[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Zur Kenntniss der bacterienvernichtenden Eigenschaft des Blutes.

Von

Dr. med. **Franz Nissen**
in Breslau.

Als in den letzten Jahren die praktischen Erfolge auf dem Gebiete der Schutzimpfung ein eingehenderes Studium gerade dieser räthselhaften Verhältnisse zum Gegenstande der wissenschaftlichen Forschung machten, trat besonders die Frage in den Vordergrund, mit welchen Mitteln der immune oder durch Schutzimpfung immun gemachte thierische Organismus ausgestattet ist, um dem in ihn eindringenden Infectionserreger siegreich entgegenzutreten und durch Vernichtung der ersten — sei es auf natürlichem Wege oder durch das Experiment — eingeführten Keime die bis in das Unendliche gehende Vermehrung derselben und damit den Ausbruch einer Allgemeininfection zu verhüten.

Während nach der Phagocytenlehre Metschnikoff's Zellen die bacterienvernichtende Kraft des Organismus repräsentiren, wurde durch Untersuchungen aus Flügge's (1) und Baumgarten's (2) Laboratorien nachgewiesen, dass die Phagocyten nur im Stande sind, bereits degenerirte oder todte Milzbrandbacillen aufzunehmen, dass also die Phagocyten nicht als die vernichtenden Factoren, sondern nur als die Grabstätten der abgetödteten Bacillen aufzufassen sind.

So konnte Nuttall (1) durch mikroskopische Untersuchung im hängenden Tropfen auf erwärmtem Objecttisch nachweisen, dass in Blut, Lymphe, auch in zellenfreien Körperflüssigkeiten, wie Humor aqueus — die letzten Versuche sind allerdings an Zahl sehr gering — die Milzbrandbacillen ohne Zuthun von Zellen einer vollkommenen Degeneration verfallen. Diese mikro-

skopisch zu beobachtende Degeneration entspricht dem wirklichen Tod, wie durch exacte Culturversuche mit Milzbrandbacillen und defibrinirtem Blut nachgewiesen wurde. Ferner zeigte Petruschky (3), dass, wenn Milzbrandbacillen entweder direct in den Rückenlymphsack des kalten Frosches injicirt oder in eine diffusible Membran eingeschlossen in den Lymphsack eingeführt wurden, die Degenerations- und Auflösungserscheinungen grösstentheils an den extracellulär gelegenen Bacillen sich vollzogen. Somit war durch diese Untersuchung die stärkste Stütze der Phagocytenlehre, welche gerade in dem Verhalten des Milzbrandbacillus zu dem Organismus des Frosches wurzeln sollte, gefallen.

Petruschky gelangte nun im Verlauf seiner Untersuchungen zu einer neuen Anschauung, auf welche im Folgenden näher eingegangen werden soll.

I.

Während der bei Zimmertemperatur gehaltene Frosch immun gegen Milzbrand ist, so dass die in das Unterhautzellgewebe oder in einen Lymphsack gebrachten Bacillen und Sporen, durch die Einwirkung der Lymphflüssigkeit abgetödtet, von den Leukocyten aufgenommen werden, und damit einer allgemeinen Infection vorgebeugt wird, geht in Temperaturen von 30 bis 35° C. die Immunität verloren; die in den Froschkörper eingeführten Sporen und Bacillen wachsen aus und rufen schliesslich das typische Krankheitsbild der allgemeinen Milzbrandinfection hervor.

An der Hand dieser Thatsache stellt Petruschky (3) zur Erklärung der feindlichen Eigenschaften mancher Körpersäfte dem Milzbrandbacillus gegenüber eine neue Theorie, die sogenannte Assimilationstheorie auf. Nach derselben sind die Körpersäfte und somit die Nährstoffe, welche der Frosch dem eindringenden Bacillus darbietet, bei Zimmertemperatur in einem Zustande, in welchem sie von den Bacillen nicht assimiliert werden können; die Folge der Unmöglichkeit, Nährstoffe in sich aufzunehmen, ist Inanition und Tod. Wird der Frosch aber erwärmt, so geht die eigenthümliche Eigenschaft der Nährstoffe verloren, der Bacillus kann assimiliren, sich vermehren und die allgemeine Milzbrandinfection des Frosches herbeiführen.

Der Tod des Milzbrandbacillus in dem kalten Froschkörper ist nach Petruschky mit den Absterbeerscheinungen, welche derselbe, ebenso wie andere pathogene Bakterien, in destillirtem Wasser nach Bräm's (3) Untersuchungen zeigt, zu vergleichen.

Erweitert man diese Anschauung, so ist der Grund des Absterbens anderer in den Organismus eingeführter oder ausserhalb des Organismus mit

den Körpersäften in Berührung gebrachter Bacterien ebenfalls in einer durch den Mangel geeigneter Nährstoffe bewirkten ungenügenden Ernährung zu suchen. Ist dieses in Wirklichkeit der Fall, so müssten die Körpersäfte, welche an und für sich gewisse Bacterien energisch abzutödten im Stande sind, z. B. Blut, durch Zusatz von geeigneten Nährlösungen denselben Bacterien nun einen günstigen Nährboden darbieten. Es müssten dann Bacterien, die eine ganz minimale Menge von Nährstoffen zu ihrer Existenz verlangen, in dem durch Zusatz minimaler Nährstoffmengen — welche wohl das Blut in seinem physiologischen Verhalten nicht bedeutend beeinflussen würden — veränderten Blute fortkommen, wenn sie auch von dem unveränderten Blute abgetödtet werden.

Unter natürlichen Verhältnissen sind es z. B. die sogenannten Wasserbacterien, welche in einem an Nährstoffen sehr armen Medium, wie dem Brunnenwasser, existiren und sich in kurzer Zeit bis in's Unendliche vermehren können; ja, einzelne von ihnen vermögen reinstes destillirtes Wasser innerhalb weniger Tage durch ihr lebhaftes Wachsthum zu trüben.

Gerade diese anspruchslose Art von Mikroorganismen schien daher besonders geeignet zu einer experimentellen, im Sinne unserer vorangegangenen Ueberlegung auszuführenden Prüfung der Assimilationstheorie.

Von den Wasserbacterien zeigte sich ein aus Brunnenwasser gezüchteter Coccus — der fernerhin als *Coccus aquatilis* bezeichnet werden möge — ganz besonders empfindlich gegen die Einwirkung von Blut. Die Ausführung der nun angestellten Versuche geschah folgendermassen.

Was zunächst die Methode der Blutgewinnung anbetrifft, so wurden aus der unter aseptischen Cautelen freigelegten und eröffneten Carotis eines Kaninchens oder Hundes etwa 5 bis 10 ^{cem} Blut in einer 30 ^{cem} fassenden, bei 38° C. vorgewärmten Glasstopfenflasche, deren Boden in einer Höhe von ca. 5 ^{mm} mit sterilisirtem feinsten Kies bedeckt war, aufgefangen; nachdem die Flasche durch Aufsetzen des Glasstöpsels wieder verschlossen war, wurde 1 bis 2 Minuten kräftig geschüttelt, um eine vollständige Defibrinirung des Blutes herbeizuführen.

Von dem defibrinirten Blute wurden sofort Mengen von 8 oder 10 oder 12 Tropfen mittelst vorgewärmter sterilisirter Pipetten in vorgewärmte sterilisirte Reagensgläser gebracht, welche mit einem Wattepfropf verschlossen und später zum Schutze gegen Verdunstung mit Gummikappen überzogen wurden. Vor der Gewinnung des Blutes wurde eine Aufschwemmung des *Coccus aquatilis* in der Weise angelegt, dass kleine Mengen einer auf schräger Gelatine angelegten Cultur mit 5 bis 10 ^{cem} sterilisirten destillirten Wassers mittelst eines Platindrahtes verrieben und, um eine möglichst gleichmässige Vertheilung der Keime in der Flüssigkeit hervorzubringen, kräftig durchgeschüttelt wurden. Von dieser Auf-

schwemmung wurden nun zur Darstellung der zwischen *Coccus aquatilis* und Blut herrschenden Beziehungen immer gleiche Mengen — gewöhnlich eine Platinöse voll — mit den in die Reagensgläser abgefüllten Blutproben sorgfältigst verrührt. Um die Zahl der ausgesäten Keime zu bestimmen, wurde die gleiche Menge der Aufschwemmung in 8 bis 10^{ccm} verflüssigte Nährgelatine gebracht und zu einer Platte in Petri'schen Schalen ausgegossen. Die Schalen wurden 1 bis 2 Tage im Wärmeschrank bei 22°C. gehalten und dann die Zahl der Colonieen mittelst einer quadrirten Glasplatte bestimmt. Da jede der ausgewachsenen Colonieen einem ausgesäten *Coccus* entsprach, so war natürlich durch die Zahl der Colonieen die Zahl der ausgesäten Keime bestimmt. Von derartigen Control- oder Aussaatplatten wurden gewöhnlich 2, 3, mitunter auch 4 angelegt.

Die geimpften Blutproben wurden im Thermostaten bei 35°C. gehalten, von Zeit zu Zeit einige — meistens je zwei — herausgenommen und nach Vermischung mit verflüssigter Nährgelatine zu Platten in Petri'schen Schalen ausgegossen. Die Zahl der noch wachsthumfähig gebliebenen Kokken war wiederum durch die Zahl der nach 1 bis 2 Tagen ausgewachsenen Colonieen gegeben. Sämmtliche Platten wurden im Ganzen 4 bis 5 Tage bei 22°C. gehalten, um ein verspätetes Auswachsen von Colonieen controliren zu können.

Nachdem auf diese Weise durch zahlreiche Versuche (vgl. die in Tabelle I aufgeführten Beispiele) die vernichtende Kraft des Blutes gegenüber dem *Coccus aquatilis* erwiesen war, wurde das durch Zusatz von Nährflüssigkeiten veränderte Blut auf sein Verhalten zunächst gegen denselben Mikroorganismus geprüft.

Als Nährflüssigkeit diente erstens eine Salzlösung, welche aus 1 Theil schwefelsaurer Magnesia, aus 1 Theil Calciumchlorid und 1000 Theilen Leitungswasser bestand, und zweitens die zu bacteriologischen Zwecken gewöhnlich verwendete alkalische Bouillon. Beide Flüssigkeiten wurden natürlich nur in sterilisirtem Zustande benutzt. 7 Tropfen Blut mit 7 Tropfen Salzlösung, 7 Tropfen destillirtes Wasser mit 7 Tropfen Salzlösung und 7 Tropfen unvermisches Blut wurden immer mit derselben Menge von Aufschwemmung des *Coccus aquatilis* geimpft.

Von der alkalischen Bouillon wurden 2 Tropfen mit je 7 Tropfen Blut und mit je 7 Tropfen destillirten Wassers gemischt, diese Gemische, sowie 7 Tropfen unvermisches Blut mit der gleichen Zahl von Kokken beschickt. Das weitere Verfahren blieb dasselbe, wie oben.

Wie aus einer Betrachtung der Tabelle II hervorgeht, ist in dem Verhalten des Blutes gegen den *Coccus aquatilis* durch den Zusatz von Salzlösung oder Bouillon keine Veränderung eingetreten. Sowohl in unvermischten wie vermischten Blutproben sind nach einstündigem

Aufenthalte bei 35° von Tausenden eingesäter Keime nur noch wenige, vielleicht besonders widerstandsfähige, wiederzufinden. In der verdünnten Salzlösung hingegen hat entweder eine Erhaltung oder, was meistens der Fall gewesen, ein continuirliches Wachsthum der eingebrachten Keime stattgefunden. Warum in Versuch 1 (Tabelle II) die Zahl der Kokken — ganz im Widerspruch zu den anderen Versuchsergebnissen — nach 20 Stunden auf 750 und 40 gesunken war, liess sich nicht aufklären.

Eigenthümlich erscheint das Verhalten des *Coccus aquatilis* in der stärker concentrirten Nährlösung, der verdünnten alkalischen Bouillon. Während im Versuch 5 die Zahl der eingebrachten Keime (∞) nach 5 Stunden noch vollkommen erhalten geblieben ist, sind nach 20 Stunden nur noch 500 resp. 550 übrig — ganz im Gegensatz zu dem Verhalten in der weit schwächer concentrirten Salzlösung.

Es kann aber eigentlich nicht Wunder nehmen, wenn ein Individuum, welches in einem sehr salzarmen Medium, wie dem Brunnenwasser, zu leben gewohnt ist, die Lebensbedingungen, welche eine concentrirtere Nährflüssigkeit ihm darbietet, nicht erträgt. Möglicher Weise sind es abnorme Verhältnisse der Osmose (Schrumpfungsvorgänge), welche ihm den Untergang bereiten.

Man könnte nun annehmen, dass der *Coccus aquatilis* deshalb im Blut abgetödtet wird, weil dasselbe ihm eine viel zu concentrirte Nährlösung bietet. Aber es giebt ein Mittel, welches das Blut, was die Concentration der in ihm enthaltenen Nährstoffe anbetrifft, nicht ändert, wohl aber seine bacterienvernichtende Kraft aufhebt. Setzt man nämlich das in Reagensgläsern zu 7 bis 10 Tropfen abgefüllte Blut — die Gläser, mit Wattepfropfen verschlossen, werden, um ein Eintrocknen des Blutes zu verhindern, mit gut passenden Gummikappen bedeckt — während 20 bis 30 Minuten im Wasserbade einer Temperatur von 54 bis 58° C. aus und beschickt die Gläser, nachdem sie sich wieder auf Körpertemperatur abgekühlt haben, mit *Coccus aquatilis*, so werden die eingesäten Keime nicht mehr abgetödtet, sondern vermehren sich continuirlich von Stunde zu Stunde (vgl. Tabelle III).

Die Concentration der in dem Blut enthaltenen Nährstoffe ist es also nicht, welche den *Coccus aquatilis* vernichtet. Ebenso wenig ist es ein Mangel an Nährstoffen im Sinne der Assimilationstheorie; denn das Blut, welchem geeignete Nährlösungen zugesetzt werden, zeigten ein gleiches feindliches Verhalten gegen den *Coccus aquatilis*, wie das frische Blut.

Ausser dem bisher besprochenen *Coccus* wurde noch der *Bacillus* des Typhus abdominalis, der Cholera asiatica und des Milzbrandes in den Kreis dieser Untersuchungen gezogen. Die Methode blieb dieselbe.

Zur Herstellung einer Aufschwemmung von dem *Bacillus Typhi abdominalis* wurden minimale Mengen einer höchstens 4 bis 5 Tage alten, auf schräger Gelatine angelegten Typhuscultur mit 0.5procentiger Kochsalzlösung verrieben. Wie die Tabelle IV zeigt, sind die ausgesäten Typhusbacillen in den nach 2 und 5 Stunden aus dem Wärmeschrank genommenen Blutproben sowohl des unveränderten wie des mit Salzlösung oder Bouillon vermischten Blutes, bis auf wenige Exemplare vernichtet. Dass in dem Versuch 4 von den ca. 10,000 in das mit Bouillon versetzte Blut eingeführten Bacillen nach 5 Stunden keine Vernichtung zu constatiren ist (Differenzen zwischen 9000—13,500—18,000—15,000 sind unter natürliche Versuchsfehler zu rechnen), steht im Gegensatz zu der sonstigen Uebereinstimmung der sehr zahlreichen Versuche.

In dem erhitzten Blut lässt sich nach fünf Stunden schon eine sehr lebhafte Vermehrung constatiren (Tabelle V).

Der *Bacillus* des Typhus abdominalis ist in seinen Existenzansprüchen nicht so leicht zu befriedigen, wie der *Coccus aquatilis*, welcher sich Monate lang in reinem destillirten Wasser unverändert in seiner Individuenzahl erhalten kann; vielmehr stirbt er in nährstoffarmen Medien, wie in destillirtem Wasser oder in 0.5 procent. Kochsalzlösung in nicht zu langer Zeit ab. Würde nun auch das Absterben im Blute dem Erhungern in derartigen Medien entsprechen, so müsste die Zeitdauer, innerhalb welcher er in beiden zu Grunde geht ungefähr gleich sein, mindestens aber dürfte er im Blut nicht in kürzerer Zeit untergehen, als im destillirten Wasser. Aber dieses ist bei Weitem nicht der Fall (Tabelle VI). Während in 0.5 procent. Kochsalzlösung die Zahl der eingeführten Bacillen nach drei Stunden noch unverändert, im destillirten Wasser nur wenig vermindert ist, sind sie im Blut theils vollständig, theils bis auf wenige Exemplare vernichtet worden.

Das Blut — erhitzt ein guter Nährboden für den Typhusbacillus — tödtete denselben in frischem Zustande in kurzer Zeit ab, ohne diese Fähigkeit durch Zusatz geeigneter Nährlösungen zu verlieren.

Analoge Resultate liefern die auf dieselbe Art und Weise angestellten Versuche mit dem *Bacillus* der Cholera asiatica und des Milzbrandes (Tabelle VII).

Zur Herstellung der Aufschwemmung von Cholera asiatica wurden kleine Mengen einer höchstens 4 bis 5 Tage alten bei 35° auf schrägem Agar-Agar gezüchteten Cultur genommen. Zu den mit Milzbrand angestellten Versuchen wurden zwölf Stunden alte, in alkalischer Bouillon bei 35° gezüchtete virulente sporenfreie Culturen genommen.

Bei der Uebereinstimmung der an den vier Bacterienarten gewonnenen Resultate schien es unnötig, noch mehr durch das Blut in ihrem Wachs-

thum und ihrer Existenz gehinderte Mikroorganismen der gleichen Untersuchung zu unterwerfen. Die Resultate wären zweifelsohne dieselben gewesen. Aus den bisher angeführten Versuchsreihen lässt sich mit Sicherheit folgern, dass Nahrungsmangel nicht die Ursache für das im Blut eintretende Absterben mancher Bacterien ist, und dass in Folge dessen die von Petruschky als Erklärung für das bacterienfeindliche Verhalten mancher Körpersäfte aufgestellte Assimilationstheorie keine allgemeine Bedeutung hat.

II.

Die bacterienvernichtende Eigenschaft des Blutes, welche gegenüber dem *Bacillus* des Milzbrandes durch exacte Culturversuche Nuttall's (1) festgestellt worden war, wurde nun unter verschiedener Variirung der Versuchsanordnung bezüglich der Art und Menge der dem Blut zugesetzten Bacterien, der Zeitdauer und schliesslich unter Veränderung der physiologischen Verhältnisse des Blutes selbst untersucht, um durch eine möglichst grosse Reihe verschiedener Einzelbeobachtungen dem wahren Wesen der mit der Immunität sicherlich in engem Zusammenhang stehenden Eigenschaft des thierischen Organismus näher zu kommen.

Von den in den Kreis unserer Untersuchung (Tabelle VIII) gezogenen pathogenen Bacterien sind es der *Bacillus* der Cholera asiatica, des Milzbrandes, des Typhus abdominalis und der Pneumonia (Friedländer), welche von dem Blut mehr oder weniger energisch vernichtet werden, während der *Staphylococcus pyogenes aureus* und *albus*, *Streptococcus erysipelatos*, die Bacillen der Hühnercholera und des Schweinerothlaufs, der *Proteus hominis* keine oder nur eine unerhebliche Abnahme ihrer Individuenzahl im Blut erfahren, meistens aber nach mehrstündigem Aufenthalt — wie es scheint, nach einer gewissen Wachsthumshemmung — sich zu vermehren anfangen.

Von den saprophytischen Spaltpilzen ist es besonders der schon vielfach erwähnte *Coccus aquatilis*, der *Bacillus acidi lactici* (Hueppe), *subtilis*, *megaterium*, welche eine empfindliche Wachsthumshemmung und Abtödtung durch das Blut erfahren, während *Proteus vulgaris*, *Bacillus fluorescens liquefaciens*, *Bacillus aquatilis* (ein aus dem Brunnenwasser gezüchteter *Bacillus*), *B. prodigiosus* ohne oder mit geringer Entwicklungshemmung im Blut sich bald bis in's Unendliche vermehren.

Die Zeit, innerhalb welcher die in das Blut hineingebrachten Bacterien die möglichst vollständige Abtödtung erfahren, ist je nach der Art des Bacteriums sehr verschieden. Während man z. B. in den nach einer Stunde aus dem Thermostaten genommenen Blutproben von dem *Coccus*

aquatilis oder dem *Bacillus Cholerae asiaticae* nur noch wenige oder gar kein einziges Individuum mittelst der Plattenmethode findet, sind von 460 resp. 300 in das Blut desselben Versuchstieres geimpften Bacillen der Pneumonie noch 250 resp. 300 übrig. Nach 20stündigem Aufenthalt bei 35° C. ist die Zahl der im Blut vorhandenen Bakterien — selbst bei verschiedenen Versuchen mit derselben Bakterienart — sehr veränderlich. Bald ist kein einziges Exemplar mehr vorhanden, bald nur einige wenige, bald ist die Zahl der übrig gebliebenen gleich der der ausgesäten, bald so gross, dass die auf den Platten gewachsenen Colonieen für das blosse Auge nicht mehr zählbar sind, ein Verhältniss, welches in den Tabellen mit dem Zeichen ∞ angedeutet ist.

Durch mehrstündiges Stehen verliert das Blut seine bakterienvernichtende Kraft, so dass die jetzt mit demselben zusammengebrachten Bakterien, welche von dem frischen Blut abgetödtet werden, lebhaft wie auf einem günstigen Nährboden zu wuchern anfangen. Sind nun von den in das frische Blut geimpften Keimen nach mehreren Stunden noch einige erhalten geblieben — sei es, dass sie in Folge einer individuellen höheren Widerstandsfähigkeit der zerstörenden Kraft des Blutes getrotzt haben, oder sei es, dass sie durch einen Zufall nicht mit dem frischen, sondern erst mit dem gestandenen Blut in Berührung gekommen sind (so vielleicht, dass durch unvorsichtiges Verfahren beim Impfen bei dem Herabführen der Platinöse in dem Reagensglase ein Theil der Aufschwemmung an der Wand des Glases über dem Niveau des Blutes hängen blieb und nach mehreren Stunden durch eine zufällige stärkere Bewegung von dem Blut aufgenommen wurde), — so werden diese in dem zu einem günstigen Nährboden umgestalteten Blute die Urheber einer lebhaften Vermehrung werden.

Auf diese Weise ist die Unregelmässigkeit in der Zahl der einer 20stündigen Wirkung des Blutes ausgesetzten Bakterien derselben Art zu erklären.

Der Zeitraum, innerhalb dessen das frische Blut (verschiedener Versuchsthiere) die Bakterien einer bestimmten Art mit möglichster Vollständigkeit abgetödtet hat, schwankt innerhalb kleiner Grenzen (Tabelle IX). Von dem gegen die Einwirkung von Blut höchst empfindlichen *Coccus aquatilis* sind in einem Versuch von 2180 resp. 1450 Individuen nach fünf Minuten nur noch 65 übrig, während in einem anderen Versuch von 10,000 resp. 11,250 — die Unterschiede zwischen 2180 resp. 1450 und 10,000 resp. 11,250 sind, wie weiter unten gezeigt werden wird, absolut unwesentlich — nach fünf Minuten noch 980 übrig sind und erst nach zehn Minuten die Zahl auf 25 gesunken ist. In den meisten Versuchen liegt der Zeitpunkt der maximalen Vernichtung zwischen 5 und 10 Min.

Der *Bacillus Cholerae asiaticae* unterliegt nicht so schnell der vernichtenden Kraft des Blutes. Bei einzelnen Versuchen ist allerdings schon nach zehn Minuten eine beinahe vollständige Abtödtung der eingebrachten Bacillen zu finden, meistens aber liegt der Höhepunkt der Vernichtung zwischen 20 und 40 Minuten.

Die Bacillen des Milzbrandes sind oft schon nach 10 bis 20 Min. vollständig vernichtet.

Bei dem *Bacillus des Typhus abdominalis* tritt die vollständige Vernichtung meistens erst nach zweistündiger Einwirkung des Blutes ein.

Dabei ist es gleichgültig, ob die Aussaat aus 50 oder 100 oder 1000 oder 10,000 oder 100,000 besteht; erst bei sehr grossen Mengen tritt ein Nachlassen der vernichtenden Kraft des Blutes ein. Es ist natürlicher Weise sehr schwer, die Grenze zu finden, bei welcher die Vernichtung eine weniger vollständige wird; einige Anhaltspunkte in dieser Beziehung giebt die Tabelle X.

Das Blut wurde bei diesen Versuchen tropfenweise mit trüben Aufschwemmungen geimpft. Die in einem Tropfen der Aufschwemmung enthaltene Zahl der Keime wurde durch Zählung der in einem bestimmten Theil einer aus einem Tropfen der Aufschwemmung hergestellten Verdünnung befindlichen Keime bestimmt.

Von 3,600,000 *Coccus aquatilis* finden sich in den nach einer Stunde dem Brütöfen entnommenen Blutproben nur noch 45 resp. 39 Individuen. Bei einer Aussaat von 11,000,000 hingegen sind nach einer Stunde noch 100,000 resp. 150,000 vorhanden, welche dann nicht weiter vernichtet werden, sondern sich in der Folge vermehren.

Von dem *Bacillus Cholerae asiaticae* werden 1,200,000 nicht mehr mit Sicherheit vernichtet; so sind in dem einen Versuch nach einer Stunde noch 2000 resp. 1100 übrig, nach fünf Stunden ist ihre Zahl noch weiter gestiegen, in einem anderen (mit dem Blut eines anderen Kaninchens angestellten) Versuch sind nach einer Stunde nur noch 8 resp. 10, nach fünf Stunden 3 resp. 25 übrig.

Dem *Bacillus des Typhus abdominalis* gegenüber zeigt sich das Blut weit weniger energisch, als gegenüber den beiden vorgenannten Bakterien.

Wie aus den Versuchen zu ersehen ist, giebt es einen maximalen Zusatz von Bakterien, über den hinaus die Abtödtung eine unvollkommene wird; je weiter diese Grenze überschritten wird, desto grösser ist die Zahl der übrig bleibenden Keime und desto mächtiger ihre Vermehrung in dem nun erschöpften Blute.

Der nach ganz kurzer (5, 10 und 20 Minuten langer) Einwirkung des frischen Blutes eintretende Tod mancher Bakterien liefert einen ferneren Beweis für die Unwahrscheinlichkeit der oben besprochenen Assi-

milationstheorie, da innerhalb so kurzer Zeiträume der Tod durch Nahrungsmangel, wie Züchtungsversuche in nährstoffarmen und nährstofffreien Lösungen ergeben, nicht eintreten kann.

Ebenso sehr sprechen unsere Versuche gegen die Metschnikoff'sche Phagocytenlehre, da die Leukocyten nicht im Stande sind, in wenigen Minuten so zahlreiche Bakterien in sich aufzunehmen.

III.

Die durch eine sehr grosse Einsaat von Bakterien hervorgerufene Erschöpfung der vernichtenden Kraft des frischen defibrinirten Blutes giebt uns ein Mittel in die Hand, diese antibakterielle Eigenschaft auch am lebenden circulirenden Blut zu prüfen. Ueberschwemmt man das circulirende Blut mit grossen Mengen von Keimen, und zeigen die nach einiger Zeit entnommenen und defibrinirten Blutproben eine Abschwächung oder Aufhebung ihrer antibakteriellen Eigenschaft, so ist diese Veränderung des Blutes — vorausgesetzt, dass nicht die mit den Keimen zugleich in die Blutbahn eingeführten chemischen Substanzen diese Wirkung hervorgerufen haben — mit Wahrscheinlichkeit auf die vorhergegangene erschöpfende Abtödtung zahlreicher Keime zurückzuführen.

Wyssokowitsch (4) fand, dass die in die Blutcirculation eines Meerschweinchens, Hundes oder Kaninchens eingeführten Keime sehr verschiedener Bakterienarten (die injicirte Menge schwankt etwa zwischen 10 und 100 Millionen) nach Minuten oder höchstens, was aber viel seltener der Fall ist, nach wenigen Stunden aus dem Blut vollständig verschwinden und sich in Leber, Milz, Knochenmark und Nieren ansiedeln; je grösser die Zahl der injicirten Keime war, desto längere Zeit nach der Injection konnte man sie noch im Blut nachweisen.

Sollte nun eine grosse Zahl von Keimen längere Zeit der Einwirkung des circulirenden Blutes ausgesetzt werden, so mussten vor Allem weit grössere Mengen, als in den Versuchen von Wyssokowitsch genommen werden.

Unter den in ihren Beziehungen zum frischen, dem Körper entnommenen Blut untersuchten Bakterien erschienen der *Coccus aquatilis* und der *Bacillus Cholerae asiaticae* wegen ihrer grossen Empfindlichkeit und kurzen Abtödtungsdauer für die Injectionsversuche besonders geeignet.

Die Ausführung der Versuche geschah in der Weise, dass zunächst aus Reinculturen dieser beiden Spaltpilze mittelst sterilisirter 0.5procentiger Kochsalzlösung concentrirte Aufschwemmungen hergestellt wurden. Die Culturen von *Coccus aquatilis* waren höchstens zwei bis drei Tage alt und in weiten und engen Probirröhrchen auf schräger Gelatine bei

22° C. gezüchtet. Die Culturen von *Cholera asiatica* waren höchstens einen Tag alt und bei 35° C. auf schräger Agar-Gelatine gezüchtet. Da die zur Abimpfung benutzte Cultur schon mehrere Jahre hindurch fortgezüchtet war und die Züchtungsdauer der frischen Cultur sich höchstens auf einen Tag erstreckte, so war eine stärkere Ptomainentwicklung nicht anzunehmen. Die Aufschwemmungen wurden nun mit feinstem sterilisirtem Kies auf das Sorgfältigste durchgeschüttelt, um die zu kleinen Complexen vereinigten Bakterien möglichst zu isoliren, durch ein ausgeglühtes feinstes Drahtnetz in eine mittelst Sublimat, Alkohol und sterilen Wassers sterilisirte Bürette filtrirt und in Quantitäten von 10 bis 30 ^{cem} in die unter aseptischen Cautelen freigelegte Vena jugularis mehr oder weniger schnell injicirt. Die Zahl der injicirten Keime belief sich meistens auf einige Billionen. Nach verschiedenen Zeiträumen wurde Blut der Carotis entnommen und defibrinirt (s. o.). Ein Tropfen des defibrinirten Blutes wurde zu 8 bis 10 ^{cem} verflüssigter Gelatine gesetzt und zu einer Platte ausgegossen, um die in ihm enthaltenen Keime zu bestimmen. Gewöhnlich wurden 2 bis 3 Platten angelegt. Je 10 Tropfen Blut wurden dann theils ungeimpft, theils mit Aufschwemmungen von *Coccus aquatilis*, *Cholera asiatica*, einmal auch *Typhus abdominalis* geimpft und in den 35° C. warmen Brütöfen gesetzt; nach verschiedenen Zeiträumen wurde mittelst der Plattenmethode die Zahl und Art der vorhandenen Bakterien festgestellt.

In dem Versuch II der mit *Coccus aquatilis* angestellten Injectionen (Tabelle XI. A) war die Menge der eingeführten Kokken („weit weniger trübe Aufschwemmung“) zu gering, um eine bedeutendere Verlangsamung der Ablagerung in den inneren Organen herbeizuführen. Schon 10 Minuten nach dem Ende der Injection waren in je 10 Tropfen defibrinirten Blutes nur noch 50, weitere 10 Minuten später 10 Kokken vorhanden und 40 Minuten nach der Injection war im Blut kein einziger *Coccus* mehr nachzuweisen. Das Blut dieses Versuches zeigte sich in seiner bakterienvernichtenden Eigenschaft nicht geschwächt.

In Versuch I hingegen, bei welchem die Zahl der Kokken in den nach 5 und 10 Minuten entnommenen Blutproben bei weitem grösser war (nach 5 Minuten in je 10 Tropfen 80,000, nach 10 Minuten 40,000 Kokken), zeigte das Blut eine entschiedene Abschwächung seiner bakterienvernichtenden Kraft. In diesem Blut, welchem etwa 25,000 Kokken noch als Aussaat zugesetzt wurden — es waren mithin 105,000 resp. 65,000 im Ganzen in je 10 Tropfen vorhanden, eine Summe, welche von dem normalen defibrinirten Blut innerhalb 5 bis 10 Minuten bis zur Vollständigkeit vernichtet wird — fanden sich nach einer Stunde noch 15,000—18,000—27,000 resp. 9000 bis 10,000. Auch nach 4 Stunden war keine weitere Abnahme zu constatiren.

Eigenthümlich war das Verhalten der diesem Blut zugesetzten 10,000 Bacillen der *Cholera asiatica* und 5000 des *Typhus abdominalis*. Die Bacillen der *Cholera asiatica* wurden vollständig vernichtet, während die Kokken sich in ähnlicher Zahl, in welcher sie von vornherein im Blut vorhanden waren, erhielten. Von den *Typhusbacillen* blieb nur ein ganz geringer Rest übrig.

In Versuch IV, bei dem die Injection langsam vorgenommen wurde, sind die Resultate *mutatis mutandis* dieselben. Auffallend ist auch hier das Verhalten der *Cholera*-Bacillen gegenüber den Kokken. Trotzdem die Platten 5 Tage lang bei 22° C. gehalten wurden, kam dennoch keine einzige *Cholera*-Colonie zum Auswachsen. Zur Erklärung dieser Thatsache wären zwei Möglichkeiten in Erwägung zu ziehen.

Einmal konnte es die Eigenschaft auch des normalen, nicht durch Kokkeninjection veränderten Blutes sein, von den in ihm neben einander vorhandenen Kokken und *Cholera*-Bacillen nur die letzteren zu vernichten, zweitens liessen vielleicht die Kokken die *Cholera*-Keime auf den Gelatineplatten nicht zur Entwicklung kommen.

Beide Möglichkeiten sind auszuschliessen; denn das normale defibrirte Blut, welchem zu je 10 Tropfen 11,000 *Cholera*-Bacillen und 4500 Kokken zugesetzt wurden, tödtete beide innerhalb 10 Minuten ab; andererseits erscheinen Kokken und *Cholera*-Bacillen, in bestimmten Mengen verflüssigter Gelatine zugesetzt, auf den Platten genau in derselben Zahl wieder (mehrere Versuche).

Daraus folgt, dass die Erhaltung der Kokken in der Eigenthümlichkeit des durch Kokkeninjection veränderten Blutes begründet liegt.

Aus den mit dem *Bacillus Cholerae asiaticae* vorgenommenen Injectionenversuchen geht ebenfalls hervor, dass durch Ueberschwemmung des Blutes mit einer derartigen Unzahl von Keimen eine entschiedene Abschwächung der Bacterienvernichtung eintritt.

Die Beziehungen, welche in dem durch *Coccus*-injection veränderten Blut zwischen *Coccus aquatilis* und *Bacillus Cholerae asiaticae* stattfinden, wiederholen sich auch hier; aber natürlich im umgekehrten Sinn; es scheint, als ob das Blut nach der *Cholera*-injection sich energischer gegen den *Coccus aquatilis*, als gegen den in ihm noch vorhandenen *Cholera*-Bacillus verhielte. Jedoch bedürfen diese interessanten Verhältnisse noch einer genaueren Untersuchung.

Es wird also durch die Einführung sehr grosser Mengen von Bacterien in der Form von Aufschwemmungen in die Blutbahn eine entschiedene Abschwächung der bacterienvernichtenden Kraft des Blutes herbeigeführt.

Dieser Thatsache können zwei verschiedene Ursachen zu Grunde liegen. Entweder ist — analog den ausserhalb der Circulation gewonnenen

Resultaten — die vorhergegangene Abtödtung zahlloser Keime das wesentliche; oder es kommt die Wirkung chemischer mit der Bacterienaufschwemmung in die Blutbahn eingeführter Stoffe in Betracht, welche die bacterienvernichtende Kraft abschwächen. Zur Entscheidung dieser Frage wurden Injectionsversuche mit Aufschwemmungen von *Cholera asiatica* angestellt, welche durch Filtration von allen Bacterien befreit worden waren.

Versuch.

Eine Aufschwemmung von 3 grossen, 12 kleinen 40 Stunden alten schrägen Agar-Gelatineflächen von *Cholera asiatica* in 200^{cem} physiologischer Kochsalzlösung, der etwa 5^{cem} der gewöhnlichen alkalischen Bouillon zugesetzt waren, wurde in ein Chamberland-Filter gebracht und unter Druck filtrirt. Die ersten 100^{cem}, welche in ca. 10 Minuten filtrirt wurden, kamen nicht in Gebrauch, da die Filter im Anfang bekanntlich einen grossen Theil der gelösten festen Bestandtheile zurückhalten; die folgenden 20^{cem} wurden dem Kaninchen A innerhalb 4 Minuten in die Vena jugularis, die darauf filtrirten 40^{cem} dem Kaninchen B innerhalb 5 Minuten gleichfalls intravenös injicirt. 20 Minuten nach Beendigung der Injection — an den Versuchsthieren wurden während dieser Zeit keinerlei abnorme Erscheinungen wahrgenommen, ausser einer anfänglichen Steigerung der Pulsfrequenz, welche aber nach einigen Minuten schwand — wurde aus der frei gelegten Carotis Blut entnommen, defibrinirt und auf die gewöhnliche Art mit dem *Coccus aquatilis*, *Bacillus Cholerae asiaticae* und *Typhi abdominalis* beschickt.

Tabelle XIa.

A. Gerinnungszeit: 4 Minuten.

Zahl der Colonieen nach	<i>Coccus aquatilis</i>	<i>Cholera asiatica</i>	<i>Typhus abdominalis</i>
Aussaat:	15000	20000	6500
15 Minuten	6—4	—	—
40 „	—	10—28	—
60 „	0—0	12	—
2 Stunden	—	6—18	3—150
5 „	—	—	0—0

B. Gerinnungszeit: 5 Minuten.

Aussaat:	15000	45000	10000
20 Minuten	0—0	—	—
40 „	0—0	9—5	—
4 Stunden	—	0—0	0—0 0—0 0—0

Das Kaninchen A starb 5 Stunden nach dem Versuch, B zeigte verminderte Fresslust, erholte sich aber am anderen Tage und lebt noch (3 Wochen nach dem Versuch). Wie aus der beigefügten Tabelle zu ersehen ist, zeigt das Blut beider Kaninchen sowohl in Bezug auf seine Gerinnungszeit wie seine bakterienvernichtende Eigenschaft dasselbe Verhalten, wie normales Blut.

Es ist also die Verminderung der bacterientödtenden Kraft des Blutes bei den Injectionsversuchen nicht durch die mit den Bakterien in's Blut eingeführten chemischen Substanzen, sondern wohl nur durch eine Erschöpfung des Blutes in Folge der Vernichtung zahlreicher Keime zu erklären.

Einer interessanten Thatsache, welche im Zusammenhang mit Versuch IV (Tabelle XI. A) weiter unten näher erörtert werden wird, soll hier noch gedacht werden. Fast bei allen nach den Bakterieninjectionen entnommenen Blutproben wurde eine mehr oder weniger bedeutende Verlangsamung der Gerinnung beobachtet. Mitunter trat überhaupt keine feste Gerinnung des Blutes ein, sondern nur die Bildung eines contractionsunfähigen, durch Schütteln leicht zerfallenden Coagulums. Die gleiche Erscheinung bot das bacillenreiche Blut eines mit Milzbrand geimpften Kaninchens etwa 10 Minuten vor dem Tode dar.

IV.

Das ausserhalb des Körpers auf seine bakterienvernichtende Eigenschaft untersuchte Blut wurde bisher immer defibrinirt. Es schien nun wichtig zu prüfen, welche Wirkung eine Ausschliessung der Gerinnung auf diese Eigenschaft ausübt. Von den Agentien, welche das Blut ungerinnbar zu machen im Stande sind, verändern die einen, in die Blut-circulation eingeführt, das noch in den Gefässen befindliche Blut derartig, dass es aus der Ader gelassen ungeronnen bleibt, während die anderen, erst wenn sie dem der Ader entquellenden Blut zugesetzt werden, dessen Gerinnung verhüten. Von diesen beiden Arten von Mitteln wurde für die folgenden Untersuchungen die intravenöse Peptoninjection und die Vermischung des ausströmenden Blutes mit SO_4Mg -Lösung gewählt.

Nach dem Vorgange von Schmidt-Mühlheim (5) und Fano (6) wurde einem nüchternen Hunde soviel von einer fünfprocentigen Peptonlösung in die Vena jugularis injicirt, dass auf je 1 kgrm Körpergewicht 0,3 grm Pepton kam (die injicirten Flüssigkeitsmengen waren demnach bei den drei Versuchsthieren 28, 36, 45 ^{ccm}). Die Injection wurde in einem Zuge innerhalb 1 bis 2 Minuten ausgeführt. Das Peptonpräparat wurde von Grübler in Leipzig bezogen (reines Pepton Nr. I). Es löst sich in heissem Wasser nicht vollständig; beim Filtriren bleibt auf dem Filter

ein feinflockiger Rückstand zurück. 5 bis 10 Minuten nach dem Ende der Injection wurde Blut unter aseptischen Cautelen aus der Carotis entnommen (Peptonblut). Die dunkelrothe Farbe desselben schwand, sobald es bei dem tropfenweisen Abfüllen in die Probirröhrchen in innige Berührung mit der atmosphärischen Luft kam. Das Blut blieb 36 bis 48 Stunden vollständig ungeronnen; dann zeigten sich einige wenige lockere blutige Gerinnsel. — Zur Herstellung der zweiten Art ungerinnbaren Blutes wurde das der Carotis entströmende Blut eines Kaninchens oder Hundes in einer 25procentigen Lösung von SO_4Mg aufgefangen. Das Gemisch wurde so bereitet, dass immer 3 Theile Blut auf 1 Theil Salzlösung kamen (SO_4Mg -Blut). Zugleich wurde schon defibrinirtes Blut desselben Versuchsthieres mit 25procentiger SO_4Mg -Lösung gleichfalls im Verhältniss von 3:1 versetzt (defibrinirtes SO_4Mg -Blut).

Je zehn Tropfen dieser verschiedenen Blutsorten, mitunter auch noch frisches defibrinirtes Blut, wurden nun mit Aufschwemmungen von *Coccus aquatilis*, *Bacillus Cholerae asiatica*, *typhi abdominalis*, *pneumoniae* (Friedländer) geimpft und auf die bekannte Art nach verschieden langem Aufenthalt bei 35°C . die Zahl der noch vorhandenen Keime bestimmt.

Das Peptonblut tödtet, wie die Tabelle XII A lehrt, den *Coccus* und die Bacillen der *Cholera asiatica* und des *Typhus abdominalis*, wenn man mit dem Zusatz nicht über die maximale Grenze hinausgeht, mit Sicherheit mehr oder weniger vollständig ab, auf den *Bacillus* der Pneumonie wirkt es aber nicht so energisch, wie defibrinirtes Kaninchenblut.

Ganz anders ist das Verhalten des SO_4Mg -Blutes und des defibrinirten SO_4Mg -Blutes (Tabelle XII B). Besonders das letztere hat durch den Zusatz des Salzes seine bacterienvernichtende Eigenschaft vollkommen eingebüsst (Versuch 2, 3 und 4). Bei dem SO_4Mg -Blut ist eine starke Abschwächung oder Aufhebung dieser Kraft, wenn auch nicht in allen, so doch in den meisten Versuchen eingetreten. Der *Bacillus* des Typhus und der Pneumonie ist zwar in allen Blutproben erhalten geblieben oder hat sich bald zu vermehren angefangen, aber der bei Weitem empfindlichere *Coccus aquatilis* und *Bacillus* der *Cholera asiatica* sind in einzelnen Versuchen vernichtet worden. Das bei Versuch 3 verwendete Blut gehörte ausnahmsweise einem nicht ganz normalen Kaninchen an; dasselbe hatte seit fünf Monaten am Ohr einen chronischen verkalkenden, im Anschluss an eine Impfung mit Eiterung erregenden Bacterien entstandenen Abscess. Das Blut dieses Thieres vernichtete trotz des Zusatzes von SO_4Mg sehr energisch den *Coccus aquatilis*, *Bacillus* des Typhus und der *Cholera*, nicht aber den der Pneumonie.

Durch den Zusatz des die Gerinnung aufhebenden SO_4Mg verliert sowohl das frisch der Ader entströmende, als auch ganz besonders das defibrinierte Blut seine bakterienvernichtende Eigenschaft.

Wie ist nun aber der Unterschied zwischen Peptonblut und SO_4Mg -Blut gerade bezüglich dieser Fähigkeit zu erklären?

Zu diesem Zwecke bedarf es einer kurzen Wiedergabe der heute über den Gerinnungsvorgang herrschenden Anschauung.

Die Blutgerinnung oder besser die Fibrinbildung kommt nach A. Schmidt durch die Verbindung zweier Eiweissstoffe, der fibrinogenen und fibrinoplastischen Substanz unter Einwirkung eines Fermentes, des Fibrinfermentes, zu Stande; diese drei Substanzen entstehen selbst aus dem der Gerinnung unmittelbar vorangehenden Zerfall von Leukocyten. Obgleich nun auch innerhalb des circulirenden Blutes beständig Leukocyten zerfallen, so findet dennoch in Folge einer dem Organismus eigenthümlichen compensatorischen Kraft eine Anhäufung der Zerfallsproducte und eine intravasculäre Gerinnung nicht statt. Sobald aber das Blut den Körper verlassen hat und diese Hemmung in Wegfall gekommen ist, tritt die Gerinnung ein.

Der Zerfall der Leukocyten ist die Aeusserung einer dem Plasma des Blutes eigenthümlichen, Leukocyten zerlegenden Eigenschaft, wie die Versuche mit Leukocyten und bei 0°C . filtrirtem Pferdeblutplasma zeigen. Wenn nun in der Wechselwirkung zwischen Plasma und Leukocyten eine Störung eingetreten ist der Art, dass entweder das Plasma die Leukocyten zerlegende Kraft verloren hat oder die Leukocyten durch eine grössere Widerstandsfähigkeit der Vernichtung durch das Plasma trotzen, so wird natürlich die Gerinnung des Blutes ausserhalb des Körpers nicht eintreten können.

Betrachtet man von diesem Gesichtspunkt aus die Ungerinnbarkeit des Peptonblutes und des SO_4Mg -Blutes, so zeigt sich, dass in dem Peptonblut die Leukocyten eine Veränderung erfahren haben, welche sie dem Plasma gegenüber widerstandsfähiger macht (7), während in dem SO_4Mg -Blut das Salz die Leukocyten zerlegende Fähigkeit des Plasma aufgehoben hat. Bei Zusatz von Leukocyten aus Lymphdrüsen gerinnt das Peptonplasma, das SO_4Mg -Plasma bleibt ungeronnen — jenes hat seine Eigenschaft beibehalten, dieses hat sie verloren.

Vergleicht man die Beziehungen, welche einerseits zwischen Peptonplasma, SO_4Mg -Plasma und Leukocyten, andererseits zwischen Peptonblut, SO_4Mg -Blut und Bakterien bestehen, so ergibt sich folgende Analogie:

Peptonplasma vernichtet Leukocyten,
 Peptonblut vernichtet Bakterien
 und

SO₄Mg-Plasma vernichtet nicht Leukocyten,

SO₄Mg-Blut vernichtet nicht Bacterien.

Erscheint es nach der Analogie der Beziehungen, welche zwischen Leukocyten, Bacterien und Blut herrschen, nicht wahrscheinlich, dass es ein und dieselbe dem Blutplasma angehörende Kraft ist, welche sowohl Leukocyten wie Bacterien vernichtet?

Dann ist aber die verschiedene Wirkung von Peptonblut und SO₄Mg-Blut auf Bacterien leicht zu verstehen, wenn man sich nur an das Verhalten ihrer Plasmata zu Leukocyten erinnert.

Eine fernere Aehnlichkeit in den Wechselbeziehungen zwischen Blut, Leukocyten und Bacterien zeigt sich auch bei den im vorigen Abschnitt behandelten Injectionsversuchen.

Groth (8) stellte fest, dass, wenn man einem Thier Leukocyten von Lymphdrüsen, Eiter, Höhlenflüssigkeiten in die Vena jugularis injicirt, nicht nur der bei Weitem grösste Theil der fremden Leukocyten, sondern auch ein grosser Theil der eigenen weissen Blutkörperchen während und unmittelbar nach der Injection im Blut untergeht. Dadurch kommt es natürlicher Weise zu einer plötzlichen und starken Anhäufung der die Fibrinbildung bewirkenden Substanzen und es tritt, wenn die gerinnungshemmende Kraft des Organismus nicht ausreicht, sofortige Gerinnung des Blutes innerhalb des Herzens und der Gefässe ein. Führt man aber eine geringere Zahl von Leukocyten in die Blutbahn ein, so dass nicht der Tod des Versuchsthieres eintritt, so zeigt das Blut, welches am Anfange der Injection entnommen wird, in Folge der plötzlichen massenhaften Anhäufung von Fibrinogenen und Fibrinferment eine ungemeine Verkürzung der Gerinnungszeit, das gegen Ende oder nach der Injection entnommene Blut aber — in welchem durch die gerinnungshemmenden Einflüsse des Organismus die plötzlich entstandenen Gerinnung erzeugenden Substanzen bereits unschädlich gemacht worden sind — eine Verlangsamung der Gerinnungszeit, ja sogar vollkommene Ungerinnbarkeit. Selbst ein Zusatz von frischen Leukocyten, durch welchen die Gerinnung des gesunden Blutes in hohem Grade befördert wird, hat nicht den mindesten Erfolg. Das Plasma dieses Blutes, offenbar erschöpft durch die Spaltung der plötzlich in die Blutcirculation gebrachten Leukocyten, ist nicht mehr im Stande, die noch vorhandenen oder zugesetzten zu vernichten.

Bei unseren Injectionsversuchen wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. In Versuch III (Tabelle XI. A) trat kurz nach der Injection einer sehr concentrirten Kokkenaufschwemmung sofortiger Tod des Versuchsthieres ein. Die Section ergiebt denselben pathologisch-anatomischen Befund, wie ihn Groth beschreibt. In den übrigen Versuchen zeigt das

Blut eine mehr oder weniger herabgesetzte Gerinnungstendenz, zugleich mit einer entschiedenen Herabsetzung seiner bakterienvernichtenden Kraft.

Noch in einem dritten Punkte zeigen Leukocyten und Bakterien ein ähnliches Verhalten zu Blut. Sowohl Leukocyten, wie Mikroorganismen, Schimmel-, Spross- und Spaltpilze sind, wie Grohmann (9) gezeigt hat, im Stande, die Gerinnung des bei 0° C. filtrirten Pferdeblutplasma, welches an und für sich sehr langsam gerinnt, durch Entwicklung von Fibrinferment in verschiedenem Grade zu beschleunigen. Ob hierbei eine Vernichtung der Pilze durch das Plasma stattfindet, darüber konnte Grohmann nur einige vorläufige, nicht entscheidende Versuche anstellen.

V.

Da unsere bisherigen Resultate uns mit Nothwendigkeit auf die Untersuchung des Blutplasmas leiteten, wurden nach dieser Richtung hin einige Versuche unternommen; dieselben wurden im landwirthschaftlichen Institut im Laboratorium des Herrn Professor Dr. Metzdorf, welchem ich an dieser Stelle meinen Dank für die liebenswürdige Unterstützung, die er mir zu Theil werden liess, ausspreche, ausgeführt.

Das unter aseptischen Cautelen durch Aderlass an der vena jugularis des Pferdes in eiskalten Reagenzgläsern aufgefangene Blut wurde in einer Temperatur von 0° (in schmelzendem Eis) gehalten. Nach etwa einer Stunde hatten sich zwei Schichten gebildet, eine untere, die rothen Blutkörperchen enthaltende, und eine obere, trübe, gelbliche Schicht, welche fast nur weisse und sehr wenig rothe Körperchen enthält. Die obere Schicht wurde nun vorsichtig abpipettirt und durch eine zwei- bis dreifache Lage gewöhnlichen Filtrirpapiers, dessen Trichter von schmelzendem Eis umgeben war, filtrirt.

Das Plasma geht gewöhnlich nach den ersten Tropfen klar hindurch, hat eine citronengelbe Farbe und ist, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, vollständig körperchenfrei. Selbstverständlich wurden alle Manipulationen mit der strengsten Asepsis vorgenommen.

Das Plasma wurde in derselben Weise, wie das Blut (s. o.), auf seine bakterienvernichtende Fähigkeit geprüft. Meistens wurden die Versuche bei Zimmertemperatur, bei der die Plasmata der verschiedenen Versuche 1 bis 2 Stunden flüssig bleiben, angestellt; bei 35° C. tritt mitunter eine zu grosse Beschleunigung der Gerinnung ein, so dass das flüssige Plasma zu kurze Zeit auf die ihm zugesetzten Bakterien wirkt (Tabelle XIII).

Wie aus der Tabelle hervorgeht, zeigt das körperchenfreie Plasma dieselbe vernichtende Kraft gegen die ihm zugesetzten Bakterien, wie Blut. Gegen den *Bacillus des Typhus abdominalis* hat es

in Versuch I und III energischer gewirkt, als defibrinirtes Blut. Nur der Milzbrandbacillus hat keine oder nur eine geringe Schädigung seiner Wachsthumfähigkeit erfahren. Jedoch hat auch in dem demselben Versuchsthier entnommenen und defibrinirten Blut ebenfalls keine energische Vernichtung der zugesetzten Bacillen stattgefunden. — Aehnliche Unregelmässigkeiten haben wir gerade bei Milzbrandbacillen öfter beobachten können.

Analog dem SO_4Mg -Blut zeigt das SO_4Mg -Plasma eine entschiedene Abschwächung seiner bakterienvernichtenden Kraft. Nur der Cholera-bacillus wird auch im SO_4Mg -Plasma abgetödtet. Möglicher Weise ist es der Gehalt des Plasma an Bittersalz, der diesem Bacterium die Existenz unmöglich macht; bringt man nämlich Cholera-bakterien in eine 6procentige SO_4Mg -Lösung — und in dieser Concentration ist das Salz auch im SO_4Mg -Plasma enthalten — so sind in wenigen Stunden sämmtliche Keime abgetödtet.

Die Vermuthung, welche wir aus den Beziehungen von SO_4Mg -Blut und Peptonblut zu Bakterien und aus den Veränderungen des Blutes in Bezug auf Gerinnungszeit und bakterienvernichtende Kraft gezogen haben, dass nämlich die Bakterienvernichtung nur als eine spaltende Eigenschaft des Plasma aufzufassen ist, findet in den vorliegenden Versuchen eine weitere Stütze.

Die Analogieen, welche zwischen Leukocyten, Bakterien und Plasma bestehen, erhalten noch einen ferneren Zuwachs durch die Gerinnungsbeschleunigung, die beide im Plasma bewirken.

Allerdings ist die Beschleunigung der Gerinnung, welche Leukocyten bewirken, eine weit grössere, als die nach Bacterienzusatz eintretende. Wahrscheinlich ist die Menge und Art der Gerinnungsfactoren, welche die Leukocyten bei ihrem Zerfall liefern, eine grössere und energischer wirkende, als die von den absterbenden Bakterien herstammende.

Die hierauf bezüglichen Versuche (Tab. XIV) wurden derartig ausgeführt, dass in Plasmaproben von ca. 0.5 cm^3 kleine Mengen Cultur mit dem Platindraht möglichst fein vertheilt wurden — diese Methode ist in den Tabellen kurz mit „Platindraht“ bezeichnet — oder dass man der Flüssigkeit wenige Tropfen einer trüben Bacterienaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung zusetzte — „Tropfenweise“ — und die ungeimpften Controlproben entsprechend verdünnte. Die letztere Methode hat den Vortheil, dass die Vertheilung der Keime im Plasma eine feinere und die Wechselwirkung zwischen Plasma und Bacterium eine innigere und ausgebreitetere ist. Die Plasmaproben wurden theils bei 18° , theils

bei 35° C. gehalten, der Zeitpunkt der Impfung und beginnenden (+) oder vollendeten (+ +) Gerinnung notirt und dann die Gerinnungszeit des geimpften Plasma procentisch nach der = 100 gesetzten Gerinnungszeit der Controlproben berechnet.

Die Gerinnungsbeschleunigung ist offenbar eine verschiedene je nach der Art des Bacteriums und des Plasma. So ist die Wirkung des *Bacillus pneumoniae* (Friedländer), der sich gegen Blut und Plasma ziemlich widerstandsfähig erweist, weit schwächer, wie die des Cholera- oder Typhusbacillus, welche von dem Plasma ziemlich energisch vernichtet werden. Was für Stoffe es sind, welche die Gerinnungsbeschleunigung und vermuthlich auch den Tod der Bacterien bewirken, ob dabei nach A. Schmidt Fibrinferment oder nach Wooldrige's Anschauung Gewebsfibrinogen geliefert wird, das zu untersuchen gehört der physiologischen Forschung an; uns liegt bloss daran, einen neuen Beweis dafür zu bringen, dass gerade dem plasmatischen Bestandtheile des Blutes — wahrscheinlich auch anderen zellenhaltigen Körpersäften — bacterienvernichtende Eigenschaften zukommt.

Zum Schluss sei es mir noch gestattet, Herrn Professor Dr. Flügge für die vielfache Anregung, welche er mir bei dieser Arbeit gegeben hat, und Herrn Dr. Bitter, Assistenten am hygienischen Institut, für die Unterstützung, die er mir in liebenswürdigster Weise bei der Ausführung meiner Untersuchungen zu Theil werden liess, meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Tabelle I.

Versuche mit *Coccus aquatilis* und defibrinirtem Blut.

1		2		3	
Zeitdauer zwischen Impfung u. Anfertigung der Platten	Zahl der gewachsen. Colonieen	Zeitdauer zwischen Impfung u. Anfertigung der Platten	Zahl der gewachsen. Colonieen	Zeitdauer zwischen Impfung u. Anfertigung der Platten	Zahl der gewachsen. Colonieen
2 Contr. sofort	7410—11970	2 Contr. sofort	900—1000	2 Contr. sofort	∞ — ∞ mehr als 50000
2 nach 1 Std.	180—0	2 nach 1 Std.	3—4	2 nach 1 Std.	5—5
2 „ 3 „	4—0	2 „ 3 „	0—4	2 „ 3 „	10—80
2 „ 5 „	1—0	2 „ 5 „	0—1	2 „ 5 „	4—6
2 „ 7 „	0—0	2 „ 7 „	3—0	2 „ 7 „	2—4

Tabelle II.

Versuche über die Wirkung des mit Salzlösung oder Bouillon versetzten Kaninchenblutes auf *Coccus aquatilis*. Zur Controle wird das Verhalten des *Coccus* in gewöhnlichem defibrinirtem Blut einerseits, in mit Salzlösung oder Bouillon versetztem destillirtem Wasser andererseits beobachtet.

Nr.	Anfertigung der Platten nach	Zahl der gewachsenen Colon. auf d. Platten von			Zahl der Colonieen auf den Controlplatten
		Blut (7 Tropfen)	Blut + Salzlösg. (aa 7 Tropfen)	Aq. dest. + Salzlösung (aa 7 Tr.)	
1	1 Stunde	15—0	6—2	5500—2000	1400
	5 Stunden	4—3	8—4	7500—2500	2200
	7 „	1—5	0—8	4000—5200	
	20 „	1—0	5—0	750—40	
2	3 „	0—0	5—0	7500—5500	4000
	5 „	5—0	0—0	4500—5000	1600
	7 „	0—0	10—1	7000—8000	
	20 „	0—0	0—1	∞—∞	
3	5 „	5—4	60—5	∞—∞	∞
					∞
	20 „	0—0	0—0	∞—∞	∞
4					(mehr als 50000)
	5 „	3—4	0—0	13000—12500	12500
					9900
	20 „	13—160	2—6	9000—12500	9000
					13500

Nr.	Anfertigung der Platten nach	Zahl der gewachsenen Colon. auf d. Platten von			Zahl der Colon. auf den Controlplatten
		Blut (7 Tropfen)	Blut + Bouillon (7 + 2 Tropfen)	Aq. dest. + Bouill. (7 + 2 Tropfen)	
5	5 Stunden	5—4	25—15	∞—∞	∞
	20 „	0—0	0—0	500—550	∞
					∞ (mehr als 50000)
6	5 „	3—4	0—10	14000—18000	15000
	20 „	13—160	13—15	1000—6000	12000 9500

Tabelle III.

Versuche mit *Coccus aquatilis* und erhitztem Blut.

Nr.	Dauer und Grad der Erhitzung	Anfertigung der Platten nach	Zahl der gewachs. Colonieen	Zahl der auf den Controlplatten gewachs. Colonieen
1	$\frac{1}{2}$ Std. bei 58° C.	3 Stunden	4500—5000	4000
		5 „	6000—5000	1600
		20 „	∞—∞	
2	$\frac{1}{2}$ Std. bei 56° C.	5 „	∞—∞	30000
		20 „	∞—∞	40000
3	$\frac{1}{2}$ Std. bei 58° C.	5 „	15000	9900
			12500	13500

Tabelle IV.

Versuch über die Wirkung des mit Salzlösung oder Bouillon versetzten Kaninchenblutes auf den *B. Typhi abdominalis*. Zum Vergleich wird die Wirkung von gew. defibrinirtem Blut und von mit Salzlösung oder Bouillon versetztem destillirten Wasser auf denselben *Bacillus* beobachtet.

Nr.	Anfertigung der Platten nach	Zahl der gewachsenen Colon. auf d. Platten von			Zahl der Colon. auf den Controlplatten
		Blut (7 Tropfen)	Blut + Salzlösg. (aa 7 Tropfen)	Aq. dest. + Salzlösung (aa 7 Tr.)	
1	5 Stunden	10—0	80—40	2000—6750	5000
	20 „	0—0	∞—∞	13000—∞	5200
2	5 „	50—20	30—43	3000—2500	3000
	20 „	4—0	10—0	3500—1500	5500

Nr.	Anfertigung der Platten nach	Zahl der gewachsenen Colon. auf d. Platten von			Zahl der Colon. auf den Controlplatten
		Blut (7 Tropfen)	Blut + Bouillon (7 + 2 Tropfen)	Aq. dest. + Bouill. (7 + 2 Tropfen)	
3	5 Stunden	65—120	210—60	∞ — ∞	∞
	20 „	12—15	1750—∞	∞ — ∞ Flüssigkeit stark getrübt durch Reincultur von Typhusbacillen.	∞ (mehr als 50000)
4	5 „	50—5	15000—18000		13500
	20 „	3—3000	∞ — ∞	∞ — ∞	9000
5	5 „	3—0	180—240	∞ — ∞	3000
	20 „	0—1	1800—900	∞ — ∞	2000
6	2 „	0—6	0—3		2600
	5 „	0—0	0—4	∞ — ∞	2750
7	2 „	4—1	2—5		3000
	5 „	9—0	1—700	∞ — ∞	3500

Tabelle V.

Versuche mit Bacillus Typhi abdominalis und erhitztem Blut.

Nr.	Dauer und Grad der Erhitzung	Anfertigung der Platten nach	Zahl der gewachsenen Colonieen	Zahl der Colonieen auf den Controlplatten
1	20 Minuten bei 56° C.	5 Stunden	∞ — ∞ — ∞	5000
				5200
2	½ Stunde bei 58 C.	5 „	25000 — 19000 — 15000	3000
				5500

Tabelle VI.

Versuche über das Verhalten des Bacillus Typhi abdominalis zu Blut, 0.5 procent. Kochsalzlösung und destillirtem Wasser.

Nr.	Anfertigung der Platten nach	Zahl der Colonieen auf den Platten von			Zahl der Colonieen auf den Controlplatten
		Blut (10 Tropfen)	0.5procentige Kochsalzlösung (10 Tropfen)	Aqua destillata (10 Tropfen)	
1	3 Stunden	0—1	8550—4117	855—6042	6100
	5 „	0—0	5130—3135	2337—2853	4730
	6 „	0—1	1140	5130—4845	5130
2	1 „	1710—1693	5643	5130	4380
	3 „	5—0—26	5985—6155	1880—1420	5140
	6 „	63—52—2—0	2679—4104	1710	5550
	20 „	2280—2560—5100	1	0	
3	3 „	31—28	7180—10260	7690—4610	9020
	5 „	200—50	5643—1140	2560—1080	8500
	20 „	100—2000	137—0	0—0	10200

Tabelle VII.

Versuche über das Verhalten des *Bacillus Cholerae asiaticae* und *Bacillus anthracis* zu Blut, Blut mit Zusatz von Bouillon und destillirtem Wasser mit Zusatz von Bouillon.

A. Cholera asiatica.

Nr.	Anfertigung der Platten nach	Die Zahl der ausgewachsenen Colonieen auf Platten von				Zahl der Colonieen auf den Controlpl.
		Blut (7 Tropfen)	Blut + Bouill. (7 + 1 Tr.)	Blut + Bouill. (7 + 2 Tr.)	Aq. dest. + Bouillon (7 + 1 Tr.)	
1	1 Stunde	0—0	0—0	0—0		950
	4 Stunden	0—0	0—1	0—0	3250—2000	1400
	20 „		0—0	0—0	∞ — ∞	
2	1 Stunde		0—0	0—0		40
	4 Stunden	0—0	0—0	0—0	58—300	35
	20 „		0—0	0—0	∞ — ∞	

B. Anthrax.

1	1 Stunde		0—0	0—0		130
	4 Stunden	0—0	0—1	0—0	135—150	142
	20 „	0—7	0—750	0—0	∞ — ∞	
2	1 Stunde	32—100		29—20		
	4 Stunden	25—15000		∞ — ∞ (Gelat. verflüssigt)		1000
	20 „	∞ — ∞		∞ — ∞		950

Tabelle VIII.

Versuche mit Blut und verschiedenen pathogenen und saprophythischen Bacterien.

A. Pathogene.

Nr.	Art des Bacteriums	Material zur Herstellung der Platten	Aussaat	Zahl der Colonieen auf den Platten, welche angefertigt sind nach						
				1/2 St.	1 St.	2 St.	3 St.	5 St.	20 St.	
1	<i>Staphylococcus pyogenes albus</i>	Agar-Agar 35° C.	12000—10500	11500	15000			16000	∞	
				13500	15500			19000	∞	
	<i>Staphylococcus pyogenes albus</i>	„	2500—2800			4000		1750	∞	
2						5000		2201	∞	
	<i>Staphylococcus pyogenes aureus</i>	„	10500	3500	3250			∞	∞	
			9000—4000	3500	11500			∞	∞	
	<i>Staphylococcus pyogenes aureus</i>	„	11000—9800			18000		6000	∞	
3						10000		10000	∞	
	<i>Streptococcus erisypel.</i>	Gelatine 22° C.	800—950				5000	9000	∞	
							5800	8000	∞	

Nr.	Art des Bacteriums	Herstellg. der Platten	Aussaat	Zahl der Colonieen auf den Platten, welche angefertigt sind nach					
				1/2 St.	1 St.	2 St.	3 St.	5 St.	20 St.
4	Bacillus der Hühnercholera	Gelatine 22° C.	435—750		700 650	710 750		12500 13500	∞ ∞
	Bacillus der Hühnercholera	"	11500—15000		7000 7500			∞ ∞	∞ ∞
	Bacillus des Schweinerothlauf	Gelat. 22° C. 5 Tage	1500—1800		1450 2500			9050 1000	3000 5000
	Bacillus des Schweinerothlauf	"	1500		2500 1800			1500 1700	
5	Proteus hominis	"	390—450		350 500		1750 1600	9000 11500	∞ ∞
	Bacillus cholerae asiaticae ¹	Gelatine 22° C	7000—11500		0—0		0—0	0—0	0—7000
7	Bacillus des Milzbrands ²	"	1200—1850	4—6	0—0			250—0	∞ 0—0
8	Bacillus des Typhus abdom. ¹	"	1050—1340	800—580	550—850	5—31		4—0	0—0
9	Bacillus pneumoniae (Friedländer)	"	400—700		150—300		600—250	30—52	∞—∞

B. Saprophytische.

1	Bacillus proteus vulgaris	Agar-Agar 35° C.	9120—11270				19050 22000	∞ ∞	
	Bacillus proteus vulgaris	"	5500—6200		4800 7000		1700 3000	4300 3500	∞ ∞
	Bacillus proteus vulgaris	"	∞—∞ (mehr als 50000)		∞ ∞		∞ ∞	∞ ∞	∞ ∞
	Micrococcus prodigiosus	"	3000—4000				2800 4100	10200 15400	∞ ∞
3	Bacillus aquatilis	"	14250—11400				7125 8550	∞ ∞	
	Bacillus aquatilis	"	3500—4000				4000 4500	900 2500	9 Stunden 6000—4500
	Bacillus aquatilis	"	270—300				35 24	20 22	5000 ∞
	Bacillus fluorescens liquefaciens	"	13500—15250		7000 3700	1500 1900		2000 3000	∞ ∞
5	Bacillus acidi lactici (Hueppe)	Gelatine 22° C.	3500—5250		2000 2000	200 140		750 52	0 0
	Bacillus acidi lactici	"	8000—9000			3000 3500		48 65	700 ∞
	Coccus aquat. ¹	"							
6	Coccus aquat. ¹	"							

¹ Vergl. die übrigen Tabellen.² Vergl. die Resultate von Nutall.

Tabelle IX.

Versuche über die Zeit, innerhalb welcher die Abtödtung von *Cocc. aquat.*, *Bac. Chol. asiatic.* u. *Typhi* abdom. eintritt.

Vers.-Nr.:	Coccus aquatilis						Bacillus Cholerae asiaticae					Bacillus des Typhus abdominalis						
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7
Aussaat-	2180	2700	2500	2500	10000	35000	5500	5000	60	7000	1800	3000	270	5500	3500	2600	14000	1050
	1450	3000	2000	1800	11250	40000	3800	4500	48	11500	1700	4200	320	7500	3000	2750	15000	
Zahl der Colonieen nach:																		
1 Min.	1800	—	—	—	3750	—	—	—	—	—	—	4500	—	—	—	—	—	—
2 "	600	—	—	—	3400	—	—	—	—	—	—	4080	—	—	—	—	—	—
5 "	65	—	—	—	400	—	—	—	—	—	—	9000	—	—	—	—	—	—
10 "	6—8	—	0—3	1—2	980	—	0—0	400—500	0—0	—	3800	—	—	—	—	—	—	—
15 "	—	9—3	—	—	25	—	—	—	—	—	2200	—	—	—	—	—	—	—
20 "	—	—	3—3	0—1	—	10—3—1	—	—	0—1	—	—	6000	—	—	—	—	—	—
30 "	—	—	—	—	—	—	0—0	—	—	—	1200	—	600	9000	—	—	—	—
40 "	—	6—350	—	2—0	—	—	—	0—0	0—2	—	900	5500	500	2500	—	—	800	580
60 "	—	—	0—2	0—0	—	—	—	0—0	0—0	—	8—7	—	250	—	—	—	—	—
2, Std.	—	7—8	—	—	—	—	0—0	4—0	—	0—0	6—5	—	—	0	—	—	260	550
3 "	—	—	—	—	—	0—1	—	—	—	—	—	—	400	750	4	0	—	—
4 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	300	950	1	6	—	5
5 "	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	25	—	—	—	—	31
20 "	—	—	—	—	—	—	0—0	—	0—0	0—0	3—30	—	—	—	—	—	—	4—0
	—	—	—	—	—	—	0—0	—	0—0	0—7000	0—∞	—	—	—	—	—	—	0—0

Tabelle X.

Versuche mit Blut und grösseren Mengen von *Coccus aquatilis*, *Bacillus Cholerae asiaticae* und *Typhi abdominalis*.

A. *Coccus aquatilis*.

Nr.	Aussaat	Zahl der Colonieen auf den Platten, gefertigt nach			
		1 Stunde	2 Stunden	4 Stunden	20 Stunden
1	90000	0—200	—	0—0	0—1500
2	500000	0—1	—	0—0	0—0
3	3,600000	150—200	—	45—39	18000—20000
4	11,000000	100000—150000	—	∞—∞	∞—∞

B. *Bacillus Cholerae asiaticae*.

1	12000	30—11	—	6—0	0—10000
2	110800—140000	0—0	—	0—0	0—900
3	1,200000	2000—1100	—	2500—∞	∞—∞
4	1,200000	8—10	—	3—25	∞—∞

C. *Bacillus Typhi abdominalis*.

1	25000—30000	25000	—	10—0	0—∞
2	1,100000	∞—∞ (über 80000)	—	4000—5000	18000—19000
3	1,200000	14000—15000	—	2500—1500	∞—∞
4	3,600000	∞—∞	—	∞—∞	∞—∞

Tabelle XI.

A. Injection mit Aufschwemmungen von *Coccus aquatilis*.

Versuch I.

30^{ccm} einer trüben (von drei grossen schrägen Flächen hergestellten) Aufschwemmung innerhalb drei Minuten injicirt.

Blut I, fünf Minuten nach dem Ende der Injection der Carotis entnommen, enthält:

in 10 Tropfen 80000 Kokken.

Blut II, 10 Minuten,

in 10 Tropfen 40000 Kokken.

Beide Blutsorten gerinnen langsam; nach 24 Stunden noch keine feste Gerinnung, sondern nur die Bildung eines durch Schütteln zerstörbaren Coagulums.

Art des Bacteriums	Aussaat	Blut I. Zahl der Colonieen nach		Blut II. Zahl der Colonieen nach	
		1 Stunde	4 Stunden	1 Stunde	4 Stunden
<i>Coccus aquatilis</i> . .	25000	15000 18000 27000	14000 10000 18000	9000—10000	—
<i>Cholera asiatica</i> . .	10000	15000 ¹ 12000 20000	10000 ¹ 18000	15000 ¹	—
<i>Typhus abdominalis</i> .	5000	—	10000 ² 10000 12000 15000 18000	15000 ²	5500 ²

Versuch II.

30 ccm einer weit weniger trüben Aufschw. innerhalb zwei Min. injicirt.
Blut I 10 Minuten nach der Injection entnommen in 10 Tropf. 50 Kokken,

„ II 20	„	„	„	„	„	„	„	10	„
„ III 40	„	„	„	„	„	„	„	0	„
„ IV 60	„	„	„	„	„	„	„	0	„

Je 10 Tropfen werden mit 15000 *Coccus aquatilis* beschickt.

Zahl der Colonieen nach	im Blut I	im Blut II	im Blut III	im Blut IV
1 Stunde	7—0—12	0—15—0	2—5—0	9—40
2 Stunden	9—0—2	1—0—90	0—4—2	0—0

Versuch III.

35 ccm einer sehr trüben Aufschwemmung (von 4 grossen, 7 kleinen 3 Tage alten schrägen Flächen hergestellt) innerhalb 3 Minuten injicirt. Rapides Ansteigen der Puls- und Athemfrequenz. Erweiterung der Pupillen, Heraustreten der Augäpfel und Tod 1½ Minute nach dem Ende der Injection.

Die sofort angestellte Section ergibt: Im rechten Herzen, in den Arteriis pulmon., in der Pfortader und ihren Verzweigungen frische Thromben; das übrige Blut ist ungerinnbar (Beobachtungszeit 10 Stunden).

Die Menge der injicirten Kokken betrug 9 Billionen, 300,000 Mill., so dass auf einen Tropfen Blut etwa 2500 Millionen kommen.

Versuch IV.

30 ccm einer trüben Aufschwemmung in 40 Min. injicirt.
Blut I 5 Min. nach dem Ende der Injection enthält in 10 Tr. 9000 *Coccus*,
„ II 20 „ „ „ „ „ „ „ „ 10 „ 5000 „

¹ Nur *Coccus aquatilis*.

² Nur wenige *Typhus abdominalis*, sonst *Coccus aquatilis*.

Die Gerinnung beider Blutsorten ist verlangsamt.

Zahl der Colonieen nach	Zahl der zu 10 Tropfen Blut zugesetzten		
	Coccus: 1500		Cholera: 10000
	Blut I.	Blut II	Blut II
$\frac{1}{2}$ Stunde	1000—3500	2500—4500	6500—3000 ¹
1 „	250—200	1800—900	2000—2800 ¹
3 „	0—10	600—350	280—500 ¹

B. Injectionen mit Aufschwemmung von *Bac. Chol. asiaticae*.

Versuch I.

Injectionsmenge: 20 ^{cem} sehr trübe Aufschw. Injectionsdauer: 30 Min.

Blut I 10 Min. nach der Injection entnommen in 10 Tr. 450000 *Bac.*, schwerer gerinnbar als normales Blut. Blut II 20 Min. nach der Injection entnommen in 10 Tr. 300000 *Bacillen*, bleibt 45 Min. ungeronnen. Blut III 40 Min. nach der Injection entnommen in 10 Tr. 200000 *Bacillen*, Thier stirbt an Verblutung.

Zahl der Colon. nach	Zahl der zu 10 Tropfen Blut zugesetzten		
	Cholera asiatica: 18000		Coccus: 1000
	Blut I	Blut II	Blut III
20 Min.	—	100000—200000	75000—100000
40 „	200000—250000	—	—
60 „	50000—100000	150000—200000	—
3 Std.	100000—150000	—	28000

Auf keiner der von Blut I, II u. III nach verschiedenen Zeiträum. angelegt. 12 Platt. war eine *Coccus-Colonie* zu bemerken; sondern nur *Chol. asiat.* in ähnl. Zahlenverhältnissen wie i. d. nebenstehend. Versuch m. Zusatz v. *Chol. as.*

Versuch II.

Injectionsmenge: 22 ^{cem} sehr trübe Aufschw. Injectionsdauer 8 Min.

Blut I 10 Min. nach dem Ende der Injection entnommen enthielt in 10 Tropfen 1,500,000 *Bac.* — nach 6 Min. fest geronnen. Das Thier stirbt 35 Min. nach der Injection. — Blut von violetter Farbe und ungerinnbar.

10 Tr. d. Blutes enth. n. $\frac{1}{2}$ stündig. Aufenth. bei 35° 350,000—400,000 *Bac.*

10 „ „ „ „ „ 3 „ „ „ 35° 250,000—200,000 „

Versuch III.

Injectionsmenge: 12 ^{cem} einer weniger trüben Aufschw. Injectionsd. 3 Min.

Blut Nr.	Blut I	II	III	IV
Wie lange nach der Inj. entnommen	20 Min.	35 Min.	60 Min.	90 Min.
Enthält in 6 Tropfen <i>Bacillen</i>	150	120	300	300 ²
Nach 1 Stunde	150—120	200—110	380—350	300—600
Nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunden	32—55	20—32	200—180	250—400
Gerinnungszeit	5 Min.	15 Min.	20 Min.	10 Min.

¹ Nur *Coccus-Colonieen*. Selbst nach 6 tägigem Aufenthalt bei 22° C. wurde keine *Cholera-Colonie* bemerkt.

² Dazu kommen noch 18,000 neu hinzugesetzte *Bacillen* der *Cholera asiat.*

Versuch IV.

Injectionismenge: 10^{cem} trübe Aufschwemmung. Injectionsdauer: 5 Min.
Bl. I — 25 Min. n. d. Inj. — enthält in 10 Tropfen 800 Bac. — Gerinnungszeit 10 Min.

Zahl der Colon. nach	10 Tr. Blut ungeimpft	Mit 25000 Coccus aquat. geimpft	Mit 1900 Chol. asiat. geimpft
30 Minuten	500—650	—	—
1 Stunde	400—250	750 (180) ¹ — 400 (100)	600—550

Bl. II — 50 Min. n. d. Inj. — enthält 450 Bac. — Gerinnungszeit 40 Min.

1 Stunde	500—650	550 (250)	400—350
2 Stunden	—	—	550—300

Bl. III. — 90 Min. n. d. Inj. — 400 Bac. — Gerinnungszeit 25 Min.

1 Stunde	650—900	1750 (450) — 3500 (2800)	600—550
----------	---------	--------------------------	---------

Bl. IV. — 200 Min. n. d. Inj. — 10 Bac. — Gerinnungszeit nicht beobachtet.

½ Stunde	—	3900 (3800) — 2250 (2220)	600—350
----------	---	---------------------------	---------

Tabelle XII.

A. Versuche mit Peptonblut.

Nr.	Art des Bacteriums	Aussaat	Zahl der Colonieen nach		
			1 Stunde	4 Stunden	20 Stunden
1	Coccus aquat.	4500—4800	0—3—0	0—0—0	0—0
	Cholera asiat.	450—310	0—0—0	0—2—0	200—0
	Typhus abdom.	15000—13500	16500	1100	600—900
			11200—15000	1500—1050	
	Pneumoniae (Friedländer)	1250—1200	2000—2600	1150 1850—1650	70—90
2	Coccus aquat.	90000	0—200	0—0	0—1500
	Cholera asiat.	10800 10000	0—0	0—0	900—0
	Typhus abdom.	25000—30000	25000—16000	0—10	0—∞
	Pneumoniae (Friedländer)	6000—8500	8000—8500	3500—4800	2500—1800
3	Coccus aq.	12500	0—0	0—0	0—0
	Cholera asiat.	450	0—0	0—0	0—0
	Typhus abdom.	4500		250—0 0—0	∞—∞
	Pneumoniae	5500		500 850—950	9500—18000

¹ Die in Klammern eingefügten Zahlen bedeuten Colonieen von Coccus aquatilis.

B. Versuche mit SO₄Mg-Blut, defibrinirtem Blut mit Zusatz von SO₄Mg
und mit defibrinirtem Blut.

Nr.	Art des Bacteriums	Aussaat	SO ₄ Mg-Blut. Zahl der Colonieen nach			Defibrin. Blut + SO ₄ Mg		Defibrin. Blut	
			1 St.	4 St.	20 St.	1 St.	4 St.	1 St.	4 St.
1	Coccus aquat.	150000	$\frac{1}{2}$ St. 140000 1 St. 100000 130000 160000	50000—60000	—	—	—	—	—
	Cholera asiat.	15000	$\frac{1}{2}$ St. 5000 1 St. 2500 3000 4000	15000—14000	—	—	—	—	—
	Typhus abd.	14500	16000—20000	25000—9000	∞—∞	—	—	—	—
2	Coccus aquat.	1750	550—400	3—0	—	850 1050	—	—	—
	Cholera asiat.	25000	15000—25000	∞—∞	—	—	∞—∞	—	—
	Typhus abd.	14000	22000—25000	19000—28000	—	—	30000 20000	—	—
3	Coccus aquat.	850—900	0—0	0—0	—	2000 1750	—	3—12	—
	Cholera asiat.	12500—10000	0—0	0—0	—	4500 2450	—	0—0	—
	Thyphus abd.	3000—3500	—	90—15 150—85	—	—	15000 13000	—	0—0
	Pneumoniae (Friedländer)	15000—18000	—	9000—10000 6500—23000	—	—	12500 6000	—	500—250
4	Coccus aquat.	14500	—	4200—6500	—	9000	—	—	—
	Cholera asiat.	50000	—	18000—25000 9000—12000	—	80000 90000	—	—	—
	Thyphus abd.	4500	—	12000—9000 10000—18000	—	—	8500 9500	—	0—0
	Pneumoniae	6000	—	9000—5500 7500—8000	—	—	6000 6500	—	0—20
5	Coccus aquat.	12500	25000 1000—1700	—	—	—	—	—	—
	Cholera asiat.	450	110 40—50	—	—	—	—	—	—
	Thyphus abd.	4500	—	2000—2500	—	—	—	—	—
	Pneumoniae	4000	—	3500—6000	—	—	—	—	—
6	Coccus aquat.	22000	0—0	0—0	—	—	—	—	—
	Cholera asiat.	10000	$\frac{1}{2}$ St. 2000 1 St. 600 1500 1200	3000	—	—	—	—	—

Tabelle XIII.

Versuche mit filtrirtem Pferdeblut-Plasma.

I. 18° C.

Art des Bacteriums	Aus-saat	Zahl der Colonieen nach						
		20 Minuten	30 M.	35 M.	40 M.	50 M.	60 M.	100 M.
Coccus aquat.	5500	10—0	50—35	5—0	40	—	—	—
Cholera asiat.	900	0—35	0—1	—	0—5—3	—	—	—
Typhus abd.	20000	—	—	—	0—0	0—0	—	—
						0—150		
Milzbrand	650	—	200	—	150	450	—	—

II. 35° C. bis 40 Min.

18° C. über 40 Min.

Coccus aquat.	27000	0—0	—	0—0	—	—	0—0	5—0
Coccus aquat.	∞ ¹	15000—50000	—	—	—	—	—	—
Typhus abd.	27500	—	—	—	1500—2500	—	2000—1800	3500
								1900
Bacillus acid. lactis	10000	—	—	—	—	—	7500	2000
							10000	2500

III. 18° C.

Coccus aquat.	12500	6—4	—	—	—	—	—	—
Cholera asiat.	25000	60—200	—	—	—	0—0	—	—
		0—0						
Typhus abd.	28000	0—0	—	—	—	—	—	—
Milzbrand ²	400	—	300—150	—	—	—	—	—

Versuche mit SO₄Mg-Plasma.

Coccus aquat.	14500	—	—	—	—	—	5000	4500
							15000	3000
Typhus abd.	22500	—	—	—	—	—	18000	10000
							20000	2000
Cholera asiat.	850	—	—	—	—	—	0—0	0—0

Tabelle XIV.

Gerinnungsversuche.

Versuch I.

Normalgerinnungszeit (Mittel aus 3 Plasmaproben 54 Min.) = 100 gesetzt. Temperatur: 18° C. Gerinnung = Anfang der Bildung eines Coagulums gallertigen Charakters.

¹ Platinöse leicht trüber Aufschwemmung.² Blut desselben Thieres: 2 St.: 200—250. 3 St.: 250—9.

Art des zugesetzten Bacteriums	Gerinnungsdauer in Procenten der Normalgerinnungszeit	Art des zugesetzten Bacteriums	Gerinnungsdauer in Procenten der Normalgerinnungszeit
Coccus aquatilis	1) 83 Procent 2) 59.2 „	Bac. Typhi abdom.	1) 51.3 Procent 2) 48.6 „
Bac. Cholerae asiat.	1) 66 „ 2) 55 „	Bac. acidi lactis (Hueppe)	1) 67.6 „ 2) 68.9 „

Versuch II.

Art des Bacteriums	Nr.	Zeitpunkt der Impfung	Zeitpunkt der beginnenden (+) und vollendeten (++) Gerinnung im		Temperatur	Art der Impfung, Platindraht oder Tropfenweise	Beginnende, vollendete Gerinnung	Gerinnungszeit d. Plasma + Bacterium in Procenten d. Normalzeit
			Plasma	Plasma + Bacterien				
Bacillus Typhi abdom.	1	11 ^h 18'	12 ^h 18'	12 ^h 5'	18°	Platindraht	+	78.3 Procent
	2	11 ^h 28'	12 ^h 10'	12 ^h	35°	„	+	76.2 „
	3	11 ^h 32'	12 ^h 40'	12 ^h 10'	35°	Tropfenweise	+	59.9 „
	4	12 ^h 24'	12 ^h 58'	12 ^h 45'	35°	„	++	61.8 „
	5	1 ^h 15'	1 ^h 45'	1 ^h 30'	35°	„	++	50 „
Bacillus Choleraeasiat.	1	11 ^h 25'	12 ^h 27'	12 ^h 18'	18°	Platindraht	+	85.5 „
	2	11 ^h 45'	12 ^h 50'	12 ^h 30'	35°	Tropfenweise	++	69.2 „
	3	12 ^h 13'	12 ^h 30'	12 ^h 25'	35°	„	+	70.6 „
	4	1 ^h 4'	1 ^h 32'	1 ^h 23'	35°	„	+	72.8 „
	5	1 ^h 22'	2 ^h 3'	1 ^h 45'	35°	„	+	56 „
Coccus aquat.	1	11 ^h 40'	1 ^h 3'	12 ^h 25'	18°	Platindraht	+	54.2 „
	2	12 ^h 30'	1 ^h 20'	02 ^h 56'	35°	Tropfenweise	++	52 „
	3	1 ^h 30'	2 ^h	1 ^h 50'	35°	„	+	66 „
Bac. Pneum. (Friedländer)	1	11 ^h 50'	1 ^h 3'	12 ^h 48'	18°	Platindraht	+	79.4 „

Versuch III.

35° C. Impfung: Tropfenweise.

Art des Bacteriums	Zeitpunkt der Impfung	Zeitpunkt der Gerinnung (+ und ++)		Zahl der geimpften: Zahl der ungeimpften Proben	Gerinnungsdauer in Procenten der Normalgerinnungszeit
		Plasma	Plasma + Bacterium		
Typhus abd.	9 ^h 50'	10 ^h 30'	10 ^h 20'	4 : 2	75 Procent
Cholera asiat.	10 ^h	10 ^h 40'	10 ^h 30'	4 : 2	75 „
Coccus aquat.	10 ^h 10'	10 ^h 59'	10 ^h 43'	4 : 2	67.3 „
Pneumon.	10 ^h 25'	Differenz beträgt nur wenige Minuten		4 : 2	—
Milzbrand	10 ^h 50'	11 ^h 17'	11 ^h 14'	4 : 2	88 „

Litteratur-Verzeichniss.

1. C. Flügge, Studien über Abschwächung virulenter Bacterien und die erworbene Immunität. *Diese Zeitschrift*. 1888. Bd. IV.
 2. Baumgarten, Beiträge zur pathologischen Mykologie. *Centralblatt für klinische Medicin*. 1888. Nr. 29.
 3. Petruschky, Ueber die Ursache der Immunität des Frosches gegen Milzbrand. *Dissertation*. Königsberg 1888.
 4. Wyssokowitsch, Ueber das Schicksal der in's Blut injicirten Mikroorganismen. *Diese Zeitschrift*. Bd. I.
 5. Schmidt-Mülheim, Beiträge zur Kenntniss des Peptons. *Archiv für Anat. u. Physiologie*. Physiol. Abthlg. 1880.
 6. Faño, Das Verhalten von Pepton. *Ebenda*. 1881.
 7. Wooldrige, Zur Chemie der Blutkörperchen. *Ebenda*. 1881.
 8. Groth, Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blut. *Dissertation*. Dorpat 1884.
 9. Grohmann, Ueber den Einfluss des zellenfreien Blutplasmas auf einige pflanzliche Mikroorganismen. *Dissertation*. Dorpat 1884.
-