

## XII.

**Ueber den Einfluss von Kohlensäure,  
bezw. von Alkali auf das antibakterielle Ver-  
mögen von Blut- und Gewebsflüssigkeit, mit  
besond. Berücksichtigung von venöser Stauung  
und Entzündung <sup>1)</sup>**

von

H. J. H a m b u r g e r  
in Utrecht.

Einleitung.

Im Jahre 1892 habe ich nachgewiesen<sup>2)</sup>, dass, wenn man CO<sub>2</sub> durch Blut hindurchleitet, die Vertheilung der Blutbestandtheile über Blutkörperchen und Serum eine bedeutende Aenderung erfährt; das Serum wird reicher an Eiweiss, Fett, Zucker

<sup>1)</sup> Ueber die vorliegenden Untersuchungen erschienen kurze Mittheilungen in den Sitzungsberichten der königl. Acad. d. Wissensch. zu Amsterdam vom 11. April 1897, S. 472 (Holländisch), in der Deutschen Med. Wochenschr. 1897, No. 49. und im Centralbl. f. Bacteriol. u. Parasitenk. 1897, S. 403. Durch äussere Umstände haben die mehr ausführlichen Mittheilungen Verzögerung erfahren.

Was aber die Untersuchungsmethode betrifft, welche von den in gleichartigen Fällen üblichen im Wesentlichen abweicht, so wurde dieselbe in einem separaten Aufsatz (Sitzungsber. 1897, S. 465) sofort ziemlich ausführlich mitgetheilt. Man findet darin eine ablehnende Kritik in Bezug auf das Plattenverfahren zum Zwecke quantitativer Vergleichung des baktericiden Vermögens zweier Flüssigkeiten. Ich hebe letzteres nachdrücklich hervor, weil Winterberg in seiner Arbeit „Zur Methode der Bakterienzählung“ (Zeitschr. f. Hygiene und Infectionskrankheiten 1898, S. 75) kritische Bemerkungen über das Plattenverfahren macht, welche in meiner eben genannten Arbeit bereits ausgesprochen waren. Natürlich deute ich dem Verfasser das nicht übel, weil der Aufsatz holländisch geschrieben wurde.

Ich habe die damals ausgesprochene Kritik über das Plattenverfahren im vorliegenden Aufsatz (vergl. S. 334 u. f.) wiederholt.

<sup>2)</sup> Ueber den Einfluss der Athmung auf die Permeabilität der rothen Blutkörperchen. Zeitschr. f. Biol. 1892. S. 405.

und Alkali, ärmer dahingegen an Chlor. Bezüglich des Alkali war dasselbe schon von Zuntz<sup>1)</sup> beobachtet.

Der genannte Einfluss von  $\text{CO}_2$  erwies sich so bedeutend, dass derselbe bei der Vergleichung des natürlich arteriellen und venösen Blutes noch deutlich sichtbar war. Es fand sich z. B. das Jugularisplasma zuweilen  $\pm 8$  pCt. reicher an Zucker und  $\pm 25$  pCt. reicher an Alkali als das Carotisplasma, obgleich während der Strömung durch die Capillaren die Blutflüssigkeit Zucker und Alkali an die Gewebe abgegeben haben muss<sup>2)</sup>.

Ich habe bei früheren Gelegenheiten<sup>3)</sup> die Bedeutung jener Erscheinungen vom physiologischen Standpunkte untersucht; ich erlaube mir jetzt die Regelung, insoweit dieselbe das Alkali betrifft, vom bakteriologischen Standpunkt zu betrachten.

Erst aber ein Paar Worte zur Erklärung, warum bei Hindurchleitung von  $\text{CO}_2$  der Alkaligehalt des Blutserums so bedeutend steigt; denn das ist für die folgenden Betrachtungen von wesentlichem Interesse. Wie Loewy und Zuntz<sup>4)</sup> und auch Gurber<sup>5)</sup> gezeigt haben, und ich selbst mittels einer von mir ausgedachten Methode<sup>6)</sup> bestätigen konnte, kommt in den rothen Blutkörperchen und im Serum das Alkali in zwei Formen vor: in einer schwer diffusiblen, als Albuminat u. s. w. und in einer leicht diffusiblen, als  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{PO}_4$  u. s. w. Leitet man  $\text{CO}_2$  durch Blut, so wird, sowohl in den Blutkörperchen wie im Serum, ein Theil des Albuminats zersetzt, und es entsteht freies  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , bezw.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; in den Blutkörperchen mehr

1) Beiträge zur Physiologie des Blutes. Inaug.-Diss. Bonn, 1868.

2) Vergleichende Untersuchungen von arteriellem und venösem Blute und über den bedeutenden Einfluss der Art des Defibrinirens auf die Resultate von Blutanalysen. du Bois-Reymond's Archiv 1893 S. 197.

3) Ueber den Einfluss der Athmung auf die Bewegung von Zucker, Fett und Eiweiss. du Bois-Reymond's Archiv 1894.

Weiter: Sitzungsbericht d. k. Acad. d. Wissensch. zu Amsterdam, 26. November 1896, und 27. Febr. 1897.<sup>1)</sup>

4) Pflüger's Archiv, Bd. XLXXX 1894, Bd. 428.

5) Sitzungsber. d. med. physikal. Gesellsch. zu Würzburg, 25. Febr. 1895.

6) Eine Methode zur Trennung und quantit. Bestimmung des diffusiblen und nicht diffusible Alkali in serösen Flüssigkeiten. du Bois-Reymond's Archiv 1897.

als im Serum, weil die ersten das meiste Albuminat enthalten. Aus dem Grunde geht ein Theil des in den rothen Blutkörperchen diffusibel gewordenen Alkali in das Serum hinüber. Zu diesem hinübergetretenen Alkali fügt sich dann noch dasjenige hinzu, welches im Serum selbst diffusibel geworden war. Aber es giebt noch einen dritten Factor, welcher eine Zunahme des im Serum vorhandenen diffusibelen Alkali herbeiführt, nämlich die Eindickung des Serums, welche dadurch entsteht, dass die Blutkörperchen auf Kosten des im Serum vorhandenen Wassers quellen<sup>1)</sup>. Es liegt auf der Hand, dass bei diesem Wasserverlust derprocentische Gehalt des Serums an diffusiblem Alkali zunimmt.

Es sei also bemerkt, dass, wenn wir im Anfang sprachen von einem Alkali-Unterschied von  $\pm 25$  pCt. zwischen venösem und arteriellem Blute, nicht die Rede war vom Gesamtalkali, sondern vom diffusibelen Alkali. Die Differenzen im Total-Alkali-Gehalt sind viel kleiner. Nun ist in der letzten Zeit wiederholt die Aufmerksamkeit gelenkt worden auf die grosse Bedeutung des Alkali für die antibakterielle Wirkung der Blutflüssigkeit.

Am ersten hat Behring<sup>2)</sup> darauf hingewiesen, dass die Empfänglichkeit von Ratten gegenüber Milzbrand in hohem Maasse abhängig ist von der Alkalescenzenz des Blutes, und nach ihm hat eine lange Reihe von Forschern constatirt, dass ein Zusammenhang besteht zwischen Alkalescenzenz und Immunität. In erster Stelle nenne ich von Fodor, der fand, dass man durch Injection von Alkali in die Blutbahn die Widerstandsfähigkeit von Thieren gegenüber Milzbrand steigern kann<sup>3)</sup>, und dass bei Infection mit diversen pathogenen Bakterien der Alkaligehalt des Blutes abnimmt, wenn das Thier zu Grunde gehen wird, dass aber der Alkaligehalt steigt bei den Thieren, welche die Infection überleben<sup>4)</sup>.

Weiter erwähne ich Arloing, Cornevin und Thomas welche durch Einverleibung von Milchsäure in die Blutbahn die

<sup>1)</sup> Von Limbeck. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. B. 35. S. 309.

<sup>2)</sup> Centralbl. f. klin. Medicin 1888, S. 39.

<sup>3)</sup> Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. VII, 1890, No. 24; Bd. X, 1891, No. 1.

<sup>4)</sup> Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XVII, 1895, No. 6 u. 7.

Virulenz des Milzbrandvirus steigern konnten, Experimente, welche von Roux und Nocard bestätigt und ausgedehnt<sup>1)</sup> wurden.

Calabrese<sup>2)</sup> zeigte bei Thieren, welche gegen Anthrax, Diphtheritis und Ricinus immunisirt waren, Steigerung der Blutalkalescenz. Cantani jun. sah zwei Stunden nach Einspritzung von antidiphtheritischem Heilserum Steigerung der Blutalkalescenz, welche Steigerung nach sechs Stunden das Maximum erreichte, während nach zwanzig Stunden die Alkalescenz wieder normal war. Während Injection von antidiphtheritischem Heilserum Vermehrung der Alkalescenz herbeiführte, verursachte die Einspritzung von diphtheritischem Toxin Herabsetzung der Alkalescenz<sup>3)</sup>, welche letztere Beobachtung von v. Fodor und Rigler bestätigt wurde<sup>4)</sup>. v. Lingelsheim<sup>5)</sup> und Boer<sup>6)</sup> studirten in vitro die Steigerung der baktericiden Wirkung des Blutserums nach Hinzufügung verschiedener Alkalien. Zu entsprechenden Resultaten gelangte noch eine Reihe anderer Forscher. Weiter will ich hier noch zwei klinische Thatsachen erwähnen, welche zwar nicht als Beweis, aber jedenfalls als eine Illustration für die günstige Wirkung von Alkali gelten können.

Die erstere betrifft das von Halter<sup>7)</sup> und von Grab<sup>8)</sup> constatirte seltene Vorkommen von Tuberculose bei Kalkarbeitern. Kann man hier nicht denken an die fortwährende Einathmung von  $\text{CO}_2$ , oder des stark alkalischen  $\text{CaO}$ , bzw.  $\text{CaH}_2\text{O}_2$ ? Die zweite bezieht sich auf das häufige Vorkommen von Skrophulose in der Arbeiterklasse, welche sich bekanntlich vorwiegend mit Kartoffeln nährt. Nun hat man constatirt, dass bei Pflanzennahrung der Alkaligehalt des Blutes geringer ist als bei Fleischkost, und Cohnstein<sup>9)</sup> hat gefunden, dass, wenn man Herbivoren oder mit N-armer Kost (Reis und Fett) gefütterte Carnivoren

<sup>1)</sup> Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XXII, 1896 (Ref. S. 566).

<sup>2)</sup> Giornale internazionale delle Scienze mediche. Vol. XXII, 1896, No. 5.

<sup>3)</sup> Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XX, 1896, No. 16 u. 17.

<sup>4)</sup> Centralbl. f. Bakteriologie. Bd. XXI, 1897, No. 4 u. 5.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. Hygiene. Bd. VIII, 1890, S. 201.

<sup>6)</sup> Ebenda. Bd. IX, 1891, S. 479.

<sup>7)</sup> Berliner klin. Wochenschr. 1888, No. 36—38.

<sup>8)</sup> Prager med. Wochenschr. 1890, No. 25.

<sup>9)</sup> Dieses Archiv. Bd. CXXX, 1892, S. 332.

arbeiten lässt, der Alkaligehalt des Blutes allmählich abnimmt, eine Erscheinung, welche nicht eintritt bei Carnivoren, welche mit Fleisch gefüttert werden.

Dass in der That ein Zusammenhang besteht zwischen Blutalkalescenz und Immunität, darf kaum mehr bezweifelt werden.

Es schien mir nun von Interesse zu untersuchen, ob das Serum von Blut, welches mit  $\text{CO}_2$  behandelt war, bei einem höheren Gehalt an diffusiblem Alkali, auch ein grösseres antibakterielles Vermögen besitzen würde, als das Serum des nicht mit  $\text{CO}_2$  behandelten Blutes.

### Versuchsverfahren.

Fast alle Versuche wurden angestellt mit Pferdeblut, erstens weil man von dieser Blutspecies leicht eine grosse Quantität bekommen kann, zweitens weil das Serum sich so bequem gewinnen lässt. In eine Glasstückchen enthaltende, sterilisirte Flasche wurde Blut aufgefangen und so lange geschüttelt, bis es defibrinirt war. Dann wurde unter aseptischen Cautelen, unter Zurücklassung des Fibrins, der grösste Theil des Blutes mittels einer Pipette entfernt und in eine andere mittels Gummistopfens verschliessbare Flasche hinübergebracht und bewahrt. Es braucht kaum gesagt zu werden, dass es bei vergleichenden Untersuchungen, der raschen Senkung der rothen Blutkörperchen wegen nöthig war, das Blut jedesmal vor dem Gebrauch zu schütteln.

Es wurde nun eine Bürette von bekanntem Inhalt ganz mit Blut angefüllt und ein Theil dieses Blutes durch reine sterile  $\text{CO}_2$  vertrieben. Nach Verschliessung der Bürette mit einem Gummistopfen wurde das Blut tüchtig mit der bekannten  $\text{CO}_2$ -Menge geschüttelt und dann aus der Bürette entfernt, um zugleich mit einer Portion des nicht mit  $\text{CO}_2$  behandelten Blutes dem Einfluss der Centrifugalkraft ausgesetzt zu werden. Um den Kohlensäuregehalt der beiden Blutsorten möglichst unverändert zu lassen, wurden die dickwandigen Glasröhren, in welchen man centrifugirte, ganz mit Blut angefüllt. Auf diese Weise erhielten wir dann die zwei Serumsorten, deren bakterienfeindliches Vermögen verglichen werden sollte. Als Bakterien wurden benutzt *Staphylococcus pyogenes aureus* und *B. anthrax*, übergeimpft in Pferdeserum. Es wurden keine Bouillon-

culturen gebraucht, weil bekanntlich der Uebergang von Bakterien in ein anderes Medium einen nachtheiligen Einfluss auf dieselben ausübt. Indessen hätte in unserem Fall der Fehler nicht gross sein können, wenn man Bouilloncultur angewandt hätte; denn das Serum des normalen und des  $\text{CO}_2$ -Blutes bieten als Nährboden keine wesentliche Differenzen dar, und es galt hier nur eine Vergleichung zwischen dem baktericiden Vermögen beider Sera; jedesmal wurde hierzu dieselbe Cultur gebraucht.

Die Vergleichung der bakterientödtenden Kraft der beiden Sera hatte dann folgender Weise statt:

Gleiche Quantitäten wurden versetzt mit demselben Volumen einer mittels fein ausgezogener Pipette abgemessenen Cultur und die Gemische vier Stunden bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Dann wurden von den klaren Gemischen gleiche Quantitäten in Eprouvetten mit 5 cc Bouillon gebracht, und die Flüssigkeiten in den Brutofen gesetzt. Alle Eprouvetten hatten dieselbe Weite.

Jede Stunde wurde untersucht, in welchem Röhrchen eine Trübung sichtbar wurde.

Wenn es ausnahmsweise Abends zu spät geworden war, die Beobachtungen fortzusetzen, so wurden alle Röhrchen aus dem Brutofen entfernt und an einen kühlen Ort gesetzt, um am folgenden Morgen wieder unter den Einfluss von Körpertemperatur gebracht zu werden. Die Stunden ausserhalb des Brutofens sind in den Resultatsangaben nicht mitgezählt worden.

Natürlich war die Trübung am ersten sichtbar in dem Röhrchen, wo noch die meisten entwicklungsfähigen Bakterien vorhanden waren, m. a. W. wo das entsprechende Serum am wenigsten baktericid gewesen war. Diese Beobachtungen wären also für die Beantwortung unserer Fragen genügend gewesen. Wir wünschten aber auch ein wo möglich vergleichend-quantitatives Bild zu bekommen.

Hierzu nahmen wir, nach der üblichen Methode, aus den vier Stunden alten Serum-Culturgemischen gleiche Quantitäten, brachten dieselben in 5 cc Agar-Agar, fertigten Platten an, und zählten endlich in den letzteren die Colonien. Es stellte sich aber heraus, dass die mittels dieser Methode

erzielten Resultate kein Vertrauen verdienten<sup>1)</sup>. Geht doch die Methode von der Voraussetzung aus, dass jedes entwicklungsfähige Bakterium auf sich selbst eine Colonie bildet. Diese Voraussetzung ist aber nicht richtig, denn oft haben die Stäbchen und Coccen die Eigenschaft, sich in Gruppen von zwei oder mehreren zu entwickeln, und es werden also mehrere Keime für die Bildung einer Colonie gebraucht. Dann giebt es noch eine andere Erscheinung, welche in dieser Hinsicht mit der vorigen auf eine Linie gestellt werden muss: es ist die Agglutination.

Verhalten sich nun die beiden auf das bakterienfeindliche Vermögen zu untersuchenden Flüssigkeiten in vollkommen gleicher Weise mit Bezug auf die Gruppierung der darin sich entwickelnden Keime und auch mit Bezug auf die Agglutination, so giebt das Verhältniss der in beiden Platten sich entwickelnden Colonien auch das Verhältniss der entwicklungsfähigen Keime an, sonst nicht. Es ist aber kaum zu controliren, wann man zu einer derartigen Annahme berechtigt ist. Dazu kommt dann noch eine technische Schwierigkeit, welche auch nicht zum Vortheil der Methode ist. Es ist namentlich sehr schwer, eine gleichmässige Vertheilung der Keime in dem halbflüssigen Agar zu erzielen<sup>2)</sup>.

Zu welchen Fehlern das genannte, vielgeübte Plattenverfahren führen kann, lehrt die folgende Beobachtung, welche denn auch zu den obigen Betrachtungen Veranlassung gegeben hat.

Wir wünschten das bakterielle Vermögen von Carotis- und Jugularis-Blutserum gegenüber dem *Staphylococcus pyogenes aureus* zu vergleichen. Hierzu wurden 5 cc der beiden Serumsorten versetzt mit einer gleichen Menge einer Bouilloncultur. Nachdem die Röhrrchen 14 Stunden in einem Brutofen bei 37° verweilt hatten, war augenscheinlich im Carotis-Serum etwa zweimal so viel Cultur vorhanden, als im Jugularis-Serum. Aus beiden Paaren von Röhrrchen (mit jedem Serum wurde ein doppelter Versuch angesetzt) wurde nun eine gleiche Quantität der Cultur in 5 cc verflüssigten Agar-Agar gebracht; dann wurden die Gemische vorsichtig geschüttelt und Platten gegossen. Und was stellte sich

<sup>1)</sup> Sitzungsber. d. königl. Acad. d. Wissensch. zu Amsterdam 1897. S. 465 (Holländisch).

<sup>2)</sup> Auf diese Schwierigkeit hat auch Winterberg hingewiesen.

nun heraus? In den, dem Carotis-Serum entsprechenden Platten wurden gezählt 148 und 177 Colonien, und in der dem Jugularis-Serum entsprechenden 470 und 431 Colonien. Gerade das Umgekehrte hätte man erwartet.

Indessen fiel es auf, dass die Colonien der Carotisplatte viel grösser waren, als die der Jugularisplatte. Bei Messung mittels Ocularmikrometer 3, Obj. C. Zeiss, zeigten 50 Colonien in einer der Carotisplatten einen Gesamtdurchmesser von 297, während 50 Colonien einer Jugularisplatte einen Gesamtdurchmesser von 161 aufweisen.

Es lag auf der Hand, hier zu denken an die Möglichkeit, dass im Carotis-Serum der *Staphylococcus* sich zu grösseren Gruppen vereinigt hatte, als im Jugularis-Serum. Die mikroskopische Untersuchung der flüssigen Serumculturen bestätigte diese Voraussetzung vollkommen.

Ich entschloss mich nun, eine andere Zählungsmethode zu versuchen, und zwar in erster Stelle die directe Zählung der einzelnen Bakterien mit oder ohne Färbung; bei der technischen Ausführung stiess ich aber auf so grosse Schwierigkeiten, dass ich die Methode ruhen liess<sup>1)</sup>.

Im Zusammenhang mit der eben erwähnten Beobachtung über die Grösse der Colonien entstand der Gedanke, statt der Anzahl, das Gesamtvolum der Mikroben zu bestimmen. Diese Methode, welche die an Zusammenwachsung und Agglutination, ebenso wie die an eine ungleichmässige Vertheilung der Keime in den verflüssigten festen Nährboden gebundenen Schwierigkeiten vermeidet, hat uns bei einer genauen Controle sehr befriedigende Resultate geliefert.

Die Methode wird folgender Weise ausgeführt.

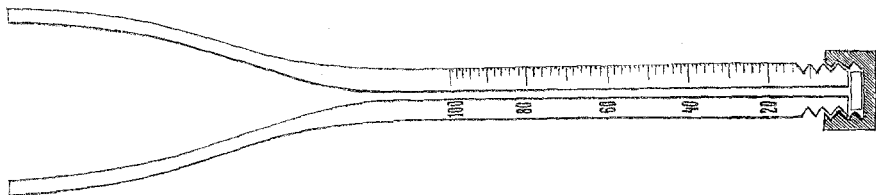
Von zwei Flüssigkeiten, deren Bakterienmenge verglichen werden soll, werden gleiche Quantitäten in je 5 cc Bouillon gebracht und die Gemische in den Brutofen gesetzt. Nach

<sup>1)</sup> Winterberg (a. a. O.) hat eine derartige Methode doch durchgeführt. Der Verfasser bemerkt aber selbst, dass die Methode, obgleich für einzelne wissenschaftliche Probleme anwendbar, zu quantitativen Zwecken schon darum nicht brauchbar ist, weil viele Bakterien Verbindungen von mehr als einem Individuum bilden.



einigen Stunden hat sich in beiden eine Cultur entwickelt, und nun wird in gleichen Volumen der beiden Culturen das Volum der darin vorhandenen Bakterien bestimmt. Diese Bestimmung findet statt in Glasröhrchen, welche ich zu diesem Zweck habe anfertigen lassen.

Wie aus der Figur ersichtlich, besteht dasselbe aus einem Trichter, welcher sich in ein Capillarrohr fortsetzt. Letzteres wird verschlossen mittels Ebonitstopfens, welcher mittels einer am Glas angebrachten Schraubenwindung aufgesetzt werden kann. Behufs des genauen Verschlusses ist das Capillarrohr unten flach abgeschliffen und liegt auf dem Boden des Ebonitstopfens ein rundes Gummiplättchen (mittels eines Korkbohrers aus einem Gummirohr ausgeschnitten).



Viel kommt natürlich an auf die Genauigkeit der Eintheilung des Capillarrohres. Controlversuche mittels derselben Quantität Quecksilber, welche wir jedesmal in ein anderes Röhrchen überbrachten, lehrten, dass der maschinellen Graduirung nicht zu trauen ist, nicht nur weil die scheinbar gleich weiten Capillarrohre verschiedener Apparate nicht immer dieselbe Weite besitzen, sondern auch weil das Capillarrohr eines und desselben Apparates nicht an allen Stellen genau die gleiche Weite hat. Wir haben es daher vorgezogen, selbst Scalen anzufertigen; Dieselben bestanden aus einem Streifen durchscheinenden Calquapapiers, welches, um bei Reinigung des Röhrchens die Eintheilung vor dem Einfluss von Flüssigkeit zu schützen, erst zwei Mal mit Gelatine und dann mit Firniss bedeckt wurde.

Der Trichter des Apparates enthält etwa 7 cc, die Länge des Capillarrohres beträgt 60 mm, der Durchmesser des Lumens  $1\frac{1}{2}$  mm. Ich habe oft auch Apparate benutzt mit feinerem Capillarrohr, für die Fälle namentlich, wo die Bakterienmenge

kleiner war. Nachdem dann die Röhrchen gef llt waren, mit gleichen Quantitäten der Bouillencultur, wurden dieselben centrifugirt, bis das Volum des Bodensatzes constant war. Die Centrifuge hatte eine constante Umdrehungsgeschwindigkeit.

Um nun die baktericide Kraft von zwei Serumsorten zu vergleichen, wurde folgender Weise experimentirt:

5cc der beiden Flüssigkeiten wurden mit gleichen Volumina derselben Cultur versetzt und 4 Stunden bei Zimmertemperatur <sup>1)</sup> sich selbst überlassen. Dann wurden aus den beiden Eprouvetten gleiche Quantitäten in 5cc Bouillon gebracht und die Gemische der Brutofen-Temperatur ausgesetzt. Jede Stunde wurde controlirt, in welchem Röhrchen eine Trübung sich zu zeigen anfang. Wenn nun in beiden Eprouvetten die Trübung sichtbar war, in der einen stärker als in der anderen, so wurden dieselben noch einige Zeit im Ofen belassen, und aus beiden gleiche Quantitäten in den beschriebenen Trichterr hrchen centrifugirt.

Es liegt auf der Hand, dass die relativen Volumina der Bodens tze nicht das wahre Verhältniss des baktericiden Vermögens beider Sera ausweisen werden; man bekommt nicht viel mehr als ein in Zahlen ausgedrucktes qualitatives Bild, welches als Controle dienen kann für das durch die Zeitaufnahme der ersten Trübung erzielte Resultat. Denn bekanntlich wird das Wachsthum der Bakterien in Vitro beschränkt durch die von denselben gebildeten Stoffwechsel Produkte. Zu einer Zeit also, wo in der Eprouvette, welche anfangs die geringste Trübung zeigte, die Bakterien ihre Entwicklung fortsetzten, haben die Bakterien der anderen Eprouvette dieselbe beendet. Wartet man nun noch etwas länger, so ist auch bald das Entwicklungs-Maximum in der ersten Eprouvette erreicht, und dann sind die Volumina der Bodens tze aus beiden Eprouvetten gleich. Hieraus ergibt sich, dass das Verhältniss der Bodensatz-Volumina abhängig ist von der Zeit, in der man dieselben untersucht, und man darf, um ein gutes qualitatives Bild zu bekommen, nicht zu lange mit der Centrifugirung warten.

<sup>1)</sup> Wir zogen es vor, das Serum bei Zimmertemperatur auf die Bakterien einwirken zu lassen, damit nicht bei Körpertemperatur die Alexine schneller zersetzt werden.

# 1. Einfluss der Kohlensäure auf das bactericide Vermögen des Serums.

Carotisblut des Pferdes wird geschüttelt mit 20 Vol. pCt.  $\text{CO}_2$ . 5 cc des entsprechenden Serums, sowie auch 5 cc Serum des normalen, nicht mit  $\text{CO}_2$  behandelten Blutes werden versetzt mit derselben Quantität einer Cultur von *Staphylococcus pyogenes aureus* in Pferdeserum. Das Gemisch wird während 4 Stunden bei Zimmertemperatur ( $16^\circ\text{C}$ .) sich selbst überlassen; dann werden gleiche Quantitäten letzterer Flüssigkeit in gleich weite Eproutetten mit 5 cc Bouillon gebracht und in den Brutofen gesetzt.

6 Stunden nachher ist eine Trübung sichtbar in dem dem normalen Blute entsprechenden Serum; von einer Trübung im anderen, dem  $\text{CO}_2$ -Blute entsprechenden Serum ist aber nichts zu bemerken. Dieselbe fängt erst vier Stunden später aufzutreten an.

Die beiden Röhrchen werden noch 3 Stunden im Brutofen belassen und von dem Inhalt 4 cc centrifugirt. Im Ganzen sind also die Culturen 13 Std. erhitzt gewesen.

Bakterien-Volumen, dem normalen Serum entsprechend	46	Theilstriche.
-	-	$\text{CO}_2$ -Serum
	18,5	

Die  $\text{CO}_2$  hat also die bactericide Wirkung des Serums bedeutend gesteigert.

Die folgende Versuchsreihe ist eine Wiederholung des vorigen Experiments, mit dem Unterschiede, dass jetzt jedesmal zwei Parallelversuche angestellt wurden. Weiter wurde, um etwa ein Bild zu bekommen von der absoluten Grösse des bactericiden Vermögens der beiden Sera, von den beiden Serum-Cultur-Gemischen geimpft in Bouillon nicht nur, nachdem die Sera 4 Stunden Gelegenheit gehabt hatten, Bakterien zu tödten, sondern auch unmittelbar.

Versuchen wir, der Kürze wegen die Resultate in eine Tabelle zusammenzufassen. Zum Verständniss dieser Tabelle sei bemerkt, dass Spalte I eine Angabe der untersuchten Flüssigkeiten enthält; die zweite Spalte giebt die Zeit, während welcher das Bouillon-Staphylococcus-Gemisch im Brutofen stehen musste, um einen Anfang von Trübung in der Bouillon herbeizuführen. Hierzu wurden stündlich die Röhrchen aus dem Brutofen genommen und untersucht. Die bei den Parallel-Versuchen erhaltenen Zahlen sind nebeneinander gesetzt. Letzteres gilt auch von den in der dritten Spalte gefundenen Zahlen. Dieselben beziehen sich auf das Volumen der centrifugirten Bakterien.

Einfluss von CO<sub>2</sub> auf das baktericide Vermögen des  
Blutserums.

I.		II.		III.	
Flüssigkeiten:		Zeit, während welcher das Bouillon-Staphylococcus-Gemisch im Brutofen verbleiben musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen.		Volumen der Bakterien in 4 cc des Bouillon-Staphylococcus-Gemisches, nach- dem dasselbe 15 Stunden im Brutofen verweilt hatte.	
1.	5 cc Serum des normalen Blutes, versetzt mit der Staphylococcus-Cultur; aus dem Gemisch w. unmittelbar eine kl. Quant. geimpft in 5 cc Bouillon.	3	4	64	61.5
2.	5 cc Serum des normal. Blutes, versetzt mit der Staphylococcus-Cultur; aus dem Gem. w. 4 Stunden nachher dieselbe Quantität wie in 1 geimpft in 5 cc Bouillon.	7	7	43.5	46
3.	5 cc Serum des CO <sub>2</sub> -Blutes, versetzt mit der Staphylococcus-Cultur; aus dem Gem. w. 4 Stunden nachher dieselbe Quantität wie in 1 geimpft in 5 cc Bouillon.	11	11	19	19

Aus dieser Tabelle erhellt:

1. dass bei den Parallelversuchen die entsprechenden Zahlen gut miteinander übereinstimmen;
2. dass die erste Trübung hervortritt nach 3—4 Stunden und zwar da, wo die Mikroben dem Einfluss der baktericiden Wirkung des Serums nur einen Augenblick ausgesetzt gewesen sind; dass die Trübung aber länger auf sich warten lässt, wenn die Mikroben längere Zeit

(4 Stunden) mit dem Serum in Berührung gewesen sind, und endlich, dass die Trübung am längsten ausbleibt, wenn statt des normalen Serums, Serum des  $\text{CO}_2$ -Blutes auf die Mikroben eingewirkt hat;

3. dass die in Spalte III erwähnten Gesamt-Volumina der Bakterien zu derselben Schlussfolgerung führen, wie die in Spalte II beobachteten Zeiten, zur Schlussfolgerung namentlich, dass das Serum des  $\text{CO}_2$ -Blutes mehr Bakterien entwickelungsunfähig macht, als das Serum des normalen Blutes.

Die folgende Versuchsreihe ist eine Wiederholung der vorigen, mit dem Unterschiede, dass jetzt statt Staphylococcus, Milzbrand gebraucht wurde.

Einfluss von  $\text{CO}_2$  auf das baktericide Vermögen des Blutserums.

I	II		III	
Flüssigkeiten	Zeit, während welcher das Bouillon-Milzbr.-Gemisch im Brutofen verbleiben musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen.		Volumen der Bakterien in 5 cc des Bouillon-Milzbr.-Gemisches, nachdem dasselbe 21 Stunden im Brutofen verweilt hat.	
5 cc Serum des normal. Blutes, versetzt mit der Milzbr. - Cultur; a. dies. Gem. wird unmittelbar eine kl. Quantität geimpft in 5 cc Bouillon	5	5	49	52
2. 5 cc Serum des normal. Blutes, versetzt mit der Milzbr. - Cultur; a. diesem Gem. w. 4 Stunden nachher dieselbe Quantität, wie in 1, geimpft in 5 cc Bouillon	10	10	25	25



antibakterielle Vermögen ab, aber es blieb doch noch viel grösser als das unveränderten normalen Serums.

Das ging hervor aus folgendem Versuch:

Es werden zwei Portionen Pferdeblut genommen; eine wird geschüttelt mit 25 Vol. pCt.  $\text{CO}_2$ , die andere nicht. Die Volumsbestimmung der körperlichen Elemente in den beiden Portionen ergibt, dass durch die Behandlung des Blutes mit  $\text{CO}_2$  das Serum eine Volumsabnahme von 8,4 pCt. erfahren hat<sup>1)</sup>.

Es wird nun von drei Serumsorten das bakterienfeindliche Vermögen bestimmt.

1. Vom Serum des ursprünglichen, unverdünnten Blutes.
2. Vom mit 8,4 pCt. Wasser versetzten Serum des  $\text{CO}_2$ -Blutes.
3. Vom nicht mit Wasser versetzten Serum des  $\text{CO}_2$ -Blutes.

Zu den Versuchen werden wieder zwei Mikrobenarten gebraucht: Staphylococcus und B. anthrax. Erst ein Versuch mit Staphylococcus.

Einfluss der Wasserabgabe des Serums auf dessen baktericides Vermögen.

Flüssigkeiten	Zeit, während welcher das Bouillon-Staphylococcus-Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen.		Volumen der Bakterien in 5cc des Bouillon-Staphylococcus-Gemisches, nachdem dasselbe 15 Stunden im Brutofen verweilt hatte	
1. Serum des normalen unveränderten Blutes.	4	4	57	63
2. Serum, welches nach Behandlung des Blutes mit 25 pCt. $\text{CO}_2$ , mit 8,4 pCt. Wasser versetzt worden ist.	10	10	29	26
3. Nicht mit Wasser versetztes Serum des mit 25 pCt. $\text{CO}_2$ behandelten Blutes.	11	12	24	22,5

Vergleicht man 2 und 3 so sieht man, dass durch Verdünnung mit Wasser die baktericide Kraft abgenommen hat; die Vergleichung mit 1 aber lehrt, dass die durch  $\text{CO}_2$  herbeigeführte Steigerung des baktericiden Vermögens nur theil-

<sup>1)</sup> Die Volumensbestimmung geschah nach der Methode, welche ich beschrieben habe in der Zeitschr. f. Biologie 1897, S. 254.

weise, und zwar nur für einen kleinen Theil dem Wasserverlust des Serums zugeschrieben werden kann.

Die folgende Tabelle giebt eine Wiederholung des Versuches. Derselbe wurde angestellt mit Milzbrand.

Einfluss der Wasserabgabe des Serums auf dessen baktericide Vermögen.

Flüssigkeiten	Zeit, während welcher das Bouillon-Milzbr.-Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zeigen zu können.		Volumen der Bakterien in 8cc des Bouillon-Milzbrand-Gemisches, nachdem dasselbe 13 Stunden im Brutofen verweilt hatte.	
1. Serum des normalen unveränderten Blutes	3 Stunden	3 Stunden	69	63
2. Serum, welches n. Behandlung des Blutes mit 25 pCt. CO <sub>2</sub> mit 9.5 pCt. Wasser versetzt worden ist	8 Stunden	8 Stunden	25	20
3. Serum des nicht mit Wasser versetzten Serum d. mit 25 pCt. behandelten Blutes	9 Stunden	9 Stunden	18	20½

Wie man sieht, ist das Resultat genau dasselbe wie das in der vorigen Versuchsreihe enthaltene. Durch Wasserabgabe des Serums an die Blutkörperchen nimmt das baktericide Vermögen des Serums ein wenig zu.

Es war nun weiter die Frage, inwieweit das CO<sub>2</sub> als solches an der Steigerung der baktericiden Wirkung des Serums theiligt war. Hatten ja doch die Untersuchungen von Fränkel<sup>1)</sup> gelehrt, dass CO<sub>2</sub> das Leben von Milzbrand- und anderer Bacillen schädigt. Es wurde nun Serum von CO<sub>2</sub>-Blut erst mit so viel Wasser versetzt, bis das Volum wieder das Ursprüngliche geworden war; dann wurde, um die CO<sub>2</sub> zu vertreiben, das Serum einem durch Watte gereinigten Luftstrom unterworfen. Das-

<sup>1)</sup> Die Einwirkung der Kohlensäure auf die Lebensthätigkeit der Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. V, S. 332.



selbe geschah mit dem Serum des nicht mit  $\text{CO}_2$  behandelten Blutes, sodass in den beiden Sera kaum ein Unterschied im  $\text{CO}_2$ -Gehalt mehr angenommen werden konnte. Von den beiden Sera (2 und 3) wurde nun die baktericide Kraft verglichen. Zur Controle und zu gleicher Zeit auch zur Bestätigung der in den beiden vorigen Versuchsreihen erzielten Resultate ist auch dies nicht mit Luft behandelte Serum des  $\text{CO}_2$ -Blutes in die Tabelle aufgenommen.

Einfluss der  $\text{CO}_2$  als solcher auf das baktericide Vermögen des Serums.

Flüssigkeiten.	Zeit, während welcher das Bouillon-Milzbr.-Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen.	Volumen der Bakterien in 6 cc des Bouillon-Milzbr.-Gemisches, nachdem dasselbe 17 Stunden im Brutofen verweilt hatte.
1. Serum, welches nach Behandl. d. Blutes m. 25 pCt. $\text{CO}_2$ mit 8 pCt. Wasser versetzt worden ist.	9	31.5
2. Serum 1, mit Luft behandelt.	5	55
3. Serum des unverändert., normalen Blutes, mit Luft behandelt.	3	65

Vergleicht man die Resultate von 1 und 2, so erhellt, dass  $\text{CO}_2$  in der That das baktericide Vermögen des Serums gegenüber Milzbrand gesteigert hat. Bei Vergleichung von 2 und 3 stellt sich heraus, dass ausser dem Wasserverlust des Serums und dem Einfluss von  $\text{CO}_2$  noch ein Factor vorhanden ist, welcher an der Steigerung des baktericiden Vermögens des Serums nach Einwirkung von  $\text{CO}_2$  auf Blut theilhaftig ist.

Die folgende, mit *Staphylococcus* angestellte Versuchsreihe bestätigt dieses Resultat.

Einfluss der  $\text{CO}_2$  als solcher auf das baktericide Vermögen  
des Serums.

Flüssigkeiten:	Zeit, während welcher das Bouillon-Staphylococcus-Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen.		Volumen der Bakterien in 5 cc des Bouillon-Staphylococcus-Gemisches, nachdem dasselbe 17 Stunden im Brutofen verweilt hat.	
1. Serum, welches nach Behandlg. des Blutes mit 25 pCt. $\text{CO}_2$ mit 8 pCt. Wasser versetzt worden ist.	8	7	51	55
2. Serum 1, mit Luft behandelt.	5	5	71	68
3. Serum des unveränderten normalen Blutes, mit Luft behandelt.	7	7	80	82

Auch aus diesen Versuchen geht hervor, dass bei Einwirkung von  $\text{CO}_2$  auf Blut, auch die  $\text{CO}_2$  als solche an der Steigerung der baktericiden Kraft des Serums theiligt ist.

Die beiden letzteren Tabellen lehren aber noch mehr. Vergleicht man namentlich 1, 2 und 3, so stellt sich heraus, dass, wenn man im Serum des  $\text{CO}_2$ -Blutes den Wasserverlust compensirt und die  $\text{CO}_2$  vertrieben hat, das Serum immer noch ein grösseres baktericides Vermögen besitzt, als ursprünglich der Fall war.

Mit Rücksicht auf die Betrachtungen auf S. 330—332 war es wahrscheinlich, dass die Steigerung des Alkaligehalts hiervon die Ursache war.

Um diese Vorstellung zu prüfen, haben wir die Steigerung des Alkaligehalts durch Hinzufügung einer entsprechenden Säuremenge neutralisirt und dann die Bestimmung des baktericiden Vermögens des also erhaltenen Serums wiederholt. War unsere Voraussetzung richtig, so musste das gefundene baktericide Vermögen nahezu übereinstimmen mit dem des ursprünglichen Serums des unveränderten Blutes.

Die folgende Tabelle wird ohne Erläuterung verständlich sein:  
Einfluss des Alkaliegehalts auf das baktericide Vermögen  
des Serums.

Flüssigkeiten:	Zeit, während welcher das Bouillon-Staphylococcus-Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen.	Volumen der Bakterien in 4 cc des Bouillon-Staphylococcus-Gemisches, nachdem dasselbe 12 Stunden im Brutofen verweilt hatte.
1. Serum des normalen, unveränderten Blutes.	3 Stunden	43
2. Serum, welches nach Behandlg. des Blutes mit 25 pCt. CO <sub>2</sub> mit 6 pCt. Wasser versetzt worden ist.	6 "	10
3. Serum 2, mit Luft behandelt.	5 "	29 $\frac{1}{2}$
4. Serum 3, mit $\frac{1}{10}$ norm. Schwefelsäure versetzt, bis der Gehalt an diffusiblem Alkali übereinstimmt mit dem im norm. Serum.	3 "	49

1, 2 und 3 geben wieder eine Bestätigung des früher Gefundenen. Deutlich geht daraus noch wieder hervor, dass wenn man dem Serum des CO<sub>2</sub>-Blutes das verlorene Wasser zurückgegeben und die hinzugefügte CO<sub>2</sub> entfernt hat, das Serum noch immer mehr bactericid ist, als das Serum des normalen, unveränderten Blutes. Wenn man aber das Serum des CO<sub>2</sub>-Blutes nach den beiden Behandlungen mit soviel Säure versetzt, dass sein diffusibles Alkali dem des normalen Serums entspricht, so bekommt man ein Serum, dessen bakterienfeindliches Vermögen von dem des normalen Serums kaum abweicht.

Wir werden noch zwei der vielen Versuchsreihen erwähnen, welche wir ausgeführt haben, um letzteres Ergebniss mit voller Sicherheit festzustellen. Noch eine Versuchsreihe mit Staphylococcus, die andere mit Milzbrand.

Einfluss des Alkaligehalts auf das baktericide Vermögen  
des Serums.

Flüssigkeiten:	Zeit, während welcher das Bouillon-Staphylococcus-Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen	Volumen der Bakterien, in 5 cc des Bouillon-Staphylococcus-Gemisches, nachdem dasselbe 15 Stunden im Brutofen verweilt hatte.
1. Serum des normalen, unveränderten Blutes.	4 Stunden	67½
2. Serum, welches nach Behandlg. des Blutes mit 25 pCt. CO <sub>2</sub> mit 5 pCt. Wasser versetzt worden ist.	8 "	24
3. Serum 2, mit Luft behandelt.	6 "	41½
4. Serum 3, mit $\frac{1}{10}$ norm. Schwefelsäure versetzt, bis der Gehalt an diffusiblem Alkali übereinstimmt mit dem im Serum.	4 "	78

Einfluss des Alkaligehalts auf das baktericide Vermögen  
des Serums.

Flüssigkeiten:	Zeit, während welcher das Bouillon-Milzbr.-Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen.	Volumen der Bakterien in 5 cc des Bouillon-Milzbr.-Gemisches, nachdem dasselbe 15 Stunden im Brutofen verweilt hatte.
1. Serum des normalen, unveränderten Blutes.	3 Stunden	55
2. Serum, welches nach Behandlg. des Blutes mit 25 pCt. CO <sub>2</sub> mit 8 pCt. Wasser versetzt worden ist.	7 "	14

Flüssigkeiten	Zeit, während welcher das Bouillon-Milzbr.-Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen.	Volumen der Bakterien in 6cc des Bouillon-Milzbrand-Gemisches, nachdem dasselbe 17 Stunden im Brutofen verweilt hatte.
3. Serum 2, mit Luft behandelt.	6 Stunden	32
4. Serum 3 mit $\frac{1}{10}$ norm. Schwefelsäure versetzt, bis der Gehalt an diffusiblem Alkali übereinstimmte mit dem im unveränderten Serum.	4 „	60

Die drei Tabellen ergeben einstimmig, dass die Steigerung, welche das bactericide Vermögen des Serums erfährt, nachdem  $\text{CO}_2$  auf das Blut gewirkt hat, theilweise auf die Vermehrung des Alkaligehalts des Serums zu beziehen ist.

Die folgende Tabelle enthält eine Versuchsreihe, welche angestellt wurde mit 10 pCt.  $\text{CO}_2$ , statt mit 25 pCt., wie in den vorigen Versuchen.

Weiter unterscheidet sich die folgende Tabelle von den vorhergehenden dadurch, dass dieselbe eine complete Analyse der Factoren enthält, welche die durch  $\text{CO}_2$  herbeigeführte Steigerung des bactericiden Vermögens bedingen.

Einfluss von  $\text{CO}_2$  auf das bactericide Vermögen des Blutserums.

Flüssigkeiten:	Zeit, während welcher das Bouillon-Staphylococcus-Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen	Volumen der Bakterien in 5 cc des Bouillon-Staphylococcus-Gemisches, nachdem dasselbe 12 Stunden im Brutofen verweilt hatte.
1. Serum des normalen, unveränderten Blutes.	3 Stunden	72
2. Serum des mit 10 pCt. $\text{CO}_2$ behandelt. Blutes.	7 „	26

Flüssigkeiten.	Zeit, während welcher das Bouillon-Staphylococcus Gemisch im Brutofen verweilen musste, um einen Anfang von Trübung zu zeigen.	Volumen der Bakterien in 5 cc des Bouillon-Staphylococcus-Gemisches, nachdem dasselbe 15 Stunden im Brutofen verweilt hatte.
3. Serum 2, mit 5 pCt. Wasser versetzt, um die Wasser-Abgabe zu compensiren.	6 Stunden	41½
4. Serum 3, mit Luft behandelt, um die CO <sub>2</sub> zu vertreiben.	6 „	54
5. Serum 4, mit $\frac{1}{10}$ norm. Schwefelsäure behandelt, um den Gehalt an diffusiblem Alkali in Uebereinstimmung zu bringen mit dem im Serum.	3 „	76

Diese Versuchsreihe bestätigt für 10 pCt. CO<sub>2</sub>, alle Resultate, welche erreicht worden sind bei Schüttelung des Blutes mit 25 pCt., d. h. Steigerung des baktericiden Vermögens des Serums durch die CO<sub>2</sub> als solche, durch Einengung des Serums und durch Zunahme des Alkaligehalts.

Indessen spielt letzterer Factor eine bedeutendere Rolle, als sich aus den vier letzteren Tabellen entnehmen lässt; denn durch die zwei anderen Factoren: den Einfluss der Kohlensäure als solcher und die Einengung des Serums, wird ebenfalls eine Vermehrung des Alkali herbeigeführt. (Vergl. S. 330 u. 331.)

## II. Vergleichung des baktericiden Vermögens von Carotis- und Jugularis-Serum.

Die gefundene Steigerung des baktericiden Vermögens des Serums durch Schüttelung des Blutes mit 25 und 10 pCt. CO<sub>2</sub>, machte es wahrscheinlich, dass ein entsprechender Unterschied zu beobachten sein würde bei Vergleichung des Carotis- und Jugularis-Serums. Hatte sich ja früher u. A. herausgestellt, dass

der Gehalt des diffusiblen Alkali im Jugularis-Serum zuweilen 25 pCt. grösser war, als im Carotis-Serum des Pferdes<sup>1)</sup>. Das Serum wurde auf zweierlei Weisen erhalten:

1° durch Gerinnenlassen des Blutes und Zusammenziehung des Blutkuchens; 2° durch Defibriniren und Centrifugiren.

In beiden Fällen wurde Pferdeblut gebraucht.

Nach der ersten Methode wurde das Blut einfach in eine sterilisirte, mit gläsernem Stöpsel verschliessbare Flasche aufgefangen und sich selbst überlassen. Die Flasche war ganz mit Blut angefüllt. Nach der zweiten wurde das Blut auf die früher beschriebene Weise mittels Glasstückchen in geschlossenen Flaschen defibrinirt. Auch hier waren die Flaschen, um den Gasgehalt möglichst unverändert zu lassen, ganz angefüllt. Um den Fehler zu umgehen, welcher entstehen würde, wenn das Serum nicht in allen Schichten dieselbe Zusammensetzung hätte, wurde dasselbe mittels einer grossen Kugelpipette möglichst vollkommen entfernt und gut vermischt.

Das Serum des defibrinirten Blutes wurde vor dem Gebrauch auch noch centrifugirt.

Wir haben nun das nach beiden Methoden erhaltene Jugularis-Serum verglichen. Von jedem der vier Sera wurden 5 cc versetzt mit gleichen Quantitäten einer Staphylococcus-Cultur und mit gleichen Mengen einer Milzbrand-Cultur. Wir hatten also 8 Röhrchen. Wie in den obigen Versuchen wurden die Bakterien während 4 Stunden bei Zimmertemperatur mit den Sera in Berührung gelassen.

Die Einrichtung der Tabelle ist leicht ersichtlich; in der ersten Spalte findet man die gebrauchten Flüssigkeiten, in der zweiten, auf welche Weise dieselben erhalten worden sind, in der dritten die Stundenzahl, innerhalb welcher eine Trübung eintreten anfang; die vierte Spalte giebt die Volumina der Bakterien, welche sich nach einiger Zeit in der Bouillon entwickelt hatten. Um Raum zu ersparen, sind die Angaben der Spalten abgekürzt. Dieselben werden aber deutlich genug sein, insbesondere nach Vergleichung mit den in der vorigen Tabelle.

<sup>1)</sup> Vergleichende Untersuch. von arteriellem und venösem Blute u. s. w. Archiv f. Anat. u. Physiol. 1893, S. 166.

Vergleichung des baktericiden Vermögens von Carotis- und von Jugularis-Serum.

Flüssigkeiten	erhalten durch	Milzbrand		Staphylococcus	
		Trübung tritt ein nach	Volum. d. Bacteria nach 14 Stunden	Trübung tritt ein nach	Volum. d. Bacteria nach 14 Stunden
Carotis-Serum	Defibriniren	3 Stunden	70,5	4 Stunden	64
Jugularis-Serum	Defibriniren	5 "	47	5 "	48
Carotis-Serum	Gerinnung und Auspressung	5 "	54	5 "	53,5
Jugularis-Serum	Gerinnung und Auspressung	9 "	25	8 "	31

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass beim defibrinirten, sowie beim nicht defibrinirten Blute das Carotis-Serum weniger baktericid ist, als das Jugularis-Serum.

Weiter stellte sich heraus, dass das aus dem Blutkuchen erhaltene Serum bezw. kräftiger baktericid ist, als das aus dem defibrinirten Blute abgeschiedene.

Ich lasse noch ein Paar Versuchsreihen folgen, welche auf dieselbe Weise angestellt worden sind.

Vergleichung des baktericiden Vermögens von Carotis- und von Jugularis-Serum.

Flüssigkeit	erhalten durch	Milzbrand		Staphylococcus	
		Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien nach	Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien nach
Carotis-Serum	Defibriniren	5 Std.	61	3 Std.	81
Jugularis-Serum	"	8 "	50	6 "	67,5
Carotis-Serum	Gerinnung und Auspressung	7 "	53	7 "	62
Jugularis-Serum	Gerinnung und Auspressung	11 "	29,5	10 "	45



Flüssigkeit	erhalten durch	Milzbrand		Staphykokoccus	
		Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien nach	Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien nach
Carotis-Serum	Defibriniren	4 Std.	69	3 Std.	91
Jugularis-Serum	„	6 „	59,5	7 „	78
Carotis-Serum	Gerinnung und Auspressung	7 „	61	7 „	75,5
Jugularis-Serum	Gerinnung und Auspressung	8 „	52	12 „	48

Wie man sieht, ganz die nämlichen Resultate, wie in der ersten Tabelle.

Warum das aus dem Blutkuchen ausgepresste Serum mehr baktericid ist, als das entsprechende, aus defibrinirtem Blute erhaltene, kann ich jetzt nicht erklären. Vielleicht handelt es sich hier um einen Unterschied in der Anzahl zerfallener Leukocyten, welcher nach der Gerinnung grösser sein müsste, als nach dem Defibriniren. Besitzen ja die Leukocyten die Eigenschaft, bei ihrem Zerfall baktericide Stoffe zu liefern.

Mit der gefundenen Thatsache, dass Carotis-Serum weniger baktericid ist, als Jugularis-Serum, scheint in Einklang zu stehen, was eine Anzahl von Forschern<sup>1)</sup> beobachtet hat nach Durchtrennung vasomotorischer Nerven. Stets fanden sie, dass das Auftreten mikrobischer Entzündungen dadurch begünstigt wurde. Man hat Recht, hier zu denken an eine durch die arterielle Hyperämie hervorgerufene Verringerung der Alkalescenzenz.

<sup>1)</sup> Charrin et Ruffer, C. R. de la Société de Biol. 1889.

Hermann, Annales de l'Inst.-Past. 1891, No. 4.

Ochotine, Archives de méd. expérim. 1892.

Roger, C. R. de la Société de Biol. 1896.

Fraenkel, Archives de méd. expérim. 1892.

Dache et Malvoz, Annales de l'Inst. Past. 1892.

### III. Das baktericide Vermögen des Blutserums bei venöser Stauung.

Nach den obigen Ergebnissen konnte man erwarten, dass durch venöse Stauung, wobei der Kohlensäuregehalt des Blutes noch grösser ist, als im normal-venösen Blute, dementsprechend auch das bakterienfeindliche Vermögen des Serums über das des venösen Blutserums hinausgehen würde.

Bei einem Pferde wurde Blut aus der V. Jugularis. entnommen; ein Theil wurde in geschlossener Flasche defibrinirt; ein anderer sich selber überlassen zur Gerinnung und Abscheidung des Serums. Dann wurde die V. Jugularis 10 Minuten zusammengepresst und wieder in zwei Flaschen Blut geleitet.

Von den vier Serumsorten wurde nun das antibakterielle Vermögen verglichen, und zwar auf genau dieselbe Weise, wie es geschehen war bei der Vergleichung von Carotis-Serum und Jugularis-Serum.

Ich kann daher ohne vorherige Erläuterung die Versuchsergebnisse in eine Tabelle zusammenfassen.

Einfluss venöser Stauung auf das baktericide Vermögen des Blutserums.

Flüssigkeit	erhalten mittels	Milzbrand		Staphylococcus	
		Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien nach	Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien nach
Jugularis-Serum normal	Defibrinirung	2 Std.	81	3 Std.	54
Jugularis-Serum bei Stauung	"	7 "	50,5	9 "	41,5
Jugularis-Serum normal	Gerinnung und Auspressung	3 "	74	4 "	46
Jugularis-Serum bei Stauung	Gerinnung und Auspressung	9 "	54,5	11 "	34

Diese Resultate lassen keinen Zweifel übrig. Das Jugularis-Serum ist sowohl gegenüber Milzbrand, wie gegenüber Staphylococcus kräftiger baktericid bei Stauung, als

unter normalen Umständen, gleichviel ob das Serum erhalten sei nach Defibrinierung oder nach Gerinnung.

Ich lasse noch zwei Versuchsreihen folgen, aus welchen dasselbe Resultat hervorgeht.

Einfluss venöser Stauung auf das bactericide Vermögen des Blutserums.

Flüssigkeit	erhalten durch	Milzbrand		Staphylococcus	
		Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien nach	Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien nach
Jugularis-Serum normal	Defibrinierung	5 Std.	50	1 Std.	66
Jugularis-Serum bei Stauung	„	9 „	40	4 „	49,5
Jugularis-Serum normal	Gerinnung	6 „	52	2 „	58
Jugularis-Serum bei Stauung	„	8 „	37	6 „	34
Jugularis-Serum normal	Defibrinierung	2 „	70	3 „	71
Jugularis-Serum bei Stauung	„	4 „	72	7 „	56,5
Jugularis-Serum normal	Gerinnung	2 „	69	4 „	60
Jugularis-Serum bei Stauung	„	5 „	35	9 „	51

Wie ersichtlich, ist das bactericide Vermögen von Jugularis-Serum bei venöser Stauung beträchtlich grösser, als unter normalen Umständen.

Dieses Resultat entspricht den pathologisch-anatomischen Erfahrungen Rokitsky's, dass sich bei chronischen Klappenfehlern keine Tuberculose entwickelt<sup>1)</sup>. Mehrere namhafte pathol. Anatomen und Kliniker — ich nenne Bamberger, Traube, Quincke — haben auf Grund von Beobachtungen an

<sup>1)</sup> Med. Jahrbücher d. k. k. Oesterr. Staates. Bd. XXVI, S. 417, 1838.

einem reichen Material den Satz unterschrieben. Dahingegen rufe Pulmonalstenose eine frappante Prädisposition für Lungentuberculose hervor. So liest man bei Frerichs<sup>1)</sup>: „Die Lungentuberculose ist das gewöhnliche Ende bei Krankheiten der Pulmonalarterie.“ Auch das stimmt mit meinen Beobachtungen überein. Denn bei Krankheiten der Pulmonalarterie ist der Blutstrom durch die Lungen herabgesetzt, wodurch die Oxydation des hindurchströmenden Blutes kräftiger wird. Da nun nach meinen früheren Untersuchungen<sup>2)</sup> bei Einwirkung von Sauerstoff auf Blut der Alkaligehalt des Serums abnimmt, wird durch Krankheiten der Pulmonalarterie das baktericide Vermögen des durch die Lungen strömenden Plasma verringert werden.

Auf Grund der erwähnten pathologisch-anatomischen und klinischer Erfahrungen hat Bier mit gutem Erfolg die Behandlung der Tuberculose der Gliedmaassen mittels venöser Stauung versucht und viele Chirurgen haben über die Methode ein günstiges Urtheil ausgesprochen<sup>3)</sup>. In einer im Jahre 1897 erschienenen Arbeit hat Bier dann weiter einige Resultate von derselben, auch bei anderen mikrobischen Krankheiten geübten Behandlungsweise mitgetheilt<sup>4)</sup>. Bei syphilitischen Processen waren die Resultate ungünstig, bei gonorrhoeischen oft sehr befriedigend, bei acutem Gelenkrheumatismus wechselnd und eitrigen Entzündungen milder Natur war der Erfolg nicht selten auffallend gut. Bier hebt hervor, dass es bei seiner Methode überaus ankommt auf eine äusserst richtige Ausführung.

<sup>1)</sup> Wiener med. Wochenschr, 1853, No. 53. S. 635.

<sup>2)</sup> Behandlung chir. Tuberculose d. Gliedmaassen mit Stauungshyperämie. Festschrift f. v. Esmarch, Kiel u. Leipzig 1893; Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 48, S. 306, 1894.

<sup>3)</sup> Vergl. u. A. C. Wagner. Erfolg d. Behandl. v. Knochen- u. Lungentuberculose d. Extremitäten mit Stauungshyperaemie nach Bier (Inaug.-Diss. Breslau 1894).

Mikulicz, Zur Behandl. d. Tuberculose mit Stauungshyperämie nach Bier. Centralbl. f. Chir. 1894, No. 12.

Miller, Note on Bier's new method of treating strumous dislases of the extremities by passive congestion. Edinburgh med. Journal. Febr. 1894.

<sup>4)</sup> Bier, Heilwirkung der Hyperämie. Münchener med. Wochenschr. No. 32. 1897.

In demselben Aufsatz discutirt Verf. die Frage, worauf dann eigentlich die günstige Wirkung der Stauungshyperaemie beruht. Richter<sup>1)</sup> denkt an eine durch Stromverlangsamung herbeigeführte Randstellung und Emigration von Leukocyten; auch Buchner<sup>2)</sup> ist dieser Meinung und stellt sich vor, dass die Anhäufung von Leukocyten zu einer bedeutenden Ausscheidung von Alexinen Veranlassung giebt. Auch denkt Bier an die von Fränkel<sup>3)</sup> constatirte Thatsache, dass CO<sub>2</sub> als solche das Leben und die Entwicklung verschiedener Mikroben beeinträchtigt. Keine dieser Erklärungen kann den Verfasser aber befriedigen; denn sie lassen unbeantwortet den unmittelbar zu machenden Einwand, dass, wo in der That die venöse Hyperaemie microbische Processe zu unterdrücken im Stande ist, doch zu gleicher Zeit Infectionen anderer Art auftreten können; auch ist es bekannt, dass venöse Stauung nicht selten zu Eiterungsprocessen praedisponirt.

Die Sache ist nicht einfach; bei der Anwendung venöser Stauung kommen mehrere Factoren ins Spiel. Darauf weist schon hin die peinlichste Sorgfalt, mit welcher Bier den Grad der Stauung angewandt zu sehen wünscht. Was das Resultat der Behandlung sein wird, das wird wohl von der Grösse und dem algebraischen Zeichen der verschiedenen Factoren abhängen. Es wäre von Interesse, diese Factoren genau zu analysiren<sup>4)</sup>. Uns ist es bereits gelungen, einen heilsamen, bis jetzt unbekannten Factor nachzuweisen (vergl. weiter S. 363 u. 370).

Indessen könnte die Bemerkung gemacht werden, dass bei örtlicher Tuberkulose die Bakterien sich doch nicht in der Blutbahn befinden, sondern in den Lymphspalten und den Geweben, und man könnte sich die Frage vorlegen, ob dann bei venöser Stauung ausser einer Steigerung des baktericiden Vermögens der

<sup>1)</sup> Schmidt's Jahrbücher 1893, S. 180.

<sup>2)</sup> Münchener med. Wochenschr. 1894, No. 30.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. Hygiene. Bd. 5, S. 332.

<sup>4)</sup> Vgl. Hamburger. Over den invloed van veneuse stuwung op de vernieling van miltvuur virus in het onderhuids bindweefsel. Zittingsversl. d. Koninkl. Akad. v. Wetensch. 23. April 1898. Dasselbe im Centralblatt f. Bakteriologie. 1. Abth. 1890, S. 345.

Hamburger, Ueber den Einfluss von venöser Stauung und Kohlensäure auf die Phagocytose. Dieses Archiv. 1899. S. 375.

Blutflüssigkeit auch eine Steigerung des baktericiden Vermögens der Gewebsflüssigkeit stattfindet.

#### IV. Das baktericide Vermögen der Lymphe bei venöser Stauung.

Um die Frage zu beantworten, ob bei venöser Stauung auch die baktericide Kraft der Lymphe zunimmt, präparierte ich das Halslymphgefäß eines Kälbchens und sammelte die Lymphe bei freier und zusammengedrückter Jugularis. Doch, wie die folgenden Versuche zeigen, immer stellte es sich heraus, dass die Stauungs-Lymphe ein geringeres antibakterielles Vermögen besass, als die normale Lymphe.

Einfluss venöser Stauung auf das baktericide Vermögen der Lymphe.

Flüssigkeiten:	Milzbrand:		Staphylococcus:	
	Trübung tritt ein nach	Volumen d. Bakterien nach 10 Stunden	Trübung tritt ein nach	Volumen d. Bakterien nach 12 Stunden
Normale Lymphe	5 Stunden	62	4 Stunden	49
Stauungslymphe	4 -	71	4 -	59
Normale Lymphe	6 -	59.5	7 -	60
Stauungslymphe	3 -	72	5 -	79
Normale Lymphe	5 -	78	6 -	65½
Stauungslymphe	3 -	92	3 -	81

Die drei Versuchsreihen lehren einstimmig, dass die Stauungs-Lymphe ein geringeres baktericides Vermögen besitzt, als die normale Lymphe. Gewissermaassen könnten wir mit diesem Resultat zufrieden sein; denn wir hatten früher gefunden<sup>1)</sup>, dass beim Pferde die aus dem Halslymphgefäß abtropfende Lymphe eine geringere Quantität diffusiblen Alkalis enthält bei Zusammendrücken der V. Jugularis, als unter normalen Umständen<sup>1)</sup>, und jetzt stellt sich heraus, dass mit dem geringeren Alkaligehalt auch ein geringeres baktericides Vermögen parallel ging.

<sup>1)</sup> Untersuch. über die Lymphbildung, insbesondere bei Muskelarbeit. Zeitschr. f. Biol. S. 165, 1893.

Dass auch beim Kalbe die aus dem Halsgefässe tröpfelnde Lymphe einen geringeren Gehalt an diffusiblem Alkali besass bei Zusammendrückung der V. jugularis, als unter normalen Umständen, lehrte folgender Versuch: Hierbei geschah die Bestimmung des diffusiblen Alkali ebenfalls auf die früher beschriebene Weise, namentlich durch Versetzung der Lymphe (10cc) mit der doppelten Quantität 94procentigen Alkohols(20cc) und Titriren des Filtrats mit  $\frac{1}{25}$  norm. Weinsäure, und Lakmoid als Indikator. Da es sich hier nur um vergleichende Resultate handelte, wurden nur Theile des Filtrats titirt, für jeden Versuch zweimal 10cc.

Einfluss venöser Stauung auf den Alkaligehalt der Lymphe.

Flüssigkeiten:	10 cc des alkoholischen Filtrats erfordern im Mittel			
Normale Lymphe	1.5 cc	$\frac{1}{25}$ norm. Weinsäure		
Stauungslymphe	1.33 -	-	-	
Normale Lymphe	1.4 -	$\frac{1}{25}$	-	-
Stauungslymphe	1.25 -	-	-	-
Normale Lymphe	1.65 -	$\frac{1}{25}$	-	-
Stauungslymphe	1.35 -	-	-	-

In der That enthält also auch beim Kalbe die Stauungslymphe eine geringere Quantität diffusiblen Alkalis, als die normale Lymphe.

Bei genauer Betrachtung wurde es mir aber deutlich, dass es nicht gestattet ist, die bei venöser Stauung aus einer Lymphfistel fließende Lymphe, ohne Weiteres zu identificiren mit der, welche unter dem Einfluss venöser Stauung die Gewebe durchtränkt, denn

1) enthält die Stauungslymphe, während dieselbe sich in den Geweben befindet, viel mehr  $\text{CO}_2$  und damit auch mehr diffusibles Alkali, als nach dem Verlassen der Fistel. Zwar liegt ein ähnliches Sachverhältniss auch vor bei der Vergleichung der in den Gewebsspalten sich befindenden mit der aus der Fistel fließenden normalen Lymphe; die Stauungslymphe aber wird beim Abfließen jedenfalls relativ mehr  $\text{CO}_2$  verlieren, als die normale

2) gesellt sich zu der pathologischen venösen Stauung, welche

einige Zeit gedauert hat, fast immer Oedem, und dieses Oedem entsteht nicht nur, weil mehr Lymphe producirt wird, sondern auch, wie vor etwa vier Jahren von uns betont wurde<sup>1)</sup>, durch Beschränkung der Abfuhr in den venösen Blutstrom. Dass unter diesen Umständen die Lymphe eine bedeutende  $\text{CO}_2$ -Menge aufnimmt, liegt auf der Hand, und ich habe mich davon überzeugt, dass nicht nur im Serum, sondern auch in der Lymphe die  $\text{CO}_2$  im Stande ist, diffusibles Alkali frei zu machen.

3) Giebt es Fälle von venöser Stauung, wobei dieselbe Ursache, welche den Abfluss von venösem Blute verzögert, auch direct den Abfluss der Lymphe beschränkt z. B. ein drückender Tumor; deshalb eine bedeutende Steigerung des  $\text{CO}_2$ -Gehalts.

Dass durch Einwirkung von  $\text{CO}_2$  auf die Lymphe in der That auch der Gehalt an diffusiblem Alkali steigt, geht hervor aus folgenden Versuchen:

20 cc Lymphe aus dem Halslymphgefäß eines Kalbes werden in zwei Portionen getheilt; die eine Hälfte wird geschüttelt mit 10 cc  $\text{CO}_2$ , die andere Hälfte nicht. Beide werden versetzt mit 20 cc 96-procentigen Alkohols. Nach Filtration wird der Alkaligehalt bestimmt mittelst  $\frac{1}{25}$  n. Weinsäure und Lakmoid als Indicator.

Einfluss der  $\text{CO}_2$  auf den Gehalt der Lymphe an  
diffusiblem Alkali.

Flüssigkeiten:	10 cc des alkoholischen Filtrats erfordern zur Sättigung
Normale Lymphe	1.55 cc $\frac{1}{25}$ n. Weinsäure
Diese Lymphe, mit $\text{CO}_2$ geschüttelt	1.99 - -
Normale Lymphe	1.6 - $\frac{1}{25}$ -
Dieselb. Lymphe mit $\text{CO}_2$ geschüttelt	1.9 - -

Beide Versuche genügen, um noch einmal auf experimentellem Wege zu zeigen, dass  $\text{CO}_2$  diffusibles Alkali aus Lymphe frei zu machen im Stande ist. Dass dies der Fall ist, kann nicht verwundern, wenn man bedenkt, dass ebenso in Lymphe, wie in

<sup>1)</sup> Stauungshydrops und Resorption. Dieses Archiv. Bd. 141. S. 398. 1895.



Serum, Alkalialbuminate vorhanden sind, welche durch  $\text{CO}_2$  zersetzt werden unter Bildung von Albumen und alkalischem Alkalicarbonat.

Es liess sich nun erwarten, dass, wenn die Lymphe unmittelbar in Alkohol aufgefangen wurde, der Gehalt an diffusiblem Alkali sich auch grösser zeigen würde. Das musste relativ stärker hervortreten bei Stauungslymphe als bei normaler, so dass es von vornherein nicht unmöglich schien, dass unter diesen Umständen die Stauungslymphe, wenn nicht mehr, so doch jedenfalls nicht viel weniger diffusibles Alkali enthalten würde, als die normale Lymphe.

Um die Frage auf experimentellem Wege zu untersuchen, liessen wir in 20cc Alkohol 10cc Lymphe fliessen, und zwar normale Lymphe und Stauungslymphe. Im Filtrate wurde dann der Gehalt an diffusiblem Alkali verglichen.

Die folgende Tabelle enthält die an drei Thieren gewonnenen Resultate.

Einfluss der  $\text{CO}_2$  auf den Gehalt der Lymphe an diffusiblem Alkali.

Flüssigkeiten:	10 cc des alkoholischen Filtrats erfordern zur Sättigung:
Normale Lymphe	1.55 cc $\frac{1}{25}$ n. Weinsäure
Stauungslymphe	1.6 " " "
Normale Lymphe	1.6 cc $\frac{1}{25}$ n. "
Stauungslymphe	1.7 " " "
Normale Lymphe	1.65 cc $\frac{1}{25}$ n. "
Stauungslymphe	1.65 " " "

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass, wenn man die Lymphe derart auffängt, dass der  $\text{CO}_2$ -Gehalt und damit auch der Gehalt an diffusiblem Alkali sich nach dem Abtröpfeln möglichst wenig ändert, die Stauungslymphe ein wenig mehr diffusibles Alkali enthält, als die normale Lymphe.

Und wie steht es nun mit dem baktericiden Vermögen? Bei einem Kaninchen wurde durch Umschnürung der Ohrwurzel

Oedem hervorgerufen; dann wurde unter aseptischen Cantelen aus dem hydropischen Ohr ein wenig Lymphe entnommen und das baktericide Vermögen jener Lymphe verglichen mit dem baktericiden Vermögen der aus der Ohrvene stammenden Blutflüssigkeit.

Und was stellte sich nun heraus? Dass die Oedemflüssigkeit ein viel grösseres antibakterielles Vermögen besass, als das Blutserum. Und da nun bekanntlich das Blutserum eine bedeutendere antibakterielle Wirkung entfaltet als die normale Lymphe, so muss a fortiore die Oedemlymphe eine grössere baktericide Kraft besitzen, als die normale.

Ich erwähne hier vier an ebenso vielen Kaninchen angestellte Experimente:

Vergleichung des bactericiden Vermögens von Oedemlymphe und Blutserum.

Flüssigkeiten:	Milzbrand:		Staphylococcus:	
	Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien	Trübung tritt ein nach	Volumen der Bakterien
1. Blutserum	2 Stunden	40	4 Stunden	45
Oedemlymphe	6 -	17	5 -	30½
2. Blutserum	3 Stunden	69	2 Stunden	63
Oedemlymphe	6 -	46	6 -	22½
3. Blutserum	1 Stunden	70	3 Stunden	77½
Oedemlymphe	5 -	33	5 -	48
4. Blutserum	3 Stunden	64½	1 Stunden	81
Oedemlymphe	4 -	51	3 -	69

Es ist demnach nicht zweifelhaft, dass die Oedemlymphe gegenüber Milzbrand und Staphylococcus ein viel grösseres baktericides Vermögen besitzt, als das entsprechende Blutserum, a fortiore also ein noch grösseres bactericides Vermögen, als die entsprechende normale Lymphe.

Und wie führt Bier seine Methode aus? Er umschnürt die Extremität oberhalb des tuberculösen Herdes in ziemlich kräftigem Maasse —, nicht zu kräftig und auch nicht zu schwach —, so dass Oedem entsteht. Unter dieser Bedingung nimmt die Virulenz der entsprechenden Bakterien ab.

Im Zusammenhang mit dem Vorangehenden sind wir also berechtigt zu dem Schluss, dass venöse Stauung sowohl intra- wie extravasculär einen kräftigen baktericiden Einfluss ausüben kann.

#### V. Der baktericide Einfluss von $\text{CO}_2$ in der Entzündung.

Es liess sich erwarten, dass der oben analysirte antibakterielle Einfluss von  $\text{CO}_2$  sich auch bei der Entzündung geltend machen würde. Bekanntlich findet bald nachdem die Entzündung eingetreten ist, Verlangsamung des Blutstromes in den Capillaren und kleinen Venen statt, und je heftiger die Entzündung, desto bedeutender ist die Verlangsamung und desto grösser auch die  $\text{CO}_2$ -Anhäufung im entzündeten Gewebe.

Wirkt nun  $\text{CO}_2$  auf Exsudat ein, so quellen die Leukocyten<sup>1)</sup> auf Kosten des Wassers der serösen Flüssigkeit. Dieselbe wird also mehr concentrirt, und auch der Alkaligehalt erfährt hierdurch eine Steigerung. Hierzu gesellt sich noch eine Vermehrung durch den Uebergang von Alkali aus den Leukocyten und durch die Zersetzung von Albuminaten im Serum selbst. (Vergl. hierzu S. 330 u. 331.) Dass nun in der That die  $\text{CO}_2$  eine bedeutende Steigerung des Gehalts an diffusiblem Alkali in der Exsudat-Flüssigkeit herbeizuführen im Stande ist, kann man leicht nachweisen.

Es ist nicht schwierig eine dem Exsudat nahekommende Flüssigkeit herzustellen. Man nimmt Pferdeblut, lässt die rothen Blutkörperchen sich zu Boden senken und hebt die leukocytenreiche, immer noch rothe Blutkörperchen enthaltende Flüssigkeit ab. Letztere wird centrifugirt, das klare Serum grösstentheils entfernt und der Bodensatz mit dem zurückgebliebenen Serum gut vermischt. Die sehr trübe Flüssigkeit ist dann roth. Ueberlässt man nun dieselbe einige Zeit sich selbst, so senken sich die meisten Erythrocyten zu Boden, und die obestehende trübe Schicht besteht fast ausschliesslich aus Serum und weissen Blutkörperchen.

30cc dieser Flüssigkeit werden mit 15cc  $\text{CO}_2$  geschüttelt und nachher, natürlich in geschlossenem Gefäss, centrifugirt. In

<sup>1)</sup> Hamburger, Der Einfluss des respiratorischen Gaswechsels auf das Volum der weissen Blutkörperchen. Zeitschr. f. Biol. 1897, S. 280.

20cc des klaren Serums wird die Menge des diffusiblen Alkali bestimmt, was ebenfalls geschieht mit dem klaren normalen Serum, welches das erste Mal abgehoben und also der Einwirkung von  $\text{CO}_2$  noch nicht ausgesetzt gewesen war. Die Bestimmung des diffusiblen Alkali wurde ausgeführt nach der schon beschriebenen Methode (Präcipitation des Eiweisses mittels des doppelten Volumens Alkohol, Filtration und Titration mit  $\frac{1}{25}$  norm. Weinsäure und Lakmoid als Indicator).

Aufschwemmung von Leukocyten in Blutserum,  
Einfluss von  $\text{CO}_2$  auf den Gehalt des Serums an diffusiblem  
Alkali.

Flüssigkeiten:	25 cc des Filtrats entsprechen
Serum des norm. Blutes.	6 cc $\frac{1}{25}$ norm. Weinsäure
Serum der mit $\text{CO}_2$ behand. Leukocyten-Aufschwemmung	6.75 „ „ „
Serum des norm. Blutes	5.8 „ $\frac{1}{25}$ „ „
Serum der mit $\text{CO}_2$ behandlt. Leukocyten-Aufschwemmung	7.1 „ „ „
Serum des norm. Blutes	6.1 „ $\frac{1}{25}$ „ „
Serum der mit $\text{CO}_2$ behandlt. Leukocyten-Aufschwemmung	7.15 „ „ „

Obleich in den drei Versuchen Blut von drei verschiedenen Versuchsthieren gebraucht worden ist, würde man doch a priori nicht erwarten, dass gleiche  $\text{CO}_2$ -Mengen einen so differenten Einfluss auf den Alkaligehalt ausüben würden. Man bedenke aber, dass das Verhältniss zwischen Leukocytenzahl und Flüssigkeitsmenge in den drei Fällen verschieden war.

Uebrigens hat in allen drei Versuchen die  $\text{CO}_2$  eine bedeutende Steigerung des Gehalts an diffusiblem Alkali in der Exsudatflüssigkeit herbeigeführt.

Durch zufällige Umstände hatte ich noch Gelegenheit, Ver-

suche anzustellen mit einem ächten Exsudat, namentlich mit peritonaealem Exsudat eines Pferdes.

Es wurden zwei Versuche gemacht; in Versuch a wurde das Exsudat geschüttelt mit 25, in Versuch b mit 50 Volum pCt. CO<sub>2</sub>.

Einfluss von CO<sub>2</sub> auf den Gehalt von Exsudatflüssigkeit an diffusiblem Alkali.

Flüssigkeiten:	25 cc des Filtrats entsprechen	
	in Vers. a (Schüttelung mit 25 % CO <sub>2</sub> )	in Vers. b (Schüttelung mit 50 % CO <sub>2</sub> )
Flüssiger Theil des ursprüngl. nicht mit CO <sub>2</sub> behandelten Exsudates	6.4 cc $\frac{1}{25}$ n. Weinsäure	6.4 cc $\frac{1}{25}$ n Weinsäure
Flüssiger Theil des mit CO <sub>2</sub> behandelten Exsudates	7.3 „ „	7.65 „ „

Man sieht, auch im flüssigen Theil des natürlichen Exsudates führt CO<sub>2</sub> eine bedeutende Steigerung des Gehalts an diffusiblem Alkali herbei.

Mit pleuritischen Exsudat eines Hundes erhielten wir genau dasselbe Resultat. Die Einrichtung des Versuchs war genau dieselbe wie beim peritonaealen Exsudat des Pferdes.

Einfluss von CO<sub>2</sub> auf den Gehalt von Exsudatflüssigkeit an diffusiblem Alkali.

Flüssigkeit	25 cc des Filtrats entsprechen	
	im Versuch a (Schüttelung mit 25 pCt. CO <sub>2</sub> )	im Versuch b (Schüttelung mit 50 pCt. CO <sub>2</sub> )
Flüssiger Theil des ursprünglich nicht mit CO <sub>2</sub> behandelten Exsudats	5,8 cc $\frac{1}{25}$ norm. Weinsäure	5,8 cc $\frac{1}{25}$ norm. Weinsäure
Flüssiger Theil des mit CO <sub>2</sub> behandelten Exsudats	6,5 „ „ „	6,85 „ „ „

Auch hier hat  $\text{CO}_2$  denselben Einfluss auf den Alkaligehalt der Exsudatflüssigkeit ausgeübt, wie beim peritonealen Exsudat des Pferdes.

Bei denselben Flüssigkeiten, bei welchen der Einfluss von  $\text{CO}_2$  auf den Alkaligehalt untersucht wurde, haben wir auch den Einfluss auf das baktericide Vermögen gegenüber Milzbrand und *Staphylococcus pyogenes aureus* studirt.

Das Versuchsverfahren entsprach genau dem früher beim Blutserum angewandten.

Aufschwemmung von Leukocyten in Blutserum, Einfluss von  $\text{CO}_2$  auf das baktericide Vermögen des Serums.

Flüssigkeiten:	Milzbrand:		Staphylococcus:	
	Trübung tritt ein nach	Volumen d. Bakterien nach 9 Stunden	Trübung tritt ein nach	Volumen d. Bakterien nach 10 Stunden
Serum des norm. Blutes	2 Stunden	49	3 Stunden	65
Serum der mit 50 Vol. pCt. $\text{CO}_2$ behandelten Leukocyten-Aufschwemmung	4 -	23	4 -	31
Serum des norm. Blutes	1 Stunde	70	3 Stunden	73
Serum der mit 50 Vol. pCt. $\text{CO}_2$ behandelten Leukocyten-Aufschwemmung	4 -	53	4 -	49
Serum des norm. Blutes	2 Stunden	81	2 Stunden	65
Serum der mit 50 Vol. pCt. $\text{CO}_2$ behandelten Leukocyten-Aufschwemmung	4 -	54½	5 -	49

Einfluss von CO<sub>2</sub> auf das baktericide Vermögen von Exsudat-  
Flüssigkeit.

Flüssigkeit	Milzbrand		Staphylococcus	
	Trübung tritt ein nach	Volum. d. Bakterien nach 12 Stunden	Trübung tritt ein nach	Volum. d. Bakterien nach 12 Stunden
Flüssiger Theil des nicht mit CO <sub>2</sub> behandelten Peritonealexsudats (Pferd)	3 Stunden	87	1 Stunde	56
Flüssiger Theil des mit CO <sub>2</sub> behandelten Peritonealexsudats (Pferd)	6 „	51	5 „	22½
Flüssiger Theil des nicht mit CO <sub>2</sub> behandelten Pleuraexsudats (Hund)	4 Stunden	84	2 Stunden	70
Flüssiger Theil des mit CO <sub>2</sub> behandelten Pleuraexsudats (Hund)	6 „	72	4 „	38

Alle Versuche lehren einstimmig, dass unter dem Einfluss von CO<sub>2</sub> das baktericide Vermögen der Exsudatflüssigkeit, gegenüber Milzbrand, sowie gegenüber Staphylococcus bedeutend zunimmt.

Waren die obigen Betrachtungen bezüglich der Vermehrung des Alkaligehalts und der damit zusammenhängenden Steigerung des baktericiden Vermögens der Exsudatflüssigkeit durch CO<sub>2</sub> richtig, so liess sich erwarten, dass der Einfluss von CO<sub>2</sub> sich um so stärker geltend machen würde, je grösser die relative Leukocytenzahl war.

Die folgenden Versuche, theilweise angestellt mit natürlichem Peritonealexsudat eines Hundes (erste Tabelle), theilweise mit einem durch Aleuronat-Aufschwemmung hervorgerufenen Pleura-Exsudat derselben Thierspecies (zweite Tabelle) bestätigen die Schlussfolgerung.

200 cc des aseptisch aufgefangenen Peritoneaal-Exsudats werden centrifugirt; 100 cc der klaren serösen Flüssigkeit werden entfernt und die zurückgebliebene seröse Flüssigkeit mit dem Bodensatz gut vermischt. Von dieser leukocytenreichen Flüssigkeit werden 100 cc geschüttelt mit 50 Vol. pCt. CO<sub>2</sub>

Letzteres geschah auch mit 100 cc des ursprünglichen, weniger Leukocyten enthaltenden Exsudats.

Nach Centrifugirung der beiden mit CO<sub>2</sub> geschüttelten 100 cc Exsudate wurden die flüssigen Theile abgehoben und verglichen, mit Bezug auf den Gehalt an diffusiblem Alkali und auf das baktericide Vermögen.

Einfluss der relativen Leukocytenzahl auf die durch CO<sub>2</sub> herbeigeführte Steigerung des Alkaligehalts und des baktericiden Vermögens der Exsudat-Flüssigkeit.

Flüssigkeit:	25 cc des alkoholischen Filtrats erfordern -	Trübung tritt ein nach	Volumen des Milzbrandbodensatzes nach 15 Stunden
Flüssiger Theil des unveränderten, nicht mit CO <sub>2</sub> behandelten Exsudats.	5.9 cc $\frac{1}{25}$ norm. Weinsäure	3 Stunden	74
Flüssiger Theil des mit 50 pCt. CO <sub>2</sub> behandelten, übrigens unveränderten, ursprünglichen Exsudats.	6.85 - - -	5 -	59
Flüssiger Theil des mit 50 pCt. CO <sub>2</sub> behandelt., leukocytenreicher gemachten Exsudats.	7.15 - - -	7 -	48

Diese Versuchsreihe zeigt 1: dass, wie schon früher gefunden wurde, CO<sub>2</sub> den Alkaligehalt und auch die baktericide Kraft der Exsudatflüssigkeit steigert; 2: dass diese Steigerungen am grössten ausfallen da, wo die relative Leukocyten-Menge die bedeutendste ist.

Die folgende Tabelle giebt die Resultate gleichartiger Versuche, angestellt mit einem mittels Aleuronataufschwemmung erhaltenen Pleuralexsudats.

Das Exsudat wird vertheilt in Hundebloodserum; die ganze Exsudatmenge beträgt nach der Verdünnung 100 cc. Hiervon



werden 65 cc centrifugirt, und nachher 30 cc der klaren serösen Flüssigkeit entfernt. Das zurückgebliebene Serum wird mit dem Bodensatz gut vermischt, und die so erhaltenen 35 cc leukocytenreiche Flüssigkeit wird mit 50 Vol. pCt. CO<sub>2</sub> geschüttelt. Ebenfalls werden mit 50 Vol. pCt. geschüttelt 35 cc des ursprünglichen, weniger Leukocyten enthaltenden Exsudats.

Nach Centrifugirung der beiden Exsudate werden die Flüssigkeiten abgehoben und verglichen mit Bezug auf den Gehalt an diffusiblem Alkali und auf das bactericide Vermögen.

Die folgende Tabelle giebt die Resultate. Als Mikrobe wurde der Staphylococcus angewandt;

Einfluss der Leukocytenmenge auf die durch CO<sub>2</sub> herbeigeführte Steigerung des Alkaligehalts und des bactericiden Vermögens der Exsudat-Flüssigkeit.

Flüssigkeit	25 cc des alkoholischen Filtrats erfordern.	Trübung tritt ein nach	Volumen des Staphylococcusbodensatzes nach 14 Stunden
Flüssiger Theil des unveränderten, nicht mit CO <sub>2</sub> behandelten künstlichen Exsudats	5,65 cc $\frac{1}{25}$ Normal-Weinsäure	3 Stunden	50
Flüssiger Theil des mit 50 pCt. CO <sub>2</sub> behandelten, übrigens unveränderten, ursprünglichen Exsudats	6,6 cc $\frac{1}{25}$ Normal-Weinsäure	6 "	30
Flüssiger Theil des mit 50 pCt. CO <sub>2</sub> behandelten, leukocytenreicher gemachten Exsudats	6,95 cc $\frac{1}{25}$ Normal-Weinsäure	7 "	21

Auch aus dieser Tabelle geht deutlich hervor, dass, je mehr Leukocyten sich in einem Exsudat befinden, desto kräftiger sich der Einfluss von CO<sub>2</sub> auf den Alkaligehalt und das bactericide Vermögen der Exsudat-Flüssigkeit geltend macht.

Bereits die alten Pathologen pflegten dem sogenannten dicken

Eiter, dem „*Pus bonum et laudabile*“ einen heilsamen Einfluss zuzuschreiben. Erst in den letzten Jahren ist es aber gelungen, für diesen Einfluss eine plausible Erklärung zu finden. Es hat sich namentlich herausgestellt, dass der zellige und der flüssige Theil des Exsudats oft das Vermögen besitzen, Bakterien zu tödten.

Unsere Untersuchungen nun haben in der Erklärung einen neuen Gesichtspunkt eröffnet: je dicker der sogenannte Eiter, je mehr Lenkocyten also, desto mehr wird die bei der Entzündung auftretende  $\text{CO}_2$  die baktericide Kraft der Exsudat-Flüssigkeit steigern.

Bis jetzt sprachen wir nur über den Einfluss von  $\text{CO}_2$  auf das baktericide Vermögen von Exsudat-Flüssigkeit; es kommt mir nicht unwahrscheinlich vor, dass unter dem Einfluss von  $\text{CO}_2$  auch die baktericide Wirkung der Phagocyten zunehmen wird, m. a. W., dass die darin aufgenommenen Bakterien desto schneller zu Grunde gehen werden, je mehr  $\text{CO}_2$ , bzw. diffusibles Alkali dieselben enthalten.

Ich habe mich sehr bemüht, den Einfluss von  $\text{CO}_2$  auf die einmal in Phagocyten aufgenommenen Mikroben festzustellen; bis jetzt ist es mir aber nicht gelungen, weder in vitro, noch in vivo. Nicht in vitro, weil es mir nicht gelang, eine Combination von Bakterien und weissen Blutkörperchen zu finden, wobei ein Zugrundegehen oder eine Degeneration von Mikroben unter dem Mikroskop verfolgt werden konnte, was ja nothwendig ist, um festzustellen, in welchen Phagocyten dies schneller stattfindet, in den normalen oder in den  $\text{CO}_2$ -Blutkörperchen. Noch lieber hätte ich diese Frage in vivo beantwortet, aber bis jetzt verfügte ich nicht über ein Mittel, um Bakterien dem Einfluss von weissen Blutkörperchen auszusetzen mit Ausschluss von Gewebsflüssigkeit.

Wie dem auch sei, jedenfalls berechtigen die oben mitgetheilten Ergebnisse zu der Schlussfolgerung, dass in den zwei besprochenen Eigenschaften von  $\text{CO}_2$ , namentlich aus den Albuminaten diffusibles Alkali frei zu machen und Quellung der rothen und weissen Blutkörperchen herbeizuführen, Eigenschaften, welche bei venöser Stauung und Entzündung zur Aeusserung ge-

langen, ein bis jetzt unbekanntes Hilfsmittel im Kampfe des Organismus gegen Mikroben liegt.

Zu meinem Befremden ist aus dieser bereits in meinen vorläufigen Mittheilungen geschriebenen Schlussfolgerung abgeleitet worden, dass ich venöse Stauung als eine stets heilsame Erscheinung betrachte, und darum auch dieselbe immer als curatives Mittel gegen mikrobische Processe angewandt zu sehen wünsche. Dieses Missverständniss hat zu einer langen Discussion Veranlassung gegeben zwischen Spronck und mir<sup>1)</sup>. Es scheint mir darum nicht überflüssig, hier nachdrücklich hervorzuheben, dass ich keineswegs daran denke, die venöse Stauung stets als heilsam zu betrachten und dieselbe darum zur Bekämpfung von allen mikrobischen Processen zu empfehlen.

Wenn auch nachgewiesen worden ist, dass künstliche Anhäufung von CO<sub>2</sub> einen kräftigen, antibakteriellen Einfluss auszuüben im Stande ist, so kann ich mir doch Fälle denken, wo venöse Stauung mehr Nachtheil als Vortheil bringen muss. So würde es bei heftigen Entzündungsprocessen, wo der Blutstrom doch schon sehr langsam ist, meiner Meinung nach, aus theoretischem Gesichtspunkt in hohem Maass contraindicirt sein, durch venöse Stauung denselben noch mehr zu verzögern. Hierdurch würde Stasis und demzufolge Nekrosis auftreten können.

Und gilt Aehnliches nicht für die Entzündung als solche? Dass darin nützliche Factoren vorhanden sind, wird seit lange nicht mehr bezweifelt; der oft beobachtete günstige Endeffect ist damit in Uebereinstimmung. Welcher Praktiker wird aber daran denken, bei allen mikrobischen Processen Entzündung hervorzurufen? Das schliesst aber nicht aus, dass, wo Laboratorium-Experimente einen bei venöser Stauung und Entzündung auftretenden, bis jetzt unbekannten, antibakteriellen Factor ans Licht gebracht haben, dessen Bestehen durch klinische Thatsachen illustriert wird, es mich freuen würde, wenn die Praktiker in geeigneten Fällen, wenn ihnen solches angezeigt erscheint, daran denken würden.

<sup>1)</sup> Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde 1897. Dl. II. p. 194, p. 504, p. 676, p. 719.

Im Allgemeinen pflegt man an Heilmethoden zu hohe Anforderungen zu stellen, indem man von denselben in allen Fällen, unter allen Umständen Heil erwartet; zu oft vergisst man, dass bei einer Behandlungsweise mehrere Factoren in Wechselwirkung treten, und der günstige Effect dabei nicht selten von dem ungünstigen verdeckt, ja selbst übertroffen wird. So treten auch hier, bei Anwendung venöser Stauung auf mikrobische Processe, so viele verschiedene Factoren in Wechselwirkung, dass es in jedem Einzelfalle nicht im Voraus zu sagen ist, ob der günstige Einfluss über die durch  $\text{CO}_2$  herbeigeführten Veränderungen den Sieg davon tragen wird.

Der Kliniker wird an der Hand theoretischer und empirischer Daten selbst zu entscheiden haben, wie er in jedem Einzelfalle zu handeln hat.

## VI. Zusammenfassung.

Fassen wir die erzielten Resultate kurz zusammen, so ergibt sich Folgendes:

1. Wenn man die Grösse des baktericiden Vermögens zweier Flüssigkeiten mit einander vergleicht, indem man zu gleichen Volumina der beiden Flüssigkeiten dieselbe Quantität einer Bakterienkultur hinzufügt, von den so erhaltenen Gemischen nach einiger Zeit Plattenculturen anfertigt und die Colonien zählt, so bekommt man oft ganz fehlerhafte Resultate. Bessere Resultate gewinnt man, wenn aus den Gemischen gleiche Quantitäten in dieselbe Bouillonmenge übergeimpft werden, und geprüft wird, in welcher der beiden Eprouvetten am ersten eine Trübung sichtbar wird. Zur weiteren Bestätigung kann man dann die beiden Röhrchen nach einiger Zeit sich selbst überlassen und nachher das Volum der Bakterien mittelst Centrifugirung vergleichen.
2. Wenn man  $\text{CO}_2$  auf Blut einwirken lässt, so steigert sich das baktericide Vermögen des Serums. An dieser Steigerung sind drei Factoren betheiligt:
  - a) die Einengung des Serums, welche dadurch entsteht, dass unter dem Einfluss von  $\text{CO}_2$  die rothen Blutkörperchen dem Serum Wasser entziehen. Dem-

zufolge wird auch die Concentration der im Serum vorhandenen Stoffe zunehmen;

- b) die antibakterielle Wirkung der  $\text{CO}_2$  als solche;
- c) die Zunahme des Gehalts des Serums an diffusiblem Alkali.

Für letztere Zunahme, welche sehr bedeutend ist, müssen drei Momente verantwortlich gemacht werden:

- a) die durch Quellung der Blutkörperchen verursachte Konzentrationsvermehrung des Serums, also auch von dessen Alkaligehalt;
  - β) der Uebergang von Alkali aus dem Blutkörperchen in das Serum;
  - γ) die Abspaltung von diffusiblem Alkali aus den Albuminaten des Serums.
3. Da das Jugularis-Serum oft 25 pCt. mehr diffusibles Alkali enthält, als das Carotis-Serum, liess es sich im Zusammenhang mit den unter 2) gewonnenen Resultaten erwarten, dass Jugularis-Serum ein grösseres baktericides Vermögen besitzen würde, als Carotis-Serum. Das war auch wirklich der Fall.
  4. Das unter 3) erwähnte Resultat gilt sowohl für das aus dem Blutkuchen erhaltene, wie für das aus dem defibrinirten Blute gewonnene Serum.  
Caeteris paribus hat aber das aus dem Blutkuchen gewonnene Serum ein grösseres baktericides Vermögen, als das aus dem defibrinirten Blute stammende.
  5. Bei venöser Stauung nimmt das baktericide Vermögen, der Blutflüssigkeit zu.
  6. Die Lymphe, welche bei Compression der entsprechenden Vene abtröpfelt, hat in Uebereinstimmung mit ihrem geringen Alkaligehalt ein kleineres baktericides Vermögen, als die normale Lymphe. Mit der durch Umschnürung des Kaninchenohres auftretenden Oedemlymphe ist das Entgegengesetzte der Fall. Diese Oedemlymphe namentlich zeigt sich kräftiger baktericid, als das entsprechende Blutserum, und da nun bekanntlich das Blutserum ein grösseres antibakterielles Vermögen besitzt, als die normale

Lympe, so muss a fortiore die Oedemlymphe eine viel bedeutendere baktericide Kraft besitzen, als die normale Lympe.

7. Bei Einwirkung von  $\text{CO}_2$  auf zelliges Exsudat nimmt zugleich mit der Alkalescentz auch das baktericide Vermögen der Exsudat-Flüssigkeit zu, und zwar destomehr, je grösser die Leukocyten-Zahl ist.

Hierdurch eröffnet sich ein neuer Gesichtspunkt in die Erklärung des heilsamen Einflusses von dem sogenannten dicken Eiter, dem „pus bonum et laudabile“ der alten Pathologen. Je dicker der sogenannte Eiter, desto mehr wird die bei der Entzündung auftretende  $\text{CO}_2$  die baktericide Kraft der Exsudat-Flüssigkeit steigern.

8. Sehr wahrscheinlich spielen die hier aufgefundenen That-sachen eine Rolle in den günstigen Resultaten, welche Bier bei seiner Behandlungsmethode von Gliedmaassen-Tuberculose und anderen microbischen Processen mittels Stauungshyperaemie erzielte. Dasselbe gilt von einigen anderen, schon vor Bier von klinischer und pathologisch-anatomischer Seite gemachten Erfahrungen auf dem Gebiete der Tuberculose (vgl. übrigens S. 370, 371 u. 372).

