000
14. Leber	—	20000
15. Niere	896	50000
16. Niere	—	30000
17. Milz	1000	∞
18. Milz	—	∞
19. Knochenmark	1216	6816
20. Knochenmark	—	10000
21. Nebenniere	912	∞
22. Nebenniere	—	∞
23. Leber und Milz	1096	18000
24. Mischung aller Extracte	680	3136

Versuch am 21. April 1900. Kaninchen.

Ausgeblutet aus der Carotis, durchgespült mit 5^l physiologischer NaCl-Lösung. Die Organe werden unter Zusatz von je 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung zerrieben, Leber und Niere erhalten 20 ccm Zusatzflüssigkeit. Von den sogleich abcentrifugierten Extracten wird je 1 ccm zur Einsaat verwendet. Die Mischungen enthalten je $\frac{1}{2}$ ccm der beiden Extracte. Die Gesamtmischung enthält 0,4 ccm jedes Extractes, so daß hier 2 ccm zur Einsaat in Anwendung kamen.

A. Einsaat Anthrax.

Organextract	sofort	nach 4 $\frac{1}{2}$ h
1. Milz	280	2488
2. Milz und Knochenmark	300	1728
3. Milz und Leber	280	760
4. Milz und Nebenniere	300	4272
5. Milz und Niere	280	620
6. Knochenmark	100	768
7. Knochenmark und Leber	230	1141
8. Knochenmark und Nebenniere	392	5872
9. Knochenmark und Niere	250	1328
10. Leber	488	562
11. Leber und Nebenniere	200	428
12. Leber und Niere	256	512
13. Nebenniere, sehr trüb	310	2176
14. Nebenniere und Niere	438	912

A. Einsaat Anthrax.

	Organextract	sofort	nach 4 $\frac{1}{2}$ h
15. Niere (weniger als $\frac{3}{4}$ ccm)		390	1248
16. Mischung aller Extracte		200	384
17. Blutserum		31	0

B. Einsaat Typhus.

18. Milz	3368	8122
19. Milz und Knochenmark	4328	7017
20. Milz und Leber	3880	6654
21. Milz und Nebenniere	3800	4839
22. Milz und Niere	3928	8151
23. Knochenmark	3176	9314
24. Knochenmark und Leber	3520	8468
25. Knochenmark und Nebenniere	4032	9919
26. Knochenmark und Niere	2956	8709
27. Leber	3768	8226
28. Leber und Nebenniere	3440	4839
29. Leber und Niere	3584	4960
30. Nebenniere	3000	6049
31. Nebenniere und Niere	2880	6654
32. Niere	3048	9314
33. Mischung aller Extracte	3280	5323
34. Blutserum	2984	0

Versuch am 25. April 1900. Hund.

Durchgespült mit 9^l physiologischer Kochsalzlösung, sonst alles andere wie im vorangehenden Versuch.

A. Einsaat Anthrax.

	Organextract	sofort	nach 4 $\frac{1}{2}$ h
1. Milz		116	408
2. Milz und Knochenmark		110	1328
3. Milz und Leber		144	784
4. Milz und Nebenniere		96	248
5. Milz und Niere		117	2224
6. Knochenmark		96	3056
7. Knochenmark und Leber		152	2880
8. Knochenmark und Nebenniere		108	2000
9. Knochenmark und Niere		144	3800
10. Leber		96	1152
11. Leber und Nebenniere		128	1056

Organextract	sofort	nach 4 $\frac{1}{2}$ ^h
12. Leber und Niere	104	986
13. Nebenniere	128	1032
14. Nebenniere und Niere	136	3296
15. Niere	112	4688
16. Mischung sämmtlicher Extracte	61	850
17. Blutserum	92	10400

B. Einsaat Typhus.

Alle Organextracte zeigen gleichmäßiges gutes Wachsthum. Im Blutserum ist nach 4 $\frac{1}{2}$ ^h vollständige Abtödtung eingetreten.

Versuch am 5. Jan. 1900. Hund.

Blut zuerst aus der Vene, dann aus der Arterie entnommen. Reihenfolge: Cruralis, Milzgefäße, Pfortader, Lebervene, Herz. Je 1 ccm des centrifugirten klaren Serums zur Einsaat verwendet.

A. Einsaat Anthrax.

Blutserum aus	sofort	nach 1 ^h	nach 4 ^h
1. Herz venös	15	40	34
2. Herz art.	15	31	24
3. Milz ven.	17	22	23
4. Milz art.	28	38	41
5. Leber ven.	35	30	66
6. Pfortader	41	42	25
7. Crural. ven.	48	32	26
8. Crural. art.	41	26	45

B. Einsaat Typhus.

9. Milz ven.	408	5	0
10. Milz art.	536	5	0
11. Pfortader	376	5	0
12. Crural. ven.	392	10	0
13. Crural. art.	448	10	0

Bei einem Überblick über die mitgetheilten Versuche müssen wir vor allem hervorheben, daß sich eine nennenswerthe Constanz nicht auffinden läßt. Die Versuchsergebnisse variiren in hohem Maße. Ja es ist nicht einmal innerhalb einer der untersuchten Thierspecies (Hund, Kaninchen, Meer-

schweinch) eine bemerkenswerthe Übereinstimmung in der Wirksamkeit der einzelnen Organextracte zu finden, ebensowenig kann von einer Übereinstimmung der Wirkung gegen einen bestimmten Mikroorganismus gesprochen werden, trotzdem sehr verschiedene Bacterienarten untersucht worden sind (*Bacillus anthracis*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus typhi*, *Bacterium coli commune*, *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Bacillus pyocyaneus*).

Ganz abgesehen von den Schwierigkeiten, welche einer einwandfreien Extractbereitung entgegenstehen, kommt noch als bedeutungsvoller Variationsfactor die individuelle Immunität hinzu, wodurch alle derartigen Versuche vielfach complicirt werden und die Ableitung allgemeiner Regeln oft bis zur Unmöglichkeit erschwert wird. Leider wissen wir bis heute von dem erwähnten Factor nicht mehr, als daß er eben vorhanden ist und sich bei den einzelnen Individuen sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Beziehung verschieden äußern kann.

Wir können constatiren, daß die in der angegebenen Weise hergestellten Organextracte niemals eine solche bactericide Wirkung entfaltet haben wie das Blutserum. Eine Ausnahme zeigen die Extracte aus Hundeorganen gegenüber dem *Bacillus anthracis*. Denn während nach O. Bail das Blutserum des Hundes keine bactericiden Wirkungen gegen Anthraxbacillen aufweist, verfügt der Hundeorganismus dennoch über milzbrandfeindliche Kräfte, welche aber an die geformten Theile des Blutes, namentlich die Leukocyten, gebunden erscheinen. Bei unseren Versuchen war verschieden starke Entwicklungshemmung durch einzelne Extracte und ihre Mischungen zu constatiren, vermuthlich deshalb, weil unsere Extracte hauptsächlich Producte geformter Organzellen enthalten, so dass vielleicht allen oder mehreren Zellarten des Hundeorganismus milzbrandfeindliche Eigenschaften zuerkannt werden könnten.

Mehrfach fand ich eine mehr oder minder stark ausgeprägte Entwicklungshemmung, welche, wie eingangs erwähnt, als die Resultante aus den im Extract enthaltenen bactericiden Stoffen und Nährsubstanzen angesehen werden muß. Am häufigsten kehren entwicklungshemmende Fähigkeiten bei den Extracten der Leber, Niere und Nebenniere wieder. Diese Thatsache gestattet aber keinen bindenden Schluß darüber, welcher Art die beobachtete Entwicklungshemmung ist, da bei

der Leber und Niere zur Extractbereitung die größten Organmengen verwendet wurden. Andererseits könnten in die Leberextracte Gallensäuren und gallensaure Salze übergegangen sein, welche die Entwicklungshemmung zur Genuge erklären würden, und bei den Nierenextracten könnte es sich um eine rein physikalische Wirkung durch reichlichen Salzgehalt (Osmoscerscheinungen) handeln. Für diejenigen Fälle, wo es gelang, ein nahezu von Gewebsresten freies Extract der Nebennieren herzustellen, können derartige Einwände nicht so bestimmt erhoben werden; aber ob die Nebennieren besonders an der Bildung der bactericiden Substanzen theilhaftig sind, vermögen wir trotzdem nicht zu sagen, weil uns über die normalen Stoffwechselproducte, welche sich in der Nebenniere finden, zu wenig bekannt ist.

Daß die entwicklungshemmenden Substanzen der Organextracte durch Hitze inactivirt werden, erscheint uns nicht sonderbar; es ist ein analoges Verhalten wie beim Blutserum.

Die Versuche mit Extractgemischen geben auch keine sicher zu deutenden Resultate, weungleich es auch scheint, daß sich manche Combinationen wirksamer erweisen als die einzelnen Extracte.

Schließlich muß die Frage aufgeworfen werden, ob nicht sämtliche beobachteten Erscheinungen von Entwicklungshemmung auf zurückgebliebene Blutreste zurückzuführen seien. Eine derartige Deutung der vorliegenden Versuche kann absolut nicht ausgeschlossen werden. Denn wenn auch durch das Ausbluten und nachherige Durchspülen des Körpers mit größeren Mengen Flüssigkeit die Blutmasse bis auf kleine Reste entfernt worden sein kann, so können eben diese zurückgebliebenen Blutreste gerade noch genügen, um die beobachteten Wirkungen der Entwicklungshemmung hervorzubringen; denn absolut blutfrei sind die Organe sicher nicht. Und gerade bei sehr blutgefäßreichen Organen, wie Leber und Niere, welche eine complicirte Anordnung der Blutgefäße zeigen, fanden sich am constantesten positive Wirkungen.

Wenn wir unsere Erfahrungen über die Wirkungen der Organextracte mit den einschlägigen Angaben anderer Autoren vergleichen, so müssen wir sagen, daß alle Autoren die Extracte durch mehr oder weniger tief eingreifende chemische

Behandlung der Organe darstellten, andererseits die Entblutung nicht so vollkommen durchführten, wie es in den vorliegenden Versuchen geschah. Es lassen sich daher unsere abweichenden Resultate nicht direct mit den Angaben der anderen Autoren vergleichen. Aus diesen Gründen haben wir auch davon abgesehen, eine Übersicht über die vorhandene Litteratur zu geben.

Wenn ich mich nach mehr als einem Jahre nach Abschluß der Versuche entschlossen habe, die voranstehenden Versuche zu publiciren, so geschah es wesentlich deshalb, um anderen Autoren, welche das gleiche Gebiet bearbeiten, die Mühe unfruchtbarer Experimente zu ersparen. Andererseits hatte ich damit auch Gelegenheit, auf die Schwierigkeiten des Problems und die noch nicht überwundenen Mängel der praktischen Durchführung hinzuweisen. Die heutige bacteriologische Experimentalmethode erscheint mir noch nicht geeignet, Probleme wie das der Bactericidie des einem Organe zu- und aus ihm abfließenden Blutes exact zu lösen. Vielleicht fördern die vergleichenden Blutuntersuchungen nach operativer Ausschaltung einzelner Organe eindeutigere und sicherere Resultate zu Tage. Über derartige Versuche hoffe ich später berichten zu können.

Die aus der ganzen Untersuchung sich ergebenden Resultate sind im wesentlichen negativ. Trotzdem dürften sie schon um deswillen nicht ganz werthlos sein, weil sie sich auf eine große Reihe von Versuchen gründen, die sämtlich auf das sorgfältigste durchgeführt worden sind. Und noch weniger dürfte etwas gegen die strenge Kritik einzuwenden sein, der ich diese Versuche unterzogen habe.

Erlangen, Ende April 1901.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Sozietät zu Erlangen](#)

Jahr/Year: 1901-1903

Band/Volume: [33](#)

Autor(en)/Author(s): Fuchs R. F.

Artikel/Article: [Ein Beitrag zur Frage nach dem Entstehungsorte der bactericiden Substanzen des Blutes. 1-24](#)