

Weiteres über die Lymphe nach Injection von Tetanusgift.

Von

Dr. F. Ransom.

(Aus der Abtheilung für experimentelle Therapie
des Instituts für Hygiene und experimentelle Therapie der Universität Marburg.)

(Der Redaction zugegangen am 28. Mai 1900.)

In einer in der vorigen Nummer dieser Zeitschrift erschienenen Arbeit sind die Versuchsergebnisse mitgetheilt worden, welche ich bei einer vergleichenden Untersuchung des Blutes und der Lymphe von Hunden nach intravenöser Injection von Tetanusgift bzw. Tetanusantitoxin erhielt. In dem folgenden Bericht möchte ich zunächst die oben erwähnte Arbeit in einem Punkte ergänzen und dann einige Versuche, welche die Resorptionswege des Tetanusgiftes sowie des Tetanusantitoxins nach subcutaner Verabreichung ermitteln sollten, besprechen.

Zu den Untersuchungen über die Vertheilung des Tetanusantitoxins zwischen dem Blute und der Lymphe im Hundekörper nach intravenöser Injection hatte ich das Antitoxin in der Form von Serum eines immunisirten Pferdes, also eine dem Hundesystem fremde Serumart, angewandt. Damals stand mir kein anderes hochwerthiges Serum zur Verfügung. Jedoch wäre es möglich, dass das Antitoxin in der Form von Serum eines immunisirten Hundes sich anders als ein fremdartiges antitoxisches Serum im Hundekörper verhält. Eine Ergänzung der Versuche in dieser Richtung schien mir daher erforderlich und ist jetzt ausgeführt worden. Ein mir von Professor Behring zur Verfügung gestellter Hund, welcher gegen Tetanus isopathisch immunisirt worden war, lieferte ein Serum, dessen Antitoxinwerth etwas mehr als $\frac{1}{5}$ A. E. (= 8 Millionen — Ms) in 1 ccm. betrug. Von diesem Serum habe ich 15 ccm. in die Blutbahn eines anderen Hundes gebracht, dessen Blut und

Lympe dann in bestimmten Zeitabschnitten auf Antitoxin geprüft wurden. Die Lympe ist von dem geöffneten Ductus thoracicus, das Blut von der rechten Arteria femoralis entnommen worden.

Die Prüfungen sind mit dem Serum der Lympe bezw. des Blutes ausgeführt worden.

Versuch 1.

Einführung von antitoxischem **Hundeserum** in die Blutbahn eines **Hundes**.

Protokoll 1.

Hund 11	26. III. 1900.	Blieb gesund.
7200 g	10 Uhr 45 Min. Ductus thoracicus geöffnet.	
	10 „ 57 „ 15 ccm. antitoxisches Hundeserum intravenös.	
	11 Uhr Injection fertig.	
	2 „ Blutentnahme.	
	5 „ „	

Die Lympe floss continuirlich in geeignete Behälter ab, welche zunächst $\frac{1}{4}$ stündlich, nachher $\frac{1}{2}$ stündlich gewechselt wurden. Einige von diesen Lymph- sowie die beiden Blutproben untersuchte ich auf ihren Antitoxinwerth. Die Ergebnisse der Prüfungen sind in Tafel 1 wiedergegeben.

Tafel 1.¹⁾ Hund 11.

Lymphserum.

Zeit nach der Injection	Geprüft auf in 1 ccm.	Verlauf	Antitoxinwerth in 1 ccm. circa
Erste Viertelstunde	12 000 — Ms	○	15 000 — Ms
	20 000 — Ms	+ 4 $\frac{1}{2}$ Tage	
	40 000 — Ms	+ 36 Stunden	
Zweite Viertelstunde	100 000 — Ms	○	100 000 — Ms
	200 000 — Ms	+ 36 Stunden	

¹⁾ Was die Erklärung der Zeichen und Abkürzungen u. s. w. betrifft, verweise ich auf die Anmerkung zu der vorigen Arbeit.

Zeit nach der Injection	Geprüft auf in 1 ccm.	Verlauf	Antitoxinwerth in 1 ccm. circa
1 Stunde bis 1 1/2 Stunden	40 000 — Ms 100 000 — Ms 200 000 — Ms	○ + 7 1/2 Tage + 36 Stunden	95 000 — Ms
3 Stunden bis 3 1/2 Stunden	40 000 — Ms 100 000 — Ms 200 000 — Ms	○ + 6 1/2 Tage + 36 Stunden	90 000 — Ms
5 Stunden bis 5 1/2 Stunden	100 000 — Ms 200 000 — Ms	+ 3 Tage + 36 Stunden	80 000 — Ms
6 Stunden bis 6 1/2 Stunden	40 000 — Ms 100 000 — Ms	○ + 2 1/2 Tage	75 000 — Ms

Blutserum.

3 Stunden	200 000 — Ms 240 000 — Ms	○ + 4 1/2 Tage	220 000 — Ms
6 Stunden	200 000 — Ms 240 000 — Ms 300 000 — Ms	○ + 3 1/2 Tage 2 Tage	200 000 — Ms

Die Zeiten der Blutentnahmen sowie die Zeitabschnitte für die Lymphe sind vom Moment der fertigen Antitoxineinverleibung berechnet.

Aus der Tafel ersehen wir, dass das Antitoxin sehr bald nach der Injection in der Lymphe zu finden war. Schon in der Probe, welche während der ersten Viertelstunde nach der Injection aufgefangen wurde, konnte ich zwischen 12000 und 20000 — Ms und in der Lymphe von der zweiten Viertelstunde etwa 1000000 — Ms in 1 ccm. nachweisen. Die Lymphe, welche in dem Zeitraum von 1 bis 1 1/2 Stunden nach

der Injection abfloss, hatte einen etwas niedrigeren Werth. Dieses Sinken des Antitoxingehalts der Lymphe setzte sich, wie ein Blick auf die fünf Prüfungen auf 100000 — Ms in 1 ccm. deutlich beweist, bis zum Ende des Versuches fort.

Demnach hatte der Antitoxingehalt der Lymphe ziemlich schnell ein Maximum erreicht, dem bald ein Antitoxinverlust folgte. Blut wurde drei und sechs Stunden nach der Antitoxininjection entnommen. Betrachten wir die Prüfungen der beiden Blutproben, so ersehen wir, dass das Serum des erstgenommenen Blutes einen etwas höheren Antitoxinwerth zeigte, als bei der zweiten Probe gefunden wurde.

Sehr interessant ist ein Vergleich zwischen dem Blute und der Lymphe in Bezug auf Antitoxinwerth: hierbei erfahren wir, dass, wie in meinen früheren Versuchen, wozu ich mich eines antitoxinhaltenden Pferdeserums bediente, so auch hier, als ich dem Hundekörper Hundeserum beibrachte, der Antitoxinwerth des Blutes am Ende des Versuches (6 Stunden nach der Injection) erheblich höher als der der Lymphe war. Die Zahlen sind 200000 — Ms in 1 ccm. Blutserum und 75000 — Ms in 1 ccm. Lymphserum, ein Verhältniss von ca. 2,5 : 1.

Vom physiologischen Standpunkt aus und in Anbetracht der nahen Beziehungen zwischen dem Antitoxin und der Proteinstoffe des Serums ist diese Beobachtung von gewisser Bedeutung. Alle unsere bisherigen Erfahrungen machen es unwahrscheinlich, dass das Antitoxin allein für sich aus dem Blute in die Lymphe übergeht, vielmehr dürfen wir annehmen, dass es wenigstens zu einem Theil des Serumproteins in inniger Beziehung steht¹⁾ und mit diesem übertritt. Reines bzw. proteinfreies Antitoxin zu bekommen, ist bis jetzt Niemandem gelungen. Wenn wir nun ein so zu sagen mit einem Stempel versehenes Protein in die Blutbahn einführen und finden, dass es sich zwischen Blut und Lymphe in einem Ver-

¹⁾ Seng. Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskrankh. Bd. XXXI.

Marcus. Diese Zeitschr. Bd. XXVIII., Heft 5 und 6.

Freund und Sternberg. Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskrankh. Bd. XXXI.

hältniss von ca. 2¹/₂ im Blute zu 1 in der Lymphe vertheilt, so ist damit, glaube ich, ein nicht unwesentlicher Beitrag zur Frage der Entstehung der Lymphe gebracht. Auf der andern Seite spricht dieser Befund für die Vermuthung, dass das Antitoxin ein Proteinstoff sei, denn in dem Blutlymphkreislauf verhält es sich wie die darin enthaltenen normalen Proteine, indem etwas mehr als zweimal so viel im Blute zurückbleibt, als in die Lymphe übergeht. Im Uebrigen geht aus diesem und den vorigen Versuchen hervor, dass die Vertheilung des Antitoxins im Hundekörper nach intravenöser Injection in ähnlicher Weise vor sich geht, ob das Serum von einem Hunde oder einem Pferde stammt.

Ich gehe jetzt über zu der Erörterung der Frage: Wie betheiligte sich die Lymphe an der Verbreitung des Tetanusgiftes und des Tetanusantitoxins nach subcutaner Injection?

Versuch 2.

Eröffnung des Ductus thoracicus und bald darauf folgende subcutane Injection einer grösseren Menge Tetanusgift.

Protokoll 2.

Hand 15	10. IV. 1900.		
8400 g.	10 Uhr 45 Min.	Eröffnung des Ductus thoracicus.	11. IV. ○
	11 Uhr.	4.5 ccm. <u>Tetanusgift Nr. 5 v. 4. IV. 1900</u>	12. IV. —
		60	13. IV. —
		Subcutan in der linken Inguinalgegend,	14. IV. =
		= circa 500 + Ms pro 1 g.	15. IV. +
	11 Uhr 15 Min.	Blutentnahme.	
	11 » 30 »	»	
	12 » 00 »	»	
	1 » 00 »	»	
	3 » 00 »	»	
	5 » 00 »	»	

Das Blut wurde aus der rechten Arteria femoralis entnommen. Sodann erfolgte die Feststellung des Giftwerthes der Lymphe und des Blutes. Die Ergebnisse der verschiedenen Prüfungen sind in Tafel 2 wiedergegeben.

Tafel 2. Hund 15.
Lymphserum.

Zeit nach der Injection	Geprüft auf in 1 cem.	Verlauf	Werth in 1 cem. circa
Zweite Viertelstunde	24 + Ms	○	○
1 Stunde bis 1 1/2 Stunden	27 + Ms	—	10 — Ms
2 Stunden bis 2 1/2 Stunden	25 — Ms 112 — Ms	+ 2 1/2 Tage + 4 1/2 Tage	100 + Ms
3 Stunden bis 3 1/2 Stunden	80 — Ms 230 + Ms	— 2 1/2 Tage — 4 1/2 Tage	200 + Ms
4 Stunden bis 4 1/2 Stunden	160 + Ms 360 + Ms	+ 36 Stunden + 2 1/2 Tage	500 + Ms
5 Stunden bis 5 1/2 Stunden	20 + Ms 320 — Ms 1280 + Ms	+ 20 Stunden — 36 Stunden — 4 Tage	1280 + Ms

Blutserum.

Erste Viertelstunde	20 + Ms	○	○
1 Stunde	28 + Ms 40 + Ms	— Spur	5 + Ms
4 Stunden	30 + Ms 160 + Ms	— —	25 + Ms
6 Stunden	24 + Ms 640 + Ms	+ 3 1/2 Tage ○	35 — Ms

Die Resultate sind ganz unzweideutig. Das Tetanusgift fliesst mit der Lymphe aus dem subcutanen Gewebe in die Lymphgefässe über und erreicht so die Blutbahn. Von den Blutcapillaren wird es nicht oder nur in kleinen Mengen aufgenommen. Das Gift war zwar in kleinen Quantitäten in den Blutproben nachweisbar, jedoch erst eine Stunde nach der Injection und dann nur spurweise. Vier Stunden nach der Injection waren etwa 25 + Ms und noch zwei Stunden später etwa 35 + Ms in 1 ccm. Blutserum.

Diese kleinen Giftmengen, welche sich in der Blutbahn befanden, sind aller Wahrscheinlichkeit nach dahin gelangt, entweder durch Verbindungen zwischen der Lymph- und Blutbahn unterhalb der Einmündung des Ductus thoracicus, oder durch direkte Anastomosen zwischen den Blut- und Lymphcapillaren, die ja thatsächlich existiren sollen. Wie dem auch sei, es kann keinem Zweifel unterliegen, dass, wenn nicht die ganze, so doch die Hauptmenge des resorbirten Giftes das Blut via der Lymphbahn erreichte.

Vom Ende der ersten Stunde nach der Injection an stieg der Giftwerth der Lymphe fortwährend bis zum Schluss des Versuches, zu welcher Zeit ich ca. 1300 + Ms in 1 ccm. fand, also ungleich mehr, als zur entsprechenden Stunde im Blute vorhanden war.

Immerhin ist die Beförderung des Giftes die Lymphwege entlang keine schnelle gewesen. Es wurden ca. 4½ Millionen + Ms in 4.5 ccm. Flüssigkeit subcutan gegeben und dennoch enthielt die 5½ Stunden nach der Injection aus dem Ductus thoracicus abfliessende Lymphe nur etwa 1300 + Ms in 1 ccm. In der Lymphe, welche während der zweiten Viertelstunde nach der Injection abfloss, war noch immer kein Gift nachweisbar, ein Ergebniss, welches nicht allein durch die natürliche Langsamkeit des Lymphstromes¹⁾ zu erklären wäre. Andererseits hat eine Stockung in der Canüle nicht stattgefunden, im Gegentheil, der Abfluss aus dem Ductus betrug

1) Tschirwinsky, Zur Frage über die Schnelligkeit des Lymphstromes. Centralblatt f. Physiol. 1895. Bd. 9. S. 49.

ziemlich regelmässig für die ganze Dauer des Versuches 8 bis 10 ccm. in je einer halben Stunde. Unter diesen Umständen und in der Hoffnung, die Sachlage etwas mehr aufzuklären, machte ich folgenden Versuch:

Versuch 3.

Eröffnung des Ductus thoracicus und bald darauf subcutane Injection einer kleineren Menge Tetanusgift.

Protokoll 3.

Hund 14	16. IV. 1900.	Starb an
13200 g.	11 Uhr 40 Min. Eröffnung des Ductus thoracicus.	Tetanus.
	11 Uhr 45 Min. 1.1 ccm. <u>Tetanusgift Nr. 5 v. 4. IV. 1900</u>	
	5	
	subcutan in der linken Inguinalgegend.	
	= 100 — Ms pro 1 g.	
	Während 5 Minuten leichte Massage der	
	Injectionstelle.	

Obschon die Lymphe, welche ohne Unterbrechung abfloss, halbstündlich bis zu 5¹/₂ Stunden nach der Injection geprüft wurde, habe ich kein Gift darin nachweisen können und gleichfalls keines in dem zu 1, 3 und 5 Stunden nach der Injection untersuchten Blute. Trotzdem starb der Hund später an Tetanus. Dieses Ergebniss machte es erforderlich, die Lymphe längere Zeit nach der Injection zu prüfen.

Versuch 4.

Subcutane Injection einer kleineren Menge Tetanusgift und fünf Stunden später Eröffnung des Ductus thoracicus.

Protokoll 4.

Hund 17	1. V. 1900.	Starb an
13000 g.	7 Uhr Morgens. 1.3 ccm. <u>Tetanusgift Nr. 5 v. 4. IV. 1900</u>	Tetanus.
	6	
	subcutan in der linken Inguinalgegend.	
	= 100 + Ms pro 1 g.	
	12 Uhr 15 Min. Eröffnung des Ductus thoracicus.	

Zwischen der Einführung des Giftes und der Eröffnung des Ductus konnte der Hund sich frei im Zimmer bewegen.

Die Lymphe, welche in dem Zeitraum von 10 bis 10¹/₂ Stunden nach der Injection aufgefangen wurde, enthielt ca. 15 — Ms in 1 ccm. Das Blut, welches 10 Stunden nach der

Injection entnommen wurde, hatte etwa 8 — Ms in 1 cem. Von der 5. bis zur 10. Stunde nach der Injection wurden in der Lymphe sowie im Blute bei den verschiedenen Prüfungen nur ganz kleine Mengen Gift gefunden — keine Maus starb.

Am 5. V. 1900, 4×24 Stunden nach der Injection, wurde etwas Blut aus einer Arterie entnommen, die Prüfung ergab ca. 20 — Ms in 1 cem. Also mehr als nach 10 Stunden. Am 9. V. 1900 = $8 \times 2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection nahm ich nochmals Blut ab und fand in 0,5 cem. desselben genug Gift, um eine Maus von 16 g Gewicht deutlich krank zu machen. Demnach dauerte die Giftzufuhr aus dem Gewebe nach dem Blute mindestens 4×24 Stunden. Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass das Tetanusgift (bei den angewandten Dosen) nur langsam aus dem subcutanen Gewebe in den Blutkreislauf gelangt.

Wir wenden uns jetzt zu der Frage: Wie erreicht das Tetanusantitoxin die Blutbahn, wenn es subcutan gegeben wird?

Die Einzelheiten in Bezug auf die Schnelligkeit, mit welcher das Tetanusantitoxin nach subcutaner Injection in der Blutbahn erscheint und wieder aus derselben verschwindet, sind genügend bekannt und ich hätte mich daher nur mit der Frage zu beschäftigen: Wie gelangt das Tetanusantitoxin aus dem subcutanen Gewebe in die Blutgefäße?

Versuch 5.

Eröffnung des Ductus thoracicus und bald darauf subcutane Injection von Tetanusantitoxin.

Protokoll 5.

Hund 13	29. III. 1900.	Blieb
6700 g.	11 Uhr 45 Min. Eröffnung des Ductus thoracicus.	gesund
	12 Uhr 5 cem. Tet. A. N. ¹⁰ Nr. 60	
	subcutan in der linken Inguinalgegend.	
	= 3000000 — Ms pro 1 g	
	1 Uhr Blutentnahme	
	4 „ „	
	6 „ „	

Ein Blick auf Tafel 3 genügt, um die Thatsachen zu erkennen.

Tafel 3. Hund 13.

Lymphserum.

Zeit nach der Injection	Geprüft auf in 1 cem.	Verlauf	Werth in 1 cem. circa
Erste Viertelstunde	100 — Ms	— 36 Stunden	?
	500 — Ms	— 36 Stunden	
Zweite Viertelstunde	100 — Ms	— 2 ¹ / ₂ Tage	50 — Ms
	500 — Ms	— 36 Stunden	
	3 000 — Ms	— 31 Stunden	
1 Stunde bis 1 ¹ / ₂ Stunden	3 000 — Ms	○	6 000 — Ms
	30 000 — Ms	— 6 ¹ / ₂ Tage	
2 Stunden bis 2 ¹ / ₂ Stunden	30 000 — Ms	—	25 000 — Ms
	200 000 — Ms	— 18 Stunden	
3 Stunden bis 3 ¹ / ₂ Stunden	30 000 — Ms	○	55 000 — Ms
	60 000 — Ms	—	
	200 000 — Ms	+ 36 Stunden	
4 Stunden bis 4 ¹ / ₂ Stunden	100 000 — Ms	○	100 000 — Ms
	120 000 — Ms	Spur	
	400 000 — Ms	+ 36 Stunden	

Blutserum.

1 Stunde	500 — Ms	— 3 ¹ / ₂ Tage	100 — Ms
	3 000 — Ms	— 33 Stunden	
4 Stunden	500 — Ms	—	200 — Ms
	1 000 — Ms	—	
	3 000 — Ms	+ 36 Stunden	
6 Stunden	500 — Ms	—	300 — Ms
	1 000 — Ms	—	
	3 000 — Ms	— 2 ¹ / ₂ Tage	

Das Antitoxin wird mittelst der Lymphbahnen in den Blutkreislauf geführt. Die Blutcapillaren nehmen das Antitoxin nicht oder nur in sehr kleinen Mengen unmittelbar aus dem subcutanen Gewebe auf.

Schon in der Lymphe, welche während der zweiten Viertelstunde nach der Injection aufgefangen wurde, war die Gegenwart von Antitoxin durch die Verzögerung des Todes bei der Maus, die zur Prüfung auf 100 — Ms diente, angedeutet. Der Antitoxinwerth der Lymphe stieg dann während der nächsten Stunden, so dass zwischen 4 und 4 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection etwa 120000 — Ms in 1 cem. Lymphserum gefunden wurden. Es ist anzunehmen, dass die Steigerung des Antitoxinwerthes der Lymphe zum Theil auf der allmählichen Ausbreitung des Serums in dem subcutanen Gewebe beruht, wobei immer mehr Lymphwege in Betracht kommen würden.

Im Vergleich zu der Lymphe hatte das Blut sehr wenig Antitoxin aufzuweisen. Vier Stunden nach der Injection, zu einer Zeit, als die Lymphe 120000 — Ms in 1 cem. enthielt, waren in derselben Menge Blutserum nur etwa 150 bis 200 — Ms, zwei Stunden später war der Werth des Blutserums nur wenig höher. In der That enthielt das Blut eine so kleine Menge Antitoxin, dass wir wohl annehmen dürfen, ihre Erklärung sei in unbedeutenden Verbindungen und Anastomosen zwischen Blut- und Lymphbahn zu finden.

Aus den Versuchen an den Hunden Nr. 13 und 15 haben wir erfahren, dass das Tetanugift sowie das Tetanusantitoxin von dem subcutanen Gewebe aus, wenigstens was den weitaus grössten Theil betrifft, mittelst der Lymphwege die Blutbahn erreicht. Es schien mir noch von Nutzen, zu ermitteln, wo und wann sich die beiden Körper im Händesystem neutralisiren. In diesem Gedanken habe ich folgenden Versuch ausgeführt.

Versuch 6.

Intravenöse Einführung von Tetanusgift und 24 Stunden später Injection von Tetanusantitoxin gleichfalls intravenös.

Protokoll 6.

Hund 16 17. IV. 1900. 10 Uhr Morgens

3250 g. 0.7 ccm. Tet.-Gift Nr. 5 v. 4. IV. 1900

15

in die Ohrvene links.

= ca. 86 — Ms pro 1 g.

18. IV. 1900. 10 Uhr Morgens.

Eröffnung des Ductus thoracicus.

Blutentnahme v. Arteria femoralis.

10 Uhr 35 Min. 1 ccm. Tet. A. N.^o Nr. 60

140

in d. V. jugul. ext. rechts.

= ca. 870 — Ms pro 1 g.

Starb in
Folge der
Operation.

Demnach bekam der Hund intravenös eine sicher tödtliche Dosis Tetanustoxin, der 24 Stunden später 10fach die zur Neutralisation nöthige Antitoxindosis nachgeschickt wurde. Die Vergleichung der Blut- und Lymphproben von kurz vor und kurz nach der Injection des Antitoxins ergab die interessanten Resultate, welche in Tafel 4 aufgestellt sind.

Tafel 4. Hund 16.

Lymphserum.

Zeit	Gepprüft auf in 1 ccm.	Verlauf	Werth in 1 ccm. circa
24 Stunden nach der Gifteinjection	60 — Ms 200 — Ms	= —	45 — Ms

Blutserum.

24 Stunden nach der Gifteinjection	58 — Ms 200 — Ms	— 5½ Tage —	50 — Ms
--	---------------------	----------------	---------

Vor der Antitoxininjection.

Lymphserum.

Zeit	Geprüft auf in 1 ccm.	Verlauf	Werth in 1 ccm. circa
Erste Viertel- stunde nach der Antitoxin- injection	23 + Ms	+ 6 Tage	15 + Ms
Zweite Viertel- stunde nach der Antitoxin- injection	23 + Ms	—	6 + Ms
Dritte Viertel- stunde nach der Antitoxin- injection	23 + Ms	○	○

Blutserum

Eine Viertel- stunde nach der Antitoxin- injection	26 + Ms	○	○
Eine Halbe- stunde nach der Antitoxin- injection	22 + Ms	○	○

Nach der Antitoxininjection.

Zunächst musste der Toxinstand des Blutes und der Lymphe so kurze Zeit als möglich vor der Antitoxininjection ermittelt werden. Zu diesem Zweck öffnete ich 24 Stunden nach der Einführung des Giftes den Ductus thoracicus, um Lymphe zu bekommen, und entnahm zu gleicher Zeit Blut aus der Arteria femoralis. Eine halbe Stunde später injicirte ich das Antitoxin in die rechte Vena jug. ext. Die Lymphmengen, welche während der ersten, zweiten und dritten Viertelstunde nach der Antitoxininjection abflossen, wurden einzeln aufgefangen. Eine Viertel- und eine Halbestunde nach der Anti-

toxininjection entnahm ich je eine Blutprobe aus der Arteria femoralis.

Wie zu erwarten war, enthielt das Blut sowie die Lymphe 24 Stunden nach der intravenösen Einführung von ca. 86 + Ms pro 1 g noch immer einen deutlichen Rest des verabreichten Giftes — in der Lymphe etwa 45 + Ms, im Blutserum etwa 50 + Ms. in 1 ccm. Zu diesem Giftreste stösst nun das nachgeschickte Antitoxin und aus der Tafel ersehen wir, dass schon nach einer Viertelstunde (früher ist nicht untersucht worden) kein Gift mehr im Blute nachweisbar war. Auch zu der Lymphe drängte sich das Antitoxin schnell durch. Während der ersten Viertelstunde nach der Einführung des Antitoxins fiel der Giftwerth der Lymphe zu etwa $\frac{1}{3}$ des Werthes, welcher kurz vor der Injection gefunden worden war. Die Lymphe, welche während der zweiten Viertelstunde nach der Antitoxininjection aufgefangen wurde, enthielt in 0,5 ccm nur eben genug Gift, um einer Maus von 11,5 g Gewicht einen ganz leichten Tetanus zu geben. Schliesslich in der dritten Viertelstunde waren schon alle Kennzeichen des Giftes auch aus der Lymphe verschwunden.

Der Versuch beweist, dass nicht nur das sich im Blute befindende, sondern auch das aus der Blutbahn ausgetretene sich in der Lymphe aufhaltende Gift vom nachgeschickten Antitoxin schnell erreicht und neutralisirt wird.

Schliesslich wäre zu erwähnen, dass die eben mitgetheilten Resultate in einer Beziehung einen praktischen Wink für die Behandlung des Tetanus mit Antitoxin geben. Was nämlich die Wahl der Injectionsstelle betrifft, so unterstützen meine Versuche den schon von Tizzoni und Behring ertheilten Rath: das Antitoxin möglichst nahe an der inficirten Wunde einzuspritzen. Wie wir gesehen haben, wird das Tetanusgift hauptsächlich durch die Lymphgefässe nach der Blutbahn befördert, und zwar ist diese Beförderung eine auffallend langsame: vielleicht setzen die Lymphdrüsen gewisse

Hindernisse einem schnelleren Transport entgegen. Auch das Antitoxin wird in die Lymphbahn aus dem subcutanen Gewebe aufgenommen. Aus diesen Gründen empfiehlt es sich, um eine möglichst schnelle Neutralisation des Giftes zu bewirken, das Heilserum so einzuspritzen, dass es in diejenigen Lymphbahnen, welche die Abfuhr von der inficirten Wunde besorgen, kommt.

Fassen wir die experimentellen Ergebnisse dieser Versuche kurz zusammen, so ergibt sich Folgendes:

Antitoxisches Hundeserum, einem Hunde intravenös beigebracht, vertheilt sich zwischen Blut und Lymphe nicht wesentlich anders, als wenn man antitoxisches Pferdeserum injicirt hätte. In beiden Fällen findet nach einiger Zeit eine Ausgleichung statt, wobei etwa zweimal so viel Antitoxin in dem Blute zurückbleibt, als in die Lymphe übergeht.

Das Tetanustoxin sowohl wie das Antitoxin werden nach subcutaner Injection zunächst in die Lymphbahn aufgenommen und erreichen auf diesem Wege die Blutbahn. Direkt aus dem subcutanen Gewebe werden Toxin und Antitoxin nicht oder nur in verhältnissmässig kleinen Mengen in die Blutbahn aufgenommen.

Die Ueberführung des Tetanusgiftes mittelst der Lymphe aus dem subcutanen Gewebe in die Blutbahn geschieht mit bemerkenswerther Langsamkeit.

Ist das Tetanusgift schon in der Lymphe und in dem Blute verbreitet, so wird es durch nachträglich injicirtes Antitoxin in der Lymphe ebensowohl wie im Blute schnell neutralisirt.
