zugeschrieben. Diese Erklärung gilt aber nicht für die Emphyseme, die ohne nennenswerte Bronchitis zustande kommen. Wir kommen deshalb um die Erklärung der Zirkulationsstörung durch den Untergang von Capillaren doch nicht herum.

Man hat in letzter Zeit versucht, die Zirkulationsverhältnisse beim Lungenemphysem mit Hilfe neuerer *gasanalytischer Methoden* zu untersuchen. Bei den Gesunden gelingt es, den Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt im Blute der Lungenarterien und -Venen zu berechnen, indem man die Zusammensetzung der Alveolarluft in verschiedenen Respirationsphasen bestimmt. Beim Emphysem versagen aber diese Methoden vollständig, weil es kaum gelingt, eine gleichmäßige Durchmischung der Lungenluft zu erreichen, wie wir schon erwähnt haben. Einzig die direkte Analyse des Blutes aus einer Arterie gibt uns Aufschluß über die Zusammensetzung des Blutes in den Lungenvenen, also über die Arterialisierung in den Lungen. Der erste, der Blut aus der Arteria radialis am lebenden Menschen analysiert hat, war HÜRTER, und dieser hat auch schon beim Emphysem Untersuchungen vorgenommen. In den letzten Jahren ist diese Methode von Amerikanern aufgenommen und angewandt worden. Es hat sich dabei ergeben, was eigentlich zu erwarten war, daß die Arterialisierung des Blutes in der Emphysem-lunge in erster Linie von der Bronchitis abhängt, die je nach ihrer Ausdehnung und Lokalisation den Gasaustausch hindern kann. Dazu kommt aber noch die gleich zu besprechende ungenügende Ventilation vieler Alveolen.

Über die *Dyspnoë beim Emphysem* liegt eine Reihe von Arbeiten vor. Es ist schon lange bekannt, daß die Vitalkapazität bei dieser Krankheit vermindert ist, was mit der Erweiterung der Lunge, aber auch mit der Thoraxstarre erklärt werden kann. Diese Verminderung der Vitalkapazität muß bei tiefen Atemzügen hinderlich sein. Dazu kommt aber beim Emphysematiker noch etwas anderes. Wie ich zusammen mit SCHÜTZE nachweisen konnte, atmet der Emphysematiker tiefer als ein Gesunder. REINHARDT hat das bestätigt und gefunden, daß der CO_2 -Prozentgehalt der Expirationsluft beim Emphysematiker herabgesetzt ist. Das kommt offenbar daher, daß die eingeatmete Luft sich beim Emphysematiker in der Lunge schlecht verteilt. Dadurch entsteht Kohlensäureanhäufung in den schlecht ventilierten Alveolen. Durch eine verstärkte Atmung können die gut zugänglichen Alveolen so stark gelüftet werden, daß der Kohlensäuregehalt im Blut ihrer Capillaren stärker herabgesetzt wird als normal und daß das Mischblut in den Lungenvenen einen normalen Kohlensäuregehalt bekommt. Anders liegt es mit dem Sauerstoff. Das Hämoglobin wird mit diesem schon bei der normalen Atmung nahezu gesättigt, und die stärkste Ventilation kann hier nichts mehr verbessern, sie bringt aber auch in den schlecht ventilierten Alveolen keinen normalen Sauerstoffgehalt mehr zustande, deshalb muß das Mischblut, also das Blut in den Lungenvenen und Körperarterien, zwar einen normalen Kohlensäuregehalt, aber einen herabgesetzten Sauerstoffgehalt aufweisen. Das hat MEAKINS tatsächlich bei schweren Emphysemen gefunden, und er hat auch gezeigt, daß Sauerstoffatmung die Arterialisierung des Blutes bessern kann. Wir haben also mehrere Ursachen für die Arbeitsdyspnoë der Emphysematiker, nämlich die mechanische Hinderung der Atemexkursionen, die Vermehrung der Lungenventilation im Vergleich zum Gesunden bei gleichem Gaswechselbedarf und vielleicht auch den Sauerstoffmangel

des Blutes. Dazu kommt in manchen Fällen noch die Zirkulationsstörung. Am wenigsten Bedeutung hat wohl der Sauerstoffmangel, aber er ist insofern wichtig, als er in manchen Fällen die Cyanose erklärt, die man gewöhnlich auf die Zirkulationsstörung bezieht. Nach neueren Untersuchungen muß man nämlich annehmen, daß Sauerstoffarmut des Blutes tatsächlich Cyanose erzeugt. Allerdings gilt das in erster Linie für Fälle mit schwerer Bronchitis, und aus den Versuchen MEAKINS geht die Bedeutung der Bronchitis für das Verhalten der Blutgase deutlich hervor.

Auch für die *Vitalkapazität* hat die Bronchitis eine große Bedeutung. Man sollte denken, daß die Verminderung der Vitalkapazität in erster Linie dadurch bedingt ist, daß die Lungen sich nicht genügend entleeren können. Man müßte deshalb vorwiegend eine Verminderung der *Reserveluft* erwarten. Aus den Untersuchungen von BRUNS und von BITTORF und FORSCHBACH geht aber hervor, daß immer noch eine, wenn auch geringe Reserveluft vorhanden ist und daß der Thorax bisweilen in seiner Einatmungsfähigkeit gleich beschränkt ist wie in seiner Ausatmungsfähigkeit, daß also die *Komplementärluft* und die *Reserveluft* in ähnlicher Weise herabgesetzt sein können. Auch in den Versuchen der genannten Forscher zeigt sich der Einfluß der Bronchitis. Auch eine Untersuchung dieser Verhältnisse bei einzelnen Formen von Emphysemen dürfte für die Frage der Pathogenese von Interesse sein.

Zum Schluß möchte ich nur ganz kurz darauf eingehen, ob die *Therapie* von den neueren Forschungen Nutzen ziehen kann. In erster Linie denken wir natürlich an die FREUNDSCHE Operation. Es ist unbestreitbar, daß sie die Exkursionsfähigkeit des Thorax bessern kann, selbst wenn die Rippenknorpel-degeneration nicht das Primäre ist. In der Tat sieht man auch in dieser Hinsicht deutliche Erfolge, wie die Zusammenstellungen von VON DEN VELDEN und von ROUBACHOW zeigen. Es ist aber auffallend, daß in der letzten Zeit nicht mehr sehr viel über die Operation verlautet ist. Ich kann selbst keinen Beitrag zu dieser Frage bringen, da es mir bisher erst gelungen ist, einen einzigen Patienten zur Operation zu überreden. Bei diesem war allerdings der Erfolg recht befriedigend. Die meisten Kranken wollen sich aber nicht operieren lassen, wenn sie keine Bronchitis haben, weil die Thoraxstarre allein keine genügenden Beschwerden macht und sie sich zu einer prophylaktischen Operation nicht entschließen können. Bei erheblicher Bronchitis habe ich den Vorschlag zu einer Operation noch nie gewagt, und wenn die Bronchitis sich besserte, wollten die Patienten nichts mehr davon wissen.

Massage, Gymnastik, Pneumotherapie, Roßbachscher Atmungsstuhl und ähnliche Methoden, die die Expiration befördern, scheinen mir hauptsächlich durch die Erleichterung der Expektoration und die Besserung der bronchitischen Beschwerden zu wirken. Es ist auch nicht anzunehmen, daß ein starrer Thorax oder eine erweiterte Lunge dauernd zusammengepreßt werden könnte oder daß diese Zusammenpressung einen wesentlichen Erfolg bedeuten würde. Das Wichtigste für die Besserung der Beschwerden und für die Prophylaxe des Emphysems, sowie zur Verhinderung seiner Weiterentwicklung bleibt immer noch die Behandlung der Bronchitis, und wir müssen froh sein, wenn die Forschung den pathologischen Anatomen und Klinikern den Glauben an eine bronchitische Genese des Emphysems und an die Möglichkeit einer therapeutischen Einwirkung nicht nehmen kann.

ORIGINALIEN.

DIE „AKTIVIERUNG“ DER KÖRPERZELLEN UND DER INFEKTIONSERREGER.

Studien über Immunität und Virulenz.

Von

Professor Dr. WOLFGANG WEICHARDT, Erlangen.

Nachdem die Proteinkörpertherapie in den letzten Jahren besonders aktuell geworden ist, haben sich recht zahlreiche

Autoren auch mit ihrer theoretischen Begründung beschäftigt.

Zusammenfassungen über den neuesten Stand dieser Frage finden sich in der in Nordamerika erschienenen Monographie von W. F. PETERSEN¹⁾, dem Referat von A. SCHITTENHELM²⁾ auf der 9. Versammlung der freien Vereinigung für Mikrobiologie 1922 und in den Ergebnissen der Hygiene usw. Band V³⁾.

Zunächst sei auf einige, vor allem den Praktiker interessierende prinzipielle Gesichtspunkte Bezug genommen:

Daß man eigentlich schon seit sehr langer Zeit Proteinkörpertherapie trieb, ist in den letzten Jahren mehrfach betont worden. Schon bei den alten Ärzten, deren auf scharfe Beobachtungsgabe begründete Empirie bekannt ist, sehen wir oft eine überraschend gute Einstellung auf die Bedürfnisse der neuzeitlichen Proteinkörpertherapie, besonders bei den Transfusoren, welche das Blut eines Tieres auf den Menschen übertrugen.

Immerhin kann man erst von einer bewußt betriebenen Proteinkörpertherapie sprechen, nachdem mit den Mitteln neuzeitlicher naturwissenschaftlicher Erkenntnis die Gründe der Wirkung oder des Versagens der Proteinkörpertherapie durchforscht werden [A. SCHITTENHELM^{*)}].

Es kann auch von einer bewußt betriebenen Proteinkörpertherapie keine Rede sein, wenn neuere Autoren, wie das schon die alten Transfusoren getan hatten, die Wirkung von einzelnen *Erscheinungen* aus beurteilten, und sie davon abhängig zu machen suchen, so von dem Fieber, der Leukocytose, der Entzündung, der Antikörperbildung u. a. m.

Wie die Beurteilung von einer *Erscheinung*^{*)} aus niemals zur Grundlage einheitlicher Erfassung eines derartig innerlich zusammenhängenden, äußerlich so verschiedenartig erscheinenden Gebietes dienen kann, so kann eine solche Grundlage auch nicht darin gefunden werden, daß eine einzige *Ursache* für die bei Proteinkörpertherapie beobachteten Symptome verantwortlich gemacht und zur Namengebung herangezogen wird (kolloidoklastische Therapie, Kolloidtherapie, Osmosetherapie, Reiztherapie u. v. a. m.).

diesem Gebiete nicht entspricht^{*)}). Was wir bei der Proteinkörpertherapie sehen, ist lediglich eine *Reaktionsänderung* des Organismus, und was wir in den meisten Fällen erreichen wollen, ist eine *Leistungssteigerung* nach einer bestimmten oder nach den verschiedensten Richtungen hin. Auch kann natürlich eine Erregung hemmender Nerven zu einer *Leistungsminderung* eines Organes führen.

Besonders interessant sind die Aktivierungen, welche sich darin äußern, daß die Reizschwelle für bekannte spezifisch wirkende Gifte verändert wird. In der letzten Zeit hat FREUND⁵⁾ über *Steigerungen* der Adrenalinwirkungen auf den Blutdruck und der Pilocarpinwirkung auf die Speichelsekretion berichtet. Untersuchungen von STARKENSTEIN⁶⁾ sind hier zu nennen: dieser fand nach Milchinjektion erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Strychnin. Nach Einspritzung von Albumosen und Peptonen war die Phenolwirkung abgeschwächt. Verhältnismäßig zahlreich sind *klinische* Angaben über Beförderungen von Arzneimittelwirkungen durch Proteinkörperinjektionen. So teilt z. B. im Jahre 1917 EDELMANN⁷⁾ günstige Beeinflussung der Salicylmedikationen durch Proteinkörper mit. KYRLE⁸⁾ fand bei Behandlung der Syphilis durch Injektionen von Milch und Quecksilber, daß geringere Mengen von Quecksilber als früher benötigt wurden, um die primären und sekundären Erscheinungen zum Verschwinden zu bringen, sowie den positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion in einen negativen zu verwandeln.

Es sei hier auf ein früher bereits von mir aufgestelltes Schema verschieden möglicher Arten von Leistungssteigerung

Leistungssteigerung ist möglich:

Durch Übung	Durch spezifisch organotrope Mittel, welche schon in geringer Menge auf verschiedenem Wege leistungssteigernd wirken, z. B. die Erregbarkeit des Nervensystems oder Muskelapparates erhöhen.	Durch Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels (N. ZUNTZ, G. EMBDEN).	Durch Entfernung von Ermüdungsstoffen.	Durch unspezifische Aktivierung mit Proteinkörperinjektionen oder sekundär im Körper entstehenden aktivierenden Spaltprodukten nach Zufuhr chemisch oder physikalisch wirkender Energiearten (kann sich äußern in erhöhter Tätigkeit oxydativ wirkender Katalysatoren, endokriner Organe, erhöhter Antikörperbildung, vermehrter Leukocytenaktivität, veränderter Reizschwelle für bestimmte Gifte).
Aktivierung infolge geringer Mengen von Spaltprodukten, welche bei erstmaliger Leistung entstehen (W. WEICHARDT). Gefäßerweiterung (HENDERSON-LOEWI, E. WEBER). Vermehrung der Formelemente.		Durch organotrope Mittel, welche bessere Durchspülung der ermüdeten Organe bewirken.	Durch Hilfsbewegungen, welche bessere Durchspülung der ermüdeten Muskeln bewirken (E. WEBER).	Durch Mittel, die nicht organotrop sind und Ermüdungsstoffe elektiv binden. (W. WEICHARDT).

Eine einheitliche Beurteilung wird nur erreicht, wenn wir ein allgemeines *Prinzip*, einen *wirklich allgemeinen Begriff* mit *Erklärungswert* in den Vordergrund der Betrachtung stellen, wodurch alle in Frage kommenden Symptome einheitlich zusammengefaßt werden. Als solcher hat sich, wie aus der Literatur leicht ersichtlich, der von mir eingeführte Begriff der *Aktivierung* des Plasmas und der Zellen sehr bewährt. Hierunter darf nicht etwa, wie ich in Nr. 4 der Münch. med. Wochenschr. 1922 des genaueren ausgeführt habe, eine einfache *Reizung* verstanden werden. Es wäre das eine durchaus einseitige Auffassung, die unseren Kenntnissen auf

gen hingewiesen^{**)}), wobei von Fall zu Fall zu entscheiden ist, ob eine direkte Beeinflussung der Zellen des Erfolgsorganes vorliegt, oder ob die Leistungssteigerung indirekt zustande kommt durch humorale Vorgänge oder durch Beeinflussung der zentralen oder peripheren nervösen Apparate. Zu bemerken ist, daß selbstverständlich jede schematische Darstellung des Naturgeschehens nur ein lückenhaftes Bild der Wirklichkeit geben kann, da meist mehrere Ursachen ineinander greifen.

Die Vorgänge, welche zu dem gleichen Effekt der Leistungssteigerung führen, sind also im Gesamtorganismus des

^{*)} In der letzten Zeit werden allerdings die auf Heraushebung nur eines Symptomes gestellten Begriffe so weit gefaßt, daß die sonst einzuwendende Einseitigkeit gemildert wird und sich nicht viel mehr direkt dagegen sagen läßt. Ein so zu weit gefaßter Symptombegriff verliert aber bekanntlich an Prägnanz und damit für uns an Wert, so daß er dann als solcher ganz unbestimmt, gegenstandslos und überflüssig wird.

^{*)} R. SCHMIDT, der als Kliniker zuerst auf diese Zusammenhänge hinwies und den Begriff der „Proteinkörpertherapie“ aufstellte, faßt die Aktivierung richtig auf als „Änderung der Gleichgewichtslage mit Neigung zur Hyperaktivität“. Nach ihm wird durch diese Auffassung die Perspektive auf die Möglichkeit von Umstimmungen fehlerhaft eingestellter Gesamt- und Partialkonstitutionen eröffnet. Ergebn. d. ges. Med. Bd. III⁴⁾.

^{**)} Ergebnisse d. Hyg., Bakteriol., Immunitäts-Forsch. u. exp. Therapie, 5, S. 327.

Warmblüters außerordentlich vielgestaltig. Einfachere Lebewesen bieten demgegenüber oft leichter überblickbare Verhältnisse und vielfach bessere Möglichkeiten, den Gründen bestimmter Leistungssteigerungen nachzuspüren. Als verhältnismäßig gute Objekte für ein quantitatives Studium wählten wir Parasiten, die in bezug auf ihren Fermenthaushalt sehr dem Körper angepaßt sind. So erwiesen sich einzelne Streptokokkenstämme zum Studium leistungssteigernder Einflüsse auf die verschiedenen Fermentfunktionen als geeignet.

Bekanntlich vermögen diese auf Nährböden, wie sie z. B. von C. FRÄNKEL aus verhältnismäßig einfachen, chemisch definierbaren Bestandteilen zusammengesetzt worden sind, sich nicht wesentlich zu vermehren, auch wenn man diesen Nährböden noch reichlich einfachere N-haltige Gruppen, Kohlenhydrate und Salze zusetzt. Fügt man ihnen jedoch in geringen Mengen abiurete Extraktstoffe zu, welche in der unten beschriebenen Weise aus dem Tierkörper gewonnen werden, so findet sofort ein reichliches Wachstum statt und die feinere Analyse zeigt, daß sowohl die Kohlehydrate verdauenden Fermente als auch diejenigen, welche stickstoffhaltige Gruppen zerlegen und die, welche für das Wachstum in Frage kommen, in ihrer Tätigkeit angeregt werden. Auch die Giftpildung wird in bemerkenswerter Weise beeinflusst. Einige Beispiele von Versuchen, von denen wir in den letzten Jahren eine große Anzahl angestellt und veröffentlicht haben⁹⁾, seien im folgenden beschrieben:

Die abiureten wirksamen Extraktstoffe aus dem Körper wurden folgendermaßen hergestellt:

Den entbluteten Tieren wurde Magen und Darm steril entfernt, in manchen Versuchen wurden sie mit Toluolwattebäuschen ausgestopft und in den Brutschrank verbracht. Sie wurden dann unter aseptischen Kautelen zerkleinert, mit der dreifachen Menge Alkohol 20 Minuten gekocht, das filtrierte Extrakt im Faust-Heim Apparat getrocknet, mit Wasser ausgezogen, die wasserunlöslichen Substanzen durch Zentrifugieren und Filtrieren entfernt und das Filtrat vor dem Eintrocknen genau neutralisiert (Lackmus). Bei sorgfältigem Arbeiten waren die so erhaltenen wasserlöslichen Substanzen abiuret. Bei weiterem Reinigen mit Phosphor-Wolframsäure auf dem üblichen Wege ging der größte Teil der wirksamen Stoffe in das Filtrat über. Weiter konnten die Versuche aus Mangel an Material nach dieser Richtung nicht getrieben werden. Verwendet wurden zunächst die abiureten alkoholwasserlöslichen Extrakte. Diese wurden in Normosal gelöst, das ein für unsere Parasiten ohne weiteres nicht verwertbares physiologisches Gemisch anorganischer Salze und abiureter organischer Verbindungen enthält (Glykokollcalcium u. a.). Um auf alle Fälle genügend N- und Kohlenhydratquellen zu haben, wurden in vielen Fällen 1proz. Natrium asparaginicum und 1proz. Glycerin zugesetzt. Die Röhrchen wurden dann sterilisiert, und zwar erweist es sich als vorteilhaft, die schwächeren Extraktverdünnungen, bei deren Verarbeitung bereits möglichst steril vorgegangen werden muß, kurz in strömenden Dampf zu bringen. Bei den stärkeren Extraktkonzentrationen treten Fällungen auf. Es wurde in diesem Falle durch das KNORRsche Kieselgurweichefilter steril filtriert. Die Röhrchen wurden sodann in ganz gleicher Weise mit der gleichen Öse einer 18stündigen, gleichmäßig verteilten Streptokokkenbouillonkultur beimpft, sodann nach 16—17stündigem Bebrüten bei 37° Blutagarzählplatten*) gegossen.

Aus Tabelle I geht hervor, daß schon geringe Mengen von Extrakt, einem flüssigen Nährboden zugesetzt, auf dem sonst Streptokokken in 15 Stunden sich nicht vermehren, eher vermindern, ein weit über die Versuchsfehlergrenze hinausgehendes Streptokokkenwachstum veranlassen. Aus der Tabelle ist ferner zu ersehen, daß die Extraktstoffe, welche die Vermehrung der Parasiten bedingen, durch 20stündiges Verweilen der Organe bei 37° deutlich vermehrt wurden. Setzt man den zerkleinerten Organen verdünnte Milchsäure zu und läßt dieselben 15 Stunden im Eisschrank, so bekommt man, wie aus Tabelle II hervorgeht, ebenfalls bedeutend mehr wachstumsfördernde Substanzen, als wenn

*) Zu diesen Versuchen ist zu bemerken, daß sie ein Ausfluß jahrelang fortgeführter Technik sind, daß insbesondere die Gewinnung der Zählresultate ein besonderes Einarbeiten nötig macht. Nur Platten mit mittlerem Keimgehalt sind als Zählplatten zu verwenden. Nur aus großen Versuchsergebnissen sind Schlüsse zu ziehen. Gelegentliche Versager kommen auch dem Geübten vor. Eine ausführliche Veröffentlichung aller Versuchsergebnisse erfolgt zusammenfassend an anderer Stelle. (WOLFGANG WEICHARDT, IRMGARD v. SODEN, MAXIMILIAN KNORR, Erg. d. Hyg.).

man ohne Milchsäure nach 15stündigem Verweilen im Eisschrank die Organe auf Extrakt in der beschriebenen Weise verarbeitet*). Wie ich früher zeigte, ist das nach verschiedenen Richtungen von Interesse. Wissen wir doch, daß bei hochgradiger Ermüdung und Störung im Kohlenhydratstoffwechsel besonders septicämische Prozesse zu fürchten sind.

Tabelle I.

Wachstumszahlen mit wässrigen Auszügen von Alkoholextrakten aus Meerschweinchenorganen.

Streptococcus, haemolyt.	
Grad der Verdünnung des Extraktes in 5 ccm Normosal	Zahl der Kolonien
0,2 % ₀₀ (Organe steril bei 37° gehalten)	3 194 862
0,2 % ₀₀ (Organe frisch verarbeitet)	1 179 788
Kontrolle ohne Extrakt, bebrütet	17 400
Kontrolle ohne Extrakt, unbebrütet	11 400

Tabelle II.

Wachstumszahlen von Streptokokken in wässrigen Auszügen von Alkoholextrakten aus Meerschweinchenorganen, die z. T. mit $\frac{n}{10}$ Milchsäure versetzt wurden.

Streptococcus haemolyt.	
Grad der Verdünnung des Extraktes in 5 ccm Normosal mit 1 proz. Glycerin	Zahl der Kolonien
0,2 % ₀₀ (mit $\frac{n}{10}$ Milchsäure versetzt)	3 313 352
0,2 % ₀₀ (ohne Milchsäure)	152 000
Kontrolle ohne Extrakt, bebrütet	4 200
Kontrolle ohne Extrakt, unbebrütet	8 400

Endlich infizierten wir Mäuse mit Friedländerbacillen, töteten die schwer erkrankten Tiere kurz vor dem Exitus und verarbeiteten sie sofort in der oben beschriebenen Weise. Gleichzeitig wurde eine gleiche Menge Mäusematerial ganz gesunder Tiere**) ebenso verarbeitet. Aus Tabelle III geht hervor, daß auch durch Infektion mit Friedländer bei Mäusen eine erhebliche Vermehrung der Streptokokken aktivierenden Spaltprodukte verursacht wird. Diese werden sowohl aus den Körpergeweben als aus den Septikämieerregern, die sich massenhaft im Körper verbreitet hatten, stammen.

Tabelle III.

Wachstumszahlen mit wässrigen Auszügen von Alkoholextrakten aus Mäuseorganen.

Streptococcus haemolyt.		
	Grad der Verdünnung des Extraktes in 5 ccm Normosal mit 1 % Glycerin u. 1 % Natr. asparag.	Zahl der Kolonien
Die Mäuse wurden schwer erkrankt getötet, nachdem sie 48 Stunden vorher mit Friedländerstamm T. geimpft waren.	0,2 % ₀₀	287,551 } †)
		386,952 }
		323,051 }
Die Mäuse wurden gesund getötet und sofort verarbeitet	0,2 % ₀₀	3,200 } †)
		3,000 }
		3,000 }
Kontrolle ohne Extrakt, bebrütet		1,800
Kontrolle ohne Extrakt, unbebrütet		3,800

*) Die Alkoholextrakte der mit Milchsäure versetzten Organe waren biuretpositiv.

**) Als ganz gesund wurden Mäuse nur angesehen, wenn die Temperatur über 37° war. Bei der Sektion wurden alle Organe genau geprüft.

†) Drei Zählplatten der gleichen Verdünnung.

Daß man aus Friedländerreinkulturen allein schon aktivierenden Stoffe gewinnen kann, geht aus folgenden Versuchen hervor:

Es wurden 30 große mit Agar ausgegossene Drigalskischalen mit einem gut wachsenden Friedländerstamm beimpft. Am nächsten Tage wurden die gut bewachsenen Platten durch absoluten Alkohol mit Hilfe des Glasspatels abgeschwemmt. Die Alkoholabschwemmung wurde am Rückflußkühler 20 Minuten gekocht, dann filtriert und im Faust-Heim eingetrocknet. Das Extrakt wurde mit destilliertem Wasser verrieben, filtriert, neutralisiert (Lackmus) und wiederum eingetrocknet. In gleicher Weise wurden unbewachsene, auf Sterilität geprüfte Platten des gleichen Agars ebenso behandelt. Sodann wurden die Extrakte, wie bereits oben beschrieben, in der in der Tabelle angegebenen Verdünnung kurz im strömenden Dampf sterilisiert und in gleicher Weise mit der gleichen Öse einer 18stündigen gleichmäßig bewachsenen Streptokokken-Bouillonkultur beimpft, sodann nach 16—17stündigem Bebrüten bei 37° Blutagarzählplatten gegossen.

Tabelle IV.

Streptococcus haemolyt.			
Grad d. Verdünnung des Extraktes in 5 cem Normosal mit 1% Glycerin u. 1% Natr. asparag.	Zahl der Kolonien bei Verwendung von Extrakt von Friedländerkulturen	Zahl der Kolonien bei Verwendung von Extrakten von Abschwemmungen steriler Agarplatten	Kontrollen ohne Extrakt
0,2 0/00	228,384 189,334 213,001 } *)	5,400 4,000 2,600 } *)	bebrütet —
0,02 0/00	9,600 9,400 5,400 } *)	— — 200 } *)	unbebrütet 400

Der auffallende Unterschied sei durch die beigegebene Photographie festgehalten. Sie gibt auf dem beschriebenen Wege gewonnene Zählplatten der in 0,2 pro mille Extraktverdünnung gewachsenen Streptokokken wieder. (Gegossen wurden die Zählplatten in der Verdünnung 1:100.) Abb. I.

Abb. I.

Schließlich sei noch eine Konzentrationstabelle angeführt, aus der zu entnehmen ist, daß die aktivierenden abiuerten Extrakte schon in recht großen Verdünnungen eine Vermehrung der Parasiten auf Nährmitteln, auf welchen sie sonst nicht zu wachsen vermögen, bedingen. Bei stärkeren Konzentrationen wird ein Optimum erreicht und bei noch höheren Konzentrationen ist eine deutliche Wachstumshemmung festzustellen.

Tabelle V.

Wachstumsszahlen mit wässrigen Auszügen von Alkoholextrakten aus Meerschweinchenorganen nach 17stünd. Verweilen bei 37°.

Streptococcus haemolyt.	
Grad der Verdünnung des Extraktes in 5 cem Normosal mit 1% Glycerin und 1% Natr. asparag.	Zahl der Kolonien
0,1%	5 400
1%	1 664 842
3%	3 348 852
7%	132 000
10%	—
15%	—
Kontrolle ohne Extrakt, bebrütet	—
Kontrolle ohne Extrakt, unbebrütet	—

*) Drei Zählplatten der gleichen Verdünnung.

An anderer Stelle habe ich ausgeführt*), daß auch hier wie auf vielen Gebieten, eine Vielheit der Ursachen vorliegen mag. Strukturechemisch ist die Vermehrung der auf den Körper eingestellten Parasiten infolge Anwesenheit geeigneter, dem Körper entnommener Gruppen verständlich, physikalisch dürfte in bestimmten Konzentrationen eine Dispersitätsvermehrung und infolgedessen eine Erhöhung des Stoffwechsels in Frage kommen. In höheren Konzentrationen sind an geeigneten Objekten Fällungserscheinungen zu beobachten, so daß Dispersitätsverminderungen verständlich sind.

Aus folgenden Versuchen geht hervor, daß durch unsere abiuerten Extrakte nicht nur die Vermehrung als solche, sondern auch andere meßbare Fermentfunktionen bestimmter Parasiten beeinflußt werden (Kohlenhydratstoffwechsel, Giftbildung usw.). Bemerkenswert ist, daß diese Beeinflussung von der Konzentration des wirksamen Extraktes abhängt. Das Optimum der Wirkung ist sowohl für die verschiedenen Stämme als auch für die verschiedenen Fermentfunktionen verschieden:

Streptokokkenstämme wachsen in Tyrodelösung nicht, im Gegenteil, die eingesäten Keime gehen darin in 48 Stunden zugrunde, wie wir an der Hand von Zählplatten bei vielen Stämmen feststellen konnten. Setzt man 2% unserer abiuerten Extrakte zu Tyrodelösung ohne Traubenzucker, so bekommt man erhebliche Streptokokkenzahlen. Bei Zusatz von 1% Traubenzucker dagegen sind die Streptokokkenzahlen nach 48 Stunden Wachstums gering, trotz Vorhandensein von Säure. Wir sehen also, daß Keimzahl und Säuregrad durchaus nicht konform gehen. Eine elektive Beeinflussung des Kohlenhydratabbaues liegt zweifellos vor.

Von besonderem Interesse ist ferner die *Beeinflussung der Giftbildung* durch unsere Extrakte. Auch hier ist eine Steigerung nur bei bestimmten Konzentrationen, die wieder nach den verschiedenen Stämmen schwanken, festzustellen. Bei höheren Konzentrationen findet Herabsetzung statt.

Folgende Abbildung gibt eine nach der intracutanen Methode RÖMERS mit Diphtherietoxin behandelte Meerschweinchenhaut wieder. Links wurde die Injektion mit Diphtheriebouillonkultur vorgenommen, rechts waren die Bacillen in 2proz. Extrakt-Tyrodelösung gewachsen. Ihre Vermehrung war in dieser Konzentration des Extraktes zwar auch herabgesetzt und ihre Formen waren verändert, doch war die Giftbildung in viel höherem Maße geschädigt als die Vermehrung. Auf der rechten Seite war die Injektionsmenge um das Vierfache gegenüber links gesteigert, so daß dadurch eine absolut größere Bacillenmenge als an der linken Stelle injiziert worden war. Trotzdem ist die Toxinwirkung an dieser Stelle ganz gering.

Abb. 2**).

Wir gewinnen durch derartige Versuche, die von mir schon seit langem angestellt wurden und zum Teil auch schon veröffentlicht worden sind, neue Einblicke in das Wesen vieler Virulenz- und Immunitätserscheinungen.

Wie ich bereits im Jahre 1920 in Nr. 38 der Münch. med. Wochenschr. S. 1086 mitgeteilt habe, gelang es mir, „thermostabile, die Infektionserreger aktivierende abiuerte Wachstumsstoffe aus dem Tierkörper auszuziehen“ und zu zeigen, daß die gleichen Substanzen, welche eine Aktivierung der Infektionserreger bedingen, je nach der Verteilung, auch ihre Vermehrung und den übrigen Stoffwechsel herabsetzen können***).

*) Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 885 und Referat auf dem Kongreß der deutschen Dermatolog. Ges. Hamburg, Mai 1921, Kongreßbericht Arch. f. Dermatolog. u. Syphil. 83, 160. 1922.

**) Die Abbildung 2 ist der Inaugural-Dissertation von IRMGARD v. SODEN „Eiweißfreie alkoholisch-wässrige Extrakte aus dem tierischen Körper und ihr Einfluß auf Biologie und Morphologie von Mikroorganismen“, Erlangen 1922, entnommen.

***) S. auch Nr. 31 der Dtsch. med. Wochenschr. 1921 S. 885 und Referat vor der Dtsch. Dermatolog. Gesellsch. in Hamburg, Mai 1921, Arch. f. Dermatolog. u. Syphil. 183, 160. 1921.

Diese Herabsetzung hängt von zwei Faktoren ab: von der Konzentration der Substanzen und von der Empfindlichkeit der Fermentfunktion. Man sollte, wie ich in Nr. 4 der Münch. med. Wochenschr. 1922 ausgeführt habe, diesen abiiureten Substanzen, die nach den verschiedensten Richtungen jetzt mit chemischen und physikalischen Mitteln durchforscht werden können, nicht in grob schematischer Weise lediglich eine reizende Wirkung zuschreiben. Über die Berechtigung des Ausdrucks „Aktivierung“ auf diesem Gebiete siehe meine Diskussion mit A. BIER in der Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 365.

Neuerdings weisen A. v. WASSERMANN und M. FICKER¹⁰⁾ in einer kurzen Mitteilung auf noch zu veröffentlichende Versuche von KOJIMA hin. Nach diesem wird durch Zufügen von Aktivatoren zu 2% Traubenzuckerbouillon die vermehrte Produktion einer sehr akut wirkenden giftigen Substanz seitens des Fränkelbacillus bewirkt.

Die Autoren knüpfen hieran die Anschauung, daß das Vorhandensein derartiger Aktivierungen im Darmkanal zu schweren Störungen des Allgemeinbefindens führen kann und daß in solchen Fällen die „mechanische Entfernung der Darmingesta, welche als Aktivator die eigentliche Ursache darstellen, weit bessere Ergebnisse erzielen muß, als der Versuch durch eine immer problematische Darmdesinfektion auf die Darmbakterien direkt wirken zu wollen“.

Durch diese Ausführungen werden unsere über die Aktivierung von Streptokokken gewonnenen Anschauungen und Befunde bestätigt und erweitert (s. a. A. SCHITTENHELM²⁾).

Chemische Charakterisierungen der im Darmkanal gefundenen aktivierenden Spaltprodukte wurden bisher nicht mitgeteilt. Es wäre z. B. interessant zu wissen, ob schon abiiurete Substanzgemische auch hier für die Aktivierung genügen. Auch sind Konzentrationsversuche noch nicht bekannt geworden.

Aus unseren Befunden mit Streptokokken möchte ich jedoch den Schluß ziehen, daß auch in bezug auf die Darmflora das gleiche gilt wie in bezug auf die Beeinflussung des Fermentstoffwechsels der Streptokokken durch abiiurete Körperextrakte. In höheren Konzentrationen werden auch hier die einzelnen Fermentfunktionen gelähmt werden.

Ich möchte deshalb die praktischen Schlußfolgerungen der beiden Autoren auf Grund unserer älteren Erfahrungen auf diesem Gebiete anders formulieren:

Die gleichen Substanzen, welche die Infektionserreger aktivieren, können in höherer Konzentration auch als Schutzstoffe wirken. Oft ist also ihr Vorhandensein im Körper wichtig und ihre Entfernung nicht erwünscht. Gelingt sie nicht vollständig, was in der Praxis nicht selten der Fall sein dürfte, so wirken die geringen zurückbleibenden Reste auf gewisse Bakterien „aktivierend“.

Auch hierfür lassen sich praktische Beispiele anführen.

Literatur: ¹⁾ PETERSEN, W. F., Protein Therapy etc. The Macmillan Company. New York 1922. — ²⁾ A. SCHITTENHELM, Theorie und Praxis der Proteinkörperwirkung. Referat auf der 9. Versammlung der freien Vereinigung für Mikrobiologie Pfingsten 1922. Zentrbl. f. Bakt. etc. u. Med. Klin. 1922, S. 949 u. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 351. — ³⁾ W. WEICHARDT, Ergebnisse der Hygiene. (Berlin, Julius Springer). 5, 275. 1922. — ⁴⁾ R. SCHMIDT, Ergebnisse d. ges. Med. 3, S. 56. — ⁵⁾ H. FREUND, Med. Klin. 1920, S. 437; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 93, H. 1—3, S. 92. — ⁶⁾ STARKENSTEIN, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 205. — ⁷⁾ EDELMANN, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 497. — ⁸⁾ KYRLE, Wien. klin. Wochenschr. 1917, S. 707. — ⁹⁾ W. WEICHARDT, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 107; 1921, S. 365; 1921, S. 39; 1920, S. 1085; 1920, S. 91; 1919, S. 289; 1918, S. 581; 1915, S. 1525; Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1914, 22, S. 586; Ergebnisse d. Hyg. 5, S. 275; Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 885; Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 872. — ¹⁰⁾ A. v. WASSERMANN u. FICKER M., diese Wochenschr. 1922, S. 1159.

DIE ENTEROTROPISCHE HARNSÄURE.

[Zweite Mitteilung]¹⁾]

Von

Prof. THEODOR BRUGSCH und Dr. JULIUS ROTHER.

Aus der II. med. Klinik der Charité in Berlin.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. KRAUS.)

Wer sich von der Harnsäure in der Galle überzeugen will, möge folgendes Verfahren anwenden:

50 ccm Gallenblaseninhalte von Leichen werden mit 200 ccm Wasser und 5 ccm konz. Schwefelsäure versetzt; etwa vorhandene grobe Schleimmassen werden vorher abzentrifugiert oder durch Stehenlassen sedimentiert. Man kocht fünf Stunden am Rückflußkühler, macht noch warm mit Natronlauge schwach alkalisch und dann mit Essigsäure schwach sauer. Der (manchmal dunkelgrüne, manchmal schwarzbraune) Niederschlag wird abfiltriert und heiß ausgewaschen. Das Filtrat wird mit etwa 10 g Natriumacetat und etwa 3 g Natriumbisulfit versetzt und zum Sieden erhitzt. Beim Zusatz von etwa 20 ccm 10proz. Kupfersulfatlösung fällt nunmehr ein Niederschlag aus, der nach dreiminutenlangem Sieden abfiltriert, mit heißem Wasser gut ausgewaschen, vom Filter abgespritzt und dann nach Zusatz von etwa 1 ccm konz. Salzsäure durch Einleiten von Schwefelwasserstoff unter Erwärmen zerlegt wird. Nach vollständigem Verjagen des überschüssigen Schwefelwasserstoffes (Kontrolle durch Bleipapier) wird das Filtrat auf einige Kubikzentimeter eingedampft. Die Harnsäure krystallisiert genau wie aus dem Harn schön aus und ist leicht als solche zu identifizieren.

Der gleiche Versuch gelingt, wenn man durch Hepaticusdrainage erhaltene Lebergalle vom Menschen demselben Verfahren unterwirft. Wir haben die Harnsäure aus 300 ccm Fistelgalle dargestellt.

Naturgemäß ist dieses Verfahren nur ein präparatives und kein quantitatives, da durch Aufschließen mit Schwefelsäure nach fünfständigem Kochen Harnsäure zerstört wird. So fanden wir beispielsweise durch fünfständiges Erhitzen von 20 mg Harnsäure in 200 ccm Wasser und 5 ccm Schwefelsäure nach diesem Verfahren nur etwa den dritten Teil, von 10 mg Harnsäure nur etwa den fünften Teil wieder. (Colorimetrische Analysen.)

Trotzdem gelang es uns so, präparativ aus der Fistelgalle rund 50 mg in 1000 Galle aufzufinden; aus der Blasengalle rund 200 mg. Das sind nur Minimalwerte; der wirkliche Wert muß weit höher liegen.

Die Frage der Harnsäureausscheidung mit der Galle ist eine derart grundlegende, daß unser Bestreben dahin gerichtet sein mußte, hier wenigstens annähernde Vorstellungen über die Größe der enterotropischen Harnsäure zu gewinnen. Vier Wege mußten beschritten werden: Die Untersuchung der Blasengalle, der Fistelgalle, der Duodenalgalle und der Faeces. Man kann die Blasengalle nicht einfach mit der Fistelgalle und mit der Duodenalgalle vergleichen, denn die Blasengalle ist eingedickte Galle, die Duodenalgalle kann eingedickte Galle sein oder auch verdünnte Galle durch Beimischung von Magendarmsaft. Um hier einen Ausweg zu finden, haben wir die Fiktion der *reduzierten enterotropischen Harnsäure* eingeführt. Wir fanden mittels der HIJMAN VAN DEN BERGHschen Colorimetrie den Farbstoffgehalt der Blasengalle durchschnittlich 1 : 1000, der Fistelgalle 1 : 10 000, der Duodenalgalle zwischen 1 : 10 000 und 1 : 200 000. Man darf wohl nach unseren Erfahrungen aus der Duodenalsondierung auf 24 Stunden berechnet einen Duodenalgallenwert von 1000 ccm mit einem Farbstoffgehalt von 0,1 g als die Norm ansehen. Auf diesen Wert ist der Harnsäurewert der Fistelgalle oder Blasengalle oder Duodenalgalle zu reduzieren, solange wir nicht die Möglichkeit haben, an Gallenfistelträgern mit vollständigem Abschluß nach dem Darm hin die Gallensekretion absolut zu fassen.

Das schwierigste war nun die Methodik der Harnsäurebestimmung in der Galle. Nach vielen Vorversuchen ist es uns gelungen, eine Methode zu finden, mit Hilfe deren es möglich ist, nach Fällung der Harnsäure mit Silber die Bestimmung colorimetrisch durchzuführen. Für die konzentrierte Blasengalle haben wir allerdings Versager dieser Methode zu verzeichnen, was vermerkt werden muß.

Die Methode besteht im Zusatz von einigen ccm konz. Ammoniak zu etwa 50 ccm Duodenal- oder Fistelgalle, deren Farbstoff-

¹⁾ Vgl. die erste Mitteilung: Diese Zeitschrift Nr. 30, S. 1495 (1922).