

64305. -

Das  
**Verhalten von Harnbacterien**

gegen einige Antiseptica.

-----  
Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

**Doctors der Medicin**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität  
zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Theodor Haberkorn**

Arzt.



**Ordentliche Opponenten:**

Dr. L. Senf. — Prof. Dr. L. Stieda. — Prof. Dr. G. Dragendorff.

-----  
Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1879.

durch Senföl in ihrer Entwicklung resp. Fortpflanzung gehindert würden. Nachdem hierauf gerichtete Experimente, welche ich genau nach Anleitung der später zu erwähnenden Bucholtz'schen Versuche anstellte, die exquisit energische Wirkung des Senföls bestätigt hatten und ich mich so überzeugt, dass in zwei verschiedenen Nährflüssigkeiten — Harn und Bucholtz'scher Zuckerlösung — aus zwei verschiedenen Aussaaten stammende, verschiedene chemische Prozesse bedingende Bacterienorganismen in ihrer Empfindlichkeit gegen ein Antisepticum übereinstimmen, entschloss ich mich, auf den Wunsch von Prof. Dr. Dragendorff in der zuletzt angedeuteten Richtung auch noch mit andern Antiseptics zu experimentiren. Ich nahm mir vor zu prüfen, ob die Bacterien, welche man stets bei alkalischer Harngährung beobachtet und fast überall als Ursachen derselben ansieht, in ihrer Entwicklung durch dieselben Antiseptica, welche Bucholtz gegen die Bacterien des Tabaksinfuses besonders wirksam gefunden, gestört werden, resp. ob diese Antiseptica bei gleichen Verdünnungen gleiche Effecte veranlassen, sowohl dort, wo Bacterien aus Tabaksinfus in Zuckerlösung, als auch dort, wo Harnbacterien in Harnstofflösungen vorliegen. Fände Letzteres Statt, so hätte man einen Grund mehr, die von Bucholtz constatirte schädliche Wirkung gewisser Stoffe nicht bloss für in erstgenannter Nährflüssigkeit gezüch-

tete Bacterien 'gelten zu lassen, sondern erstere als „antimykotica“ überhaupt zu betrachten; womit ich Mittel bezeichnen möchte, welche die in den menschlichen Körper eingedrungenen niederen Organismen zu tödten im Stande sind. Man hätte dann auch vielleicht einen Grund mehr, der von Nägeli entwickelten Theorie beizupflichten, der zufolge es nur eine Bacterienspecies giebt, die durch Anpassung an verschiedenen Nährboden sich verschieden entwickeln und in den Stand gesetzt werden kann, verschiedene chemische Wirkungen zu veranlassen. Man hätte ein gewisses Recht, die von Bucholtz auf künstlichem Nährboden mit Bacterien aus Tabaksinfus erzielten Resultate für die Therapie zu verwerthen. — Würde sich dagegen als Resultat meiner Arbeit herausstellen, dass qualitative oder quantitative Differenzen in Bezug auf die Wirkungsweise der Antiseptica gegen die beiden aus verschiedener Aussaat stammenden Bacterien vorkommen, so würden uns jene zwingen, entweder die Nägeli'sche Hypothese zu verwerfen und eine Verschiedenheit dieser Bacterien, d. h. Vorhandensein mehrerer differenter Bacterienspecies anzunehmen, oder eine Abhängigkeit der Bacterien und ihrer Empfindlichkeit gegen die Antiseptica von dem Nährboden anzuerkennen. Mochte in diesem Falle die eine oder die andere Erklärung die richtige sein, so wäre das Resultat schon desshalb wichtig, weil es uns davor warnen würde, die Bucholtz'schen und ähnliche Erfahrungen ohne Weiteres auf die Therapie zu übertragen.

Bei der mir so äusserst knapp zugemessenen Zeit konnte ich nicht viele Stoffe jener Untersuchung unterziehen. Der Sachkundige weiss, wie sehr zeitraubend derartige Versuche sind, bei denen äusserste Accuratesse angewendet werden muss und bei denen nur grössere Reihen von Einzelexperimenten dem Inductionsschlusse Beweiskraft verleihen. Ich zog es desshalb vor, nur die früher als die in dieser Hinsicht besonders wirksam erkannten zu prüfen.

Mich freut die Gelegenheit, Herrn Prof. Dr. Dragendorff für die Liberalität, mit der er mir sein Laboratorium geöffnet, wie für die stete Bereitwilligkeit mir mit Rath beizustehen, öffentlich meinen herzlichsten Dank zu sagen.

Wie die Untersuchungen der todten Zelle für die pathologische Anatomie epochemachend waren, so eröffnet das Studium der lebenden Zelle eine neue Aera der Physiologie und Therapie. Der unmittelbare Einblick in die Wirkungsweise eines Stoffes auf die einzelne lebende Zelle giebt der Pharmakologie ein bisher kaum geahntes wissenschaftliches Gepräge und unmittelbare Verwendbarkeit für die Therapie. Der trostlose praktische Skepticismus, Nihilismus und die rohe Empirie verlieren ihren Schutz; schon die nächste Zukunft scheint eine klarere und thatkräftigere Therapie zu bringen. Die Medicin wird zur wissenschaftlichen Disciplin.

Das Studium des Zellenlebens giebt uns aber nicht bloss ein Verständniss für die Vorgänge des menschlichen Organismus als solchen. Es häufen sich immermehr die Thatsachen, dass die Erreger vieler Krankheiten gleichfalls aus Einzelzellen bestehende niedere Organismen sind, deren Existenzbedingungen aufs Sorgfältigste erforscht werden müssen, um nicht nur in vielen Fällen über die Krankheitsursache ins Klare zu kommen, sondern diese aufzuheben, und so gewissen Krankheiten vorzubeugen. Diesen, allein berechtigten, ätiologischen Standpunct einzunehmen, ermöglicht uns allein das Erforschen der lebenden Zelle, als des Elementes, aus dem sich der ganze Organismus aufbaut.

Auch die Fermentwirkungen sind ein Ausfluss des Zellenlebens; denn ohne Zelle — kein Ferment<sup>1)</sup>. Das heist, einige Zellen liefern Producte, die bisher unverständliche Wirkungen<sup>2)</sup> auf andere Stoffe ausüben<sup>3)</sup>, obgleich jene nur chemisch-physikalischer Natur sein können. Von organisirten, „geformten“ Fermenten zu reden halte ich übrigens kaum noch für statthaft. Die Wirkungen der Zelle sind eben Lebensäusserungen, zwischen denen und der Fäulniss allerdings Hoppe-Seyler<sup>4)</sup> unlängst grosse Analogien nachgewiesen hat. Der Umstand, dass diesem Forscher hier gelungen ist auf chemischem Wege Buttersäure aus Milchsäure darzustellen, was bisher nur durch ein organisirtes Ferment zu erreichen war — bestätigt nur die Ansicht, dass von Zellen (Bakterien) producirte Fermente<sup>5)</sup> rein chemisch wirken<sup>6)</sup>. Es folgt aber daraus nicht, dass Fäulniss nicht durch Bakterien verursacht werde. Rein chemische (Ferment-) Wirkungen sind oft als Vorstufen weiterer Veränderungen durch „geformte Fermente“ unerlässlich<sup>7)</sup>. Wir haben häufig die doppelte Wirkung des „organisirten, geformten“ und des „ungeformten“ Fermentes<sup>8)</sup>. Es ist nicht er-

<sup>1)</sup> Vgl. Dumas, Traité d. chim appl, 1843 T. 6, „fermentation“. Béchamp, Comp. rend. 1864 T 58. p. 601.

Pasteur. Ibidem 1872. T. 74.

Müntz, Ibidem 1878 T. 86. p. 46.

Böhm, Sitzgsber. d. Wiener Ak. 1873 H. 3.

<sup>2)</sup> Fitz, Ber. d. D. chem. Gesellschaft. 1878. p. 1692.

<sup>3)</sup> Hoppe-Seyler, Zeitschr. f. physiol. Chem. II. p. 1. u. ff. Tiegel, Correspbl. f. schweizer. Aerzte. 1871 p. 275.

Klebs, Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. I. Bd. p. 35.

<sup>4)</sup> l. c. Ueber Gährungsprocesse.

<sup>5)</sup> Vgl. u. A. Nägeli, Die niederen Pilze. 1877. p. 12.

<sup>6)</sup> Vgl. Munk, Ztschr. f. physiol. Chem. I. p. 357.

<sup>7)</sup> Fitz, Ber. d. D. chem. Gesellschaft. Jahrg. IX. p. 1352.

<sup>8)</sup> Vgl. u. A. Mikulicz, v. Langenbeck's Archiv. XXII.

wiesen, dass die Zunahme<sup>9)</sup> der Virulenz septischer Stoffe nicht durch Bakterien bewirkt würde. Im Gegentheil sprechen Beobachtungen<sup>10)</sup> dafür, dass Bakterien sich das Medium erst bereiten<sup>11)</sup>, um darin üppiger zu gedeihen; was durch Ausscheidung von Stoffen geschieht, die zum Theil Fermente genannt werden. Wir können schon aus dieser Erörterung entnehmen, wie Verschiedenartiges nicht bloss mit dem Worte Ferment zusammengefasst wird, sondern wie verworren die Vorstellungen sind, die mit diesem Ausdrucke gegenwärtig noch verknüpft werden. Für die Praxis hat diese Einsicht den Werth, dass man nach dem Satze *cessante causa cessat effectus* vor allen Dingen bemüht sein wird, die fermentproducirenden Organismen zu tödten, um die Hauptgefahr zu beseitigen; daneben kann das Bestreben darauf gerichtet sein, die Unschädlichkeit des Ferments (Productes der Bakterien etc.) chemisch-physikalisch zu bewirken<sup>12)</sup>. In vorliegender Arbeit handelt es sich nur darum, in Betreff gewisser Stoffe den Grad der Schädlichkeit für Bakterien bestimmter Abstammung zu erforschen, ohne Rücksicht auf die durch sie wahrscheinlich gebildeten Fermente.

In der Luft ausgesetztem Harne entwickeln sich sehr bald verschiedene Keime, von denen nach den Umständen die einen oder andern Formen die Oberhand<sup>13)</sup> nehmen<sup>14)</sup>. (Bei diesem Kampfe ums Dasein mögen die ausgeschiedenen

<sup>9)</sup> Dreyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1874.

<sup>10)</sup> Billroth, Untersuchungen über die Vegetationsformen von coccobacteria septica etc. 1874.

<sup>11)</sup> Béchamp, Compt. r. d. l'Acad. T. 58, p. 602.

Berthelot, ibidem T. 50. p. 980.

Liebig, Ueber die Gährung u. d. Quelle der Muskelarbeit. 1870.

<sup>12)</sup> Compt. r. T. 84. pp. 1035, 1036 ff.

<sup>13)</sup> Vgl. u. A. Pasteur, Mémoire sur les corpuscules organisés etc. Ann. de chim. et de physique. Ser. III. Bd. 64. 1862 pp. 1 u. ff.

<sup>14)</sup> Mir fehlte die Zeit, um durch fractionirte Culturen (Klebs) die Formen, wo möglich, zu isoliren.

Fermente eine wesentliche Rolle spielen; was wohl verdiente experimentell geprüft zu werden, indem die Wirksamkeit bacterienfeindlicher Stoffe dadurch geschwächt werden könnte). Manchmal sieht man die Hefepilze stärker wuchern und den Harn dabei sogar über einen Monat sauer bleiben, in dem dann später, mit eintretender Alkaleszenz, wieder Bacterien auftreten. Diese sind sehr verschiedener Grösse; von den kleinsten Körnchen und Stäbchen bis zu Körnern und Stäben ansehnlicher Grösse. Soll man von einer alkalischen Gährung reden, so ist es möglich, wie Reess' <sup>15)</sup> Untersuchungen mehrere Arten von Alkoholgährungspilzen nachgewiesen, dass auch verschiedene Bacterien die erstgenannte Gährung erzeugen. Welche Rolle sie überhaupt in ihr spielen ist ungewiss. Der Process ist noch so wenig erforscht; die Angaben sind so widersprechend, und namentlich fehlt die chemische Analyse dieser Zersetzung. Die alkalische Reaction kann, wenigstens in geringem Grade, unabhängig von Bacterien eintreten <sup>16)</sup>, wenn sie auch bei Gegenwart von Bacterien rascher und intensiver zu erfolgen pflegt. Ob dies wirklich eine Gährung <sup>17)</sup> oder ein Vorgang ist, der eher zu den Fäulnisprocessen <sup>18)</sup> zu stellen wäre, vermag ich nicht zu entscheiden. Immerhin muss ich die grosse Uebereinstimmung constatiren, die zwischen den Ergebnissen meiner mikroskopischen Beobachtungen und denen Klebs' stattfindet, obgleich ich sie aufgezeichnet, bevor mir noch seine und F. Cohn's bezügliche Mittheilungen bekannt wurden. Nur bildeten die Bacteriencolonien nicht Ballen, sondern recht beträchtliche durchscheinende Häutchen mit zahlreich eingelagerten Körnern und

<sup>15)</sup> Annal. d. Oenol. Bd. II. p. 130 u. ff.

<sup>16)</sup> Vergl. u. A. Cazeneuve et Livon. Revue mensuelle etc. 1878. № 3.

<sup>17)</sup> v. Tieghem, Compt. r. T. 58. p. 533.

<sup>18)</sup> Vgl. Mayer, l. c. p. 205.

Kugeln. Auch ich hatte Kugelhaufen von orange-röthlicher Farbe gesehen (um die Stäbchenbacterien thätig waren), die sehr an die von Klebs <sup>19)</sup> beschriebenen „gelben Körper“ erinnern. Mit Klebs glaube ich, im Gegensatz zu Cohn <sup>20)</sup>, Kugel und Stäbchen zu einer Form vereinigen zu müssen. Ich theile die Ansicht dieser Forscher, dass sie eine besondere Gruppe bilden sollten; ich glaube ausgesprochen willkürliche Bewegungen wahrgenommen zu haben. Einiges schien sogar dafür zu sprechen, dass man es hier mit einem complicirten Generationswechsel zu thun habe. Zuweilen <sup>21)</sup> habe ich sehr zahlreiche äusserst lange, geschlängelte, und ungewein feine glashelle, ruhende Fädchen beobachtet, zwischen denen kleine hyaline Stäbchen von der Breite dieser sich bewegten. Es schienen die Fäden in diese Fädchen zu zerfallen. -- In den Colonien schienen die Körner zu immer grösseren Kugeln auszuwachsen und mit einer Plasmaschicht sich zu umgeben, bis sie aus ihrem ruhenden Zustande in zuckend oscillirende und dann lebhaft schwärmende, willkürliche Bewegungen übergingen, stets eine länglich runde Form mit einer mehr gekrümmten und einer unregelmässig gezackten Seite darstellend (der Kürze wegen Kugel genannt). Später konnte man wieder lange hyaline Fäden, breiter als die eben angeführten, sehen, die bald in Ruhe zu verfallen schienen, dann deutlich in ihrem Innern eine Aneinanderreihung von z. Thl. recht grossen dunklen Körnern zeigten und darauf in einzelne Stücke zerfielen, oder zunächst in bandförmig neben einander lagernde Scheiben auswachsen. Es fanden sich

<sup>19)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. I. p. 52.

<sup>20)</sup> Beiträge zur Biologie der Pflanze. H. II. 1872.

<sup>21)</sup> Nach Zusatz von 1—2 CC. über einen Monat alten Terpentinswassers; was vielleicht durch den Sauerstoffreichthum dieser Flüssigkeit bedingt war. Terpentinswasser aus verharztem Oel schien eher eine bacterienfeindliche Wirkung auszuüben.

Vgl. Mayer, l. c. p. 185.

namentlich zahlreich aus 2 solcher Körner zusammengesetzte Stäbchen, die diese entweder gesondert oder verschmolzen enthielten, von Doppelsemmelform, oder ähnlich einem Cylinder oder längerem Kegel; die erstere Form mit sehr lebhaften Bewegungen nach den verschiedensten Richtungen. Die letztere Form, die bei Seitenlage zuweilen scheinbar nur an einer Seite eine Plasmaschicht hatte, bewegte sich mehr stetig, die Flüssigkeit wie durch nicht erkennbare Wimper in schwache seitliche Undulation versetzend, oder hebelartig (wie um ein Gelenk in der Mitte); was sehr selten war. Zuweilen erschien die Bewegung dieser mittelgrossen Stäbchen aber auch kreisend um einen ihrer Endpunkte. Doch fand dieses sehr selten Statt. Die zwei letzten Bewegungsarten konnten allerdings ganz mechanisch erscheinen. Es kamen noch Bewegungen an zweikörnigen und längeren Stäbchen vor, die gleichfalls den Eindruck von Zwangsbewegungen machten und einige Male als Resultat eine Theilung ergaben. — Dann habe ich noch, wie es scheint, unter besonders günstigen Entwicklungsbedingungen, lange und recht breite, hyaline Cylinder mit schlangenartiger Bewegung gesehen. Meist fand ich verschiedene Formen, verschiedene Entwicklungsstadien oder Pilzspecies<sup>22)</sup> neben einander, von denen die kleinsten Kugeln und Körner die grösste Widerstandskraft gegen schädliche Einfüsse zu haben scheinen.

Harnbakterien können sich schon bei gewöhnlicher Zimmertemperatur gut entwickeln. Das Wachsthum der Harnbakterien, das überhaupt viel träger zu erfolgen scheint

<sup>22)</sup> Es könnten vielleicht Beobachtungen, dass Jemand z. B. erst am Wechselfieber erkrankt, dann einen Typhus durchmacht, und nach Ablauf dieses wieder das Wechselfieber auftritt, oder andere „mykotische“ Krankheiten sich folgen, eine Erklärung in Reess, (l. c.) Ergebnissen finden, die ein Auftreten verschiedener Pilze nach einander constatiren, oder so, dass z. B. die supponirte Wechselfieberbakterie die Krankheitsscene eröffnet und schliesst.

als der aus dem Tabaksinfuse stammenden<sup>23)</sup>, wird im Harn selbst durch Temperaturen gegen 40° wesentlich beschleunigt; so dass ein frischer saurer Harn schon nach 24 Stunden in einer offenen Flasche alkalisch werden kann. Frischer Harn, den ich mit alkalischem Harn (10 Tropfen auf je 20 CC) inficirt hatte und darauf kochte, zeigte selbst nach 1¼ Stunden langem Kochen bei darauf folgendem Stehen bei 30—40° beträchtliche Bacterienentwicklung mit Fortpflanzungsfähigkeit. Letztere scheint durch eine 5-tägige Einwirkung einer Temperatur zwischen 45—50° vernichtet zu werden.<sup>26)</sup>

Obgleich in die Ricinusölgläser, welche ich zu meinen Versuchen benutzte und die 40—50 CC. fassen können, stets — mit Ausnahme einzelner Fälle — nur 20 CC gefüllt wurden, bin ich am Ende zu der Meinung gelangt, dass Luftmangel z. Th. die träge Bacterienentwicklung verschulde. Worin nicht nur Versuche, bei denen ein reichlicher Zusatz von Wasserstoffhyperoxyd angewendet wurde, mich bestärkten, der ein rapides Wachsthum zur Folge hatte, sondern auch die Erfahrung, dass sie in aufgekochter Nährflüssigkeit viel kümmerlicher<sup>27)</sup> gediehen, als in ungekochter von derselben (?) Beschaffenheit. Auch der Umstand, dass Bacterien aus einer durch sie milchig getrübten Nährflüssigkeit nach 7 Tagen bei Carbolwattverschluss (der ja auch stets Statt hatte bei den zuckerhaltigen Mischungen und hier kaum schädlich war) ihre Fortpflanzungsfähigkeit eingebüsst hatten. — Bei Versuchen, die ich anstellte, um die Folgen verschieden starker Infection

<sup>23)</sup> Vgl Bucholtz, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. VII. Bd. pp, 85 und ff.

<sup>26)</sup> Vgl. Cohn. Beiträge z. Biol. d. Pflanze. H. II, p. 213. Mayer l. c. pp. 153, 194.

<sup>27)</sup> Vgl. Béchamp, Compt. r. T. 59, p. 626. Reess, Botan. Untersuchungen über Alkoholgährungspilze etc. p. 15. Mayer. l. c. pp. 143, 156.

mit alkalischem Harn kennen zu lernen, ergab sich der auffällige Umstand, dass nachdem allerdings die Alkaleszenz entsprechend dem Grade der Infection, auch verschieden stark aufgetreten war, diese Reaction später gerade in den am Stärksten inficirten Fläschchen wieder schwächer wurde. Allerdings ist die Zahl dieser Beobachtungen eine geringe. Sollte indess vielleicht das Ammoniak von den zu zahlreichen Bacterien z. Thl. wieder als Nährstoff verbraucht (nitrificirt) werden können <sup>28</sup>?

Als Nährflüssigkeit hatte ich, um einen möglichst einförmigen und constanten Nährboden zu haben, zunächst eine Mischung, die eine gewisse Aehnlichkeit mit dem natürlichen Harn haben, dabei aber durch die während der Gährung entstehenden chemischen Producte nicht getrübt werden sollte. Wie ich hoffte, sollte gerade der Grad der in solcher Flüssigkeit entstehenden „Bacterientrübung“ mir den Massstab für den Verlauf der Gährung liefern. Die zuerst von mir benutzte Flüssigkeit bestand aus 20 grm. Harnstoff; 0,5 grm. phosph. Kali; 7,5 grm. Kochsalz und 5 grm. phosph. Natron-Ammon auf ein Liter Wasser. Da die Bacterienentwicklung in dieser nicht schnell und kräftig genug von Statten gehen wollte, suchte ich diese Nährflüssigkeit zweckmässig zu modificiren. Von der Voraussetzung ausgehend, dass, wenn Kochsalz eine Verbindung mit Harnstoff eingehe, es vielleicht das Gedeihen der Bacterien erschwere, liess ich das Kochsalz fort. Den Kaligehalt vermehrte ich und zugleich verminderte ich die Menge des phosph. Natron-Ammons und selbst des Harnstoffs. Es konnte ja auch an der Concentration der Flüssigkeit gelegen haben. Somit waren in einem Liter der wässerigen Mischung 10 grm. Harnstoff, 1 grm. phosph. Natron-Ammon u. 0,65 phosph.

<sup>28)</sup> Vgl. Duclaux, Thèses présent. à la fac. d. sc. d. Paris 1865. Mayer l. c. pp. 127, 129, 132, 133 und 137.

Kali. Es enthielt mithin diese Nährflüssigkeit (für die ich die Abkürzung Nfl. gebrauchen werde) kein Kochsalz; an Harnstoff 10 grm., an phosph. Natron-Ammon 4 grm. weniger und an phosph. Kali 0,15 grm. mehr <sup>29</sup>), als die frühere Nährflüssigkeit. — Zu der neuen Nfl wurden nun noch versuchsweise auf je 20 CC Zusätze gemacht, die in der folgenden Tabelle angegeben sind. Eine Flüssigkeit der zuerst angegebenen Zusammensetzung reagirt schwach alkalisch, und es lag der Gedanke nahe, ihr durch Zusatz einiger Tropfen Salzsäure eine schwach saure Reaction zu geben. Da ich aber erfuhr, dass das Ansäuern mit Salzsäure (1 Tropfen auf 20 CC) die Bacterienentwicklung beeinträchtigte, so machte ich 2 Versuchsreihen, von denen die eine mit Salzsäure angesäuert wurde (mit a bezeichnet), die andere nicht (b). Die neue Nfl blieb an sich nach dem Kochen schwach sauer. Der Erfolg zeigte, dass solange die Nfl unaufgekocht war, in ihr nach geschehener Infection mit alkalischem Harn selbst bei gewöhnlicher Zimmertemperatur Bacterien schon nach 2½ Tagen sich stark entwickelt hatten. Ich prüfte nun noch folgende Mischungen, die, nachdem je 20 CC derselben mit 5 Tropfen alkalischen Harns inficirt worden und 21 Stunden im Brütöfen gestanden hatten, nach abnehmender Trübung der angesäuerten Flüssigkeit geordnet sind.

1) a u. b	je 20 CC Nfl	allein			
2)	„	„	+ 0,4 gr.	Harnstoff	
3)	„	„	+ 0,2	„	+ 0,002 gr. ph. Kali
4)	„	„	+ 0,2	„	„
5)	„	„	„	„	„ + 0,01 gr. ph. Salz
6)	„	„	„	„	+ 0,02 gr. „
7)	„	„	„	„	+ 0,01 gr. „
8)	„	„	„	„	„ + „ „
9)	„	„	„	„	+ 0,01 gr. „ + 0,35 gr. Kochsalz
10)	„	„	„	„	„ + „ „

<sup>29)</sup> Vgl. Mayer. l. c. pp. 145, 147.

Die nicht angesäuerte Reihe dieser verschiedenen Mischungen ordnete sich gleichzeitig (mit Berücksichtigung der obigen Reihe) folgendermassen:

9, 10, 4, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8.

Dann wurden noch zur Nfl. kleine Quantitäten von Kreatinin (und diese Flüs. mit Salzsäure angesäuert), Kreatinin und Harnsäure, wenig und viel Harnsäure, und zur früheren Nährflüssigkeit gleichfalls Harnsäure gesetzt. Sie alle wurden nebst einem mit Salzsäure angesäuerten Controllglase Nfl, nach Infection mit alkalischem Harne in den Brütöfen gestellt.

Die Prüfung dieser verschiedenen Mischungen wurde 8 Tage fortgesetzt. Da aber die Ergebnisse wenig erfreulich waren und die Versuchszahl eine geringe, so ziehe ich keine weitgehenden Schlüsse.

Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, welche die mikroskopische Untersuchung weiter erläuterte, trübten sich von den angesäuerten am Stärksten zunächst die Nfl, die am Wenigsten Harnstoff enthielt; dann folgte die mit der grössten Harnstoffmenge; dann die mit einem Zusatze von 0,002 grm. ph. Kali; dann folgte die mit einem geringeren Harnstoffzusatze; dann — die Flüssigkeit mit einem kleinen Zusatze ph. Kali und 0,01 gr. ph. Natron-Ammon; dann — mit dem grössten (0,02 grm.) Zusatz ph. Kali; dann das mit einem etwas kleineren (0,01 grm.); dann das mit einem gleichen Zusatze (0,01 grm.) ph. Natron-Ammon; dann — mit 0,01 gr. ph. Kali und 0,35 grm. Kochsalz und zuletzt — das mit Zusatz von ebensoviel Kochsalz allein.

Scheinbar befördern also Bacterienentwicklung eine geringe Concentration<sup>28)</sup> der Nährflüssigkeit, dann zunächst grösserer Zusatz von Harnstoff; dann ein geringer Zusatz von

<sup>28)</sup> Vgl. Wiesner. Sitzungsber. d. Wien. Ak. 1869. Bd. 59 H. 3.

phosph. Kali; dann ein geringer Zusatz von phosph. Kali u. Natron-Ammon; während ein grösserer Zusatz von phosph. Kali, namentlich aber von Kochsalz allein die Entwicklung erschweren. 1a ist nach 21 Stunden schon stark getrübt, die Reaction alkalisch. 1a u. 1b erscheinen unter dem Mikroskope dicht mit Bacterien bevölkert und zwar 1a stärker (bei Abwesenheit von Kochsalz?). Zahlreiche Kugelhaufen und munter sich bewegende Stäbchen.

Nr. 2. Reaction bedeutend stärker alkalisch als Nr. 4; ziemlich bevölkert mit Bacterien.

Nr. 4. a und b, beide alkalisch, zeigen mikroskopisch ziemlich zahlreiche, wenig bewegliche Bacterien.

Nr. 6 und 10 scheinen dafür zu sprechen, dass der Bacterienentwicklung ein stärkerer Kalizusatz weniger hinderlich als Kochsalz, bei dem kaum beginnendes Bacterienwachsthum wahrzunehmen ist.

Nr. 8. Die Alkalescenz schwach.

In a — Bacterien nicht besonders zahlreich; in b — zahlreiche Kugeln und kleine Stäbchen.

In der Reihe b folgen sich also die Zahlen ganz anders. Sie blieb auch später fast dieselbe.

In der Reihe mit Kreatininzusatz etc. sehen wir nach 14 Stunden:

Die Nfl mit Harnsäure, ohne Salzsäure, schon recht trübe geworden; ziemlich zahlreich Bacterien, aber mit wenig lebhafter Bewegung; viel weniger als in der Nfl allein.

Nfl mit Kreatinin und Salzsäure zeigt zahlreiche, lebhaft sich bewegende Bacterienkugeln; doch viel schwächer als in der Nfl allein. Es scheint also auch hier sich zu bestätigen, dass Kreatinin antiseptisch wirkt.

Nach 4 Tagen die Reihenfolge der angesäuerten Fl.:

1, 2, 3, 4, 7—5, 8—6, 10, 9 (starker Unterschied in der Trübung resp. zwischen 7 und 5, und 8 und 6; was durch die Striche bezeichnet wird).

Die Reihe: 9, 10, 7, 6—4, 1, 2, 3, 5, 8.

Die Reihe mit Kreatinin etc. zeigt bei denen mit Harnsäure sehr zahlreiche Bacterien, mehr ruhende Stäbchen und lebhaft sich bewegende Kugeln. Kreatinin mit Harnsäure enthält weniger Bacterien.

Am folgenden Tage ist die Reihe der a: 2, 1, 3, 4, 7, 8, 5, 6, 10, 9. Die Striche über den Zahlen geben die Gleichheit der Trübung; die unter denselben — die Unveränderlichkeit der Stellung gegen gestern an.

In den Gläsern mit Kochsalz sieht man spärlich Stäbchen mittlerer Grösse in stark wirbelnder Bewegung und viele Körnchen. Die Harnsäure scheint auch keine grösseren Formen zuzulassen.

In Ermangelung einer besseren Mischung behielt ich die neuere Nährflüssigkeit bei, ohne jeglichen Zusatz; griff aber daneben später zum natürlichen Harn, so dass die mit diesem gewonnenen Resultate als ausschlaggebend betrachtet wurden. Bei den gleichzeitig angestellten Parallelversuchen mit der künstlichen Nährflüssigkeit ergab sich regelmässig, dass schon ein viel schwächerer Zusatz schädlicher Stoffe die Bacterien tödtete.

Zum Gebrauche wurde der frische Harn, von dem stets  $1\frac{1}{2}$ —2 Liter auf einmal verarbeitet wurden, so dass auch bei grossen Versuchsreihen stets ein und dieselbe Flüssigkeit benutzt werden konnte, zunächst cc 1—2 Minuten im Sieden erhalten; die künstliche Nährflüssigkeit wurde gewöhnlich höchstens 1 Minute gekocht, weil längeres Kochen der Harnstofflösung ohne Zersetzung nicht möglich ist. Die Anwendung des Parafinbades erwies sich hiebei als ganz zweckmässig; Keime von Spross- und Schimmelpilzen wurden so unschädlich gemacht und der geronnene Schleim<sup>31)</sup> und andere suspen-

<sup>31)</sup> Er ist neuerdings wieder beschuldigt worden, die alkalische

dirte Partikel konnten durch Filtriren (heiss) in die Versuchsgläser beseitigt werden.

Alle Gefässe wurden vor dem Gebrauche sorgfältig gereinigt, mit Kalilauge und später mit destillirtem Wasser gewaschen und getrocknet. Zu den Versuchen wurden Ricinusölgläser (die 40—50 CC fassen können), welche vorher wenigstens  $\frac{1}{4}$  Stunde lang bei  $150^{\circ}$  erhitzt und dann noch heiss mit Carbolwatte verstopft wurden, verwendet. Diese Pfropfen wurden auch später so wenig als möglich gelüftet. Die Pipetten für die Aussaat etc. standen ausserdem stets in ( $95^{\circ}$ ) Alkohol und wurden vor jedem Transplantiren etc. wieder gelüht. Alle diese Manipulationen wurden ähnlich ausgeführt, wie das schon Bucholtz gethan hat.

Zu je 20 Cc. Nährflüssigkeit wurde zunächst das zu prüfende Antisepticum zugesetzt, und darauf erst mit 5 Tropfen alten Harns inficirt. Dieser Harn wurde zunächst auf seine Tauglichkeit zur Aussaat mikroskopisch und mit Lackmuspapier geprüft. Anfänglich, wo auch jedes Glas Nährflüssigkeit mit einem Tropfen verdünnter Salzsäure angesäuert wurde, nahm ich dazu auch sauren Harn, sobald mir das Mikroskop gezeigt hatte, dass von Hefebildung nichts sichtbar und reichlich Bacterien vorhanden waren. Stets wurde zur Aussaat nicht zu alter, meist 3—4- höchstens 7-tägiger alkalischer Harn verwendet, von dem jedoch selbst ein Zusatz von 10 Tropfen die 20 Cc. Nährflüssigkeit nicht alkalisch machte. Weniger als 5 Tropfen mochte ich zur Infection nicht nehmen, da ich sehr bald sah, dass die Harnbacterien sich langsamer wie die aus Heu- und Tabaksinfus entwickelten. — Im Anfange hoffte ich, wie gesagt, durch das Trübwerden der Nährflüssigkeit den Grad der Bacterienwucherung zu erkennen.

Gährung hervorzurufen, während er vielleicht nur den Bacterien guten Nährstoff bietet.

Da indessen der grössere Theil meiner zu untersuchenden Mittel an sich schon die Flüssigkeit trübten, so musste ich auf dieses leichte Erkennungszeichen verzichten, abgesehen davon, dass z. B. Harn selbst es nicht immer gestattet. Die alkalische Reaction, auf die ich stets prüfte, und die ja charakteristisch für diesen Zersetzungsprocess des Harns sein sollte, liess mich auch insofern im Stiche, als sie noch nicht eingetreten zu sein brauchte, wenn schon eine reiche Bacterienentwicklung erfolgt war. Als Zeichen, wie und ob die Stoffe auf die Bacterien gewirkt, blieben mir demnach zwei Mittel: das Mikroskop und die Transplantation. Letzteres sollte mich überzeugen, ob die Bacterien fortpflanzungsfähig geblieben. Ihre Benutzung war schon deshalb geboten, weil wie Bucholtz gefunden, ein Unterschied zu machen sei zwischen Hemmung der Bacterien-Entwicklung und Er-tödtung ihrer Fortpflanzungsfähigkeit. Die Transplantationen wurden gewöhnlich erst nach 2-tägiger Einwirkung der zu untersuchenden Stoffe auf die Bacterien vorgenommen, um einmal diesen hinlänglich Zeit zur, möglicher Weise stattfindenden, Entwicklung zu geben, andererseits sie längere Zeit mit dem vermeintlich schädlichen Stoffe in Berührung zu lassen und damit den Einwand zu beseitigen, als wären die Bacterien nur vorübergehend proliferationsunfähig geworden. Beim Transplantiren wurde ausserdem darauf geachtet, dass die 10 Tropfen Flüssigkeit, die stets dazu verwendet wurden, aus verschiedenen Schichten des zu prüfenden Glases stammten.

Im Brutofen, in welchem meine Probeflüssigkeiten aufbewahrt wurden, schwankte die Temperatur zwischen 20—40°, doch war die Temperatur in der Regel nicht niedriger als 27° und nicht höher als 35°.

Die Versuche wurden meist nur 4 Tage fortgesetzt, da, wenn überhaupt, bereits innerhalb dieser Zeit die betreffenden Wirkungen eingetreten waren; andererseits es sich heraus-

stellte, dass die Bacterien in den Gläsern mit reiner Nährflüssigkeit (Harn) u. Carbolwatteverschluss schon nach 5—7 Tagen fortpflanzungsunfähig wurden. Ein Vorhandensein von ausschliesslich kleinen Kugeln, ohne Stäbchen, wurde so gedeutet, dass der Grad der tödtlichen Concentration des geprüften Stoffes bald erreicht sei. Jedoch mussten neue Versuche darüber Gewissheit geben.

Auch bei Versuchen, welche früher von andern Beobachtern im pharmaceutischen Institute angestellt worden sind, war bei Anwendung von Bacterien aus andern Quellen eine grössere Resistenz der Kugelbacterien beobachtet worden.

Den Versuchsreihen waren stets Controllgefässe mit künstlicher Flüssigkeit und später auch Harn beigegeben, und zwar mit und ohne Infection mit alkalischem Harne.

Der Zusatz der zu prüfenden Stoffe war stets auf 20 Cc. berechnet und geschah in den weiter unten angegebenen Verhältnissen. In der Regel wurde das Antisepticum in Alkohol-lösung=1:10 verwendet. Die dadurch in die Flüssigkeit gebrachte Alkoholmenge ist nicht im Stande, irgend welche Störungen zu veranlassen.

Da bei allen Versuchen ganz gleich verfahren wurde, so führe ich nur die übereinstimmenden Resultate, möglichst gedrängt, und auffällige Abweichungen an.

Ich habe folgende Stoffe in ihrer Wirkung auf Harnbacterien einer Prüfung unterzogen:

1. Quecksilberchlorid (Sublimat);
2. Thymol;
3. Benzoësaures Natron;
4. Benzoësäure;
5. Kreosot;
6. Carvol (verharztes und frisches);
7. Carbolsäure;
8. Aetherisches Senföl;
9. Borsalicylsaures Natron;

10. Monoboreitronsaures Magnesium und  
11. Terpentinwasser (aus verharztem und frischem Oel).

### A. Sublimat

wurde zugesetzt im Verhältnisse <sup>32)</sup> von

N <sup>o</sup> 1)	1 : 15000 = 0,665	CC	einer wässerigen	2 <sup>o</sup> / <sub>100</sub>	Lösung.
N <sup>o</sup> 2)	1 : 17500 = 0,57	"	"	"	"
N <sup>o</sup> 3)	1 : 20000 = 0,5	"	"	"	"
N <sup>o</sup> 4)	1 : 22500 = 0,44	"	"	"	"
N <sup>o</sup> 5)	1 : 25000 = 0,4	"	"	"	"
N <sup>o</sup> 6)	1 : 27500 = 0,36	"	"	"	"
N <sup>o</sup> 7)	1 : 30000 = 0,33	"	"	"	"
N <sup>o</sup> 8)	1 : 32500 = 0,307	"	"	"	"

Schon Mitscherlich <sup>33)</sup> wies auf die conservirende Wirkung dieses Salzes hin. Wir werden sehen, dass es in einer Verdünnung von 1 : 30000 den Bacterien noch schädlich ist. Selbst ein Zusatz zum Harne von 1 : 32500 erhielt diesen häufig 4—7 Tage klar.

Es wurden im Ganzen 11 Versuchsreihen angestellt, von denen ich 6 etwas ausführlicher mittheile.

I. Es werden am 26. April 7 Gläser, von denen 2 zur Controlle dienen, mit der ersten, Kochsalz enthaltenden, Nährflüssigkeit gefüllt und, nach Ansäuerung mit 1 Tropfen verdünnter Salzsäure, Sublimat zu 5 Gläsern im sub NNr. 1—5 angegebenen Verhältnisse, zugesetzt. Darauf werden die Gläser, auch ein der beiden Controllfläschchen, mit alk. Harninficirt und ebenso wie ein mit Harn allein gefülltes Glas um  $\frac{1}{2}$  6 Nm. in den Brütöfen gestellt.

Noch nach 4 Tagen erscheinen die Gläser vollkommen

<sup>32)</sup> Vgl. Bucholtz, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. IV. p. 80.

<sup>33)</sup> Poggendorff's Annal. Bd. 135 p. 95.

klar. Das eine, inficirte, Controllglas zeigt schwache Trübung; die Reaction desselben ist schon deutlich alkalisch.

Am 1. Mai wird das verdächtig erscheinende Glas Nr. 5 mikroskopisch untersucht; wobei es ziemlich viel Körnchen von sehr verschiedener Grösse ohne Bewegung und von sehr unregelmässiger Form zeigt. Es muss wohl eine amorphe Ausscheidung sein. Denn dasselbe ergibt sich in zunehmendem Grade bei den Nummern 3—1, die gleichfalls schwach trübe sind. Von Bacterien ist Nichts zu sehen.

Am 2. Mai sind die Gläser mit Sublimatzusatz noch fast klar und sauer.

Desgleichen am 5. Mai. — Der Versuch beendet.

Es hatten also 0,4 CC (2<sup>o</sup>/<sub>100</sub>) Sublimatlösung genügt, um Bacterienentwicklung in dieser Nährflüssigkeit zu verhindern

II. Ein zweiter Versuch vom 6. Mai, der ganz ebenso angestellt wurde, ergab dasselbe Resultat.

Eine am 8. Mai gemachte Transplantation aus Nr. 1 zeigte bis zum 13. Mai keine Bacterien.

III. Am 10. Mai wurden vorläufig 2 Gläser mit bereits am 8. Mai aufgekochtem und unter Watte aufbewahrtem Harne, der noch klar und sauer war, gefüllt, mit der sub NNr. 2 u. 3 angegebenen Menge Sublimatlösung versetzt, und sonst wie früher verfahren.

Am 12. Mai die Gläser noch fast klar. In Nr. 2 ein krümlicher Niederschlag.

Am 14. Mai — derselbe Zustand.

Der Versuch beendet.

IV. Am 11. Mai — wurden 5 Gläser mit aufgekochtem, filtrirtem, rothgelbem Harne, der vorher viel Schleim enthalten, gefüllt, mit Sublimatlösung in der sub NNr. 1—5 angegebenen Menge versetzt und mit stark alkalischem Harne inficirt.

Am 13. Mai — alle noch fast klar, sauer.

Am 14. Mai — ebenso; während das inficirte Controllglas undurchsichtig trübe und deutlich alkalisch ist.

Am 15. Mai — derselbe Zustand.

V. Am 14. Mai — gekochter gelber Harn, der sauer ist, heiss in die Gläser filtrirt, mit Sublimatlösung, wie sub NNr. 6—8 angegeben, versetzt und mit alkalischem Harne inficirt.

Nach 24 Stunden alle stark trübe; die weniger stark mit Sublimat versetzten Nährflüssigkeiten auch merklich schwächer getrübt. Alle reagiren sauer (mit Ausnahme des Controllglases).

VI. Am 16. Mai wird ein braunrother, gekochter, saurer Harn mit Sublimat versetzt, wie sub NNr. 6—8 angegeben.

Am 17. Mai, nach 27 Stunden, die Gläser noch fast klar.

Es wird transplantirt; was keine Bacterienentwicklung zur Folge hat.

Am 18. Mai, nach 45 Stunden, in den Gläsern 6 u. 7 ebenso; in Nr. 8 ist der Harn etwas heller geworden. — 18 Stunden später erscheint Nr. 8 schwach getrübt. Diese Nummer zeigt unter dem Mikroskope lebhaft bewegliche kleine Stäbchen. — Nr. 7 zeigt ganz vereinzelt Stäbchen, von denen nur 1 in Bewegung gefunden, und einige unbewegliche Kugeln. — Nr. 6 — einige Kugeln in oscillirender Bewegung.

Am 19. Mai — die Trübung in Nr. 8 kaum zugenommen.

Fortpflanzungsunfähig wurden mithin die Bacterien bei einem Sublimat-Zusatze von 1 : 25000.

### B. Thymol

das bereits vielfach bei Verbänden benutzt wird und welches schon 1868 Paquet<sup>34)</sup> in den Pariser Hospitalern gute

<sup>34)</sup> Bulletin général de thérap. 1868.

Dienste geleistet hatte, wurde von mir in seiner „antimykotischen“ Eigenschaft in folgenden Verhältnissen geprüft:

N <sup>o</sup> 1—1	: 1500 = 0,133	CC 10% alkoholischer Thymollösung
N <sup>o</sup> 2—1	: 1750 = 0,114	„ „ „ „
N <sup>o</sup> 3—1	: 2000 = 0,1	„ „ „ „
N <sup>o</sup> 4—1	: 2250 = 0,088	„ „ „ „
N <sup>o</sup> 5—1	: 2500 = 0,08	„ „ „ „
N <sup>o</sup> 6—1	: 2750 = 0,0727	„ „ „ „
N <sup>o</sup> 7—1	: 3000 = 0,066	„ „ „ „
N <sup>o</sup> 8—1	: 3250 = 0,0615	„ „ „ „

Es wurden 11 Versuchsreihen angestellt, von denen ich folgende namhaft mache.

I. Am 27. April wird zu 5 Gläsern Nährflüssigkeit an Thymol resp. zugesetzt, wie sub NNr. 1—5 angegeben.

Nach 14 Stunden sind die Fluida noch klar.

Nach 38 Stunden gleichfalls.

Nach 60 Stunden zeigen die in NNr. 1 und 2 verdächtigen Trübungen mikroskopisch wohl eine körnige Ausscheidung, aber keine Bacterien.

Eine in die zuerst angewendete Nährflüssigkeit, nach Ansäuerung mit Salzsäure am 29. April gemachte Transplantation aus Nr. 5 ergab ein negatives Resultat.

Versuch am 5. Mai beendet.

II. Am 6. Mai ebenso wie in der ersten Versuchsreihe verfahren. Das Resultat war ein gleiches. Die Gläser waren aufsteigend zu Nr. 1 progressiv stärker getrübt, nicht durch Bacterien.

III. Am 9. Mai wurde Thymol, wie sub NNr. 1 u. 2 angegeben, zu Nährflüssigkeit gesetzt.

Am 10. Mai — Nährflüssigkeit und Harn klar.

Am 14. Mai — die Gläser noch klar und sauer.

Versuch beendet.

IV. Am 10. Mai — Thymol, wie sub NNr. 2 u. 3 angegeben, zu Harn gesetzt.

Am 11. Mai zeigen die Flüssigkeiten nicht von Bacterien herrührende Trübung; reagiren sauer.

Am 14. Mai — noch derselbe Zustand. — Versuch beendet.

V. Am 11. Mai wird Thymol zu 5 Gläsern, NNr. 1—5, zugesetzt.

Die am 12. Mai beobachtete Trübung rührt nicht von Bacterien her; wie schon vermuthet werden konnte, da Nr. 3 bei geringerem Thymolgehalte, als NNr. 1 u. 2, klar geblieben war.

Die am 13. Mai gemachten Transplantationen ergaben ein negatives Resultat.

Am 15. Mai — noch derselbe Zustand. — Versuch beendet.

VI. Am 14. Mai wird zu 3 Gläsern Harn zugesetzt Thymol in der sub NNr. 6—8 angegebenen Menge.

Nach 26 Stunden bereits erscheinen die Flüssigkeiten durchscheinend, stark getrübt, doch stetig in den mit schwächerem Thymolzusätze auch schwächer.

Es werden am 17. Mai Transplantationen in Harn gemacht.

Am 18. Mai sind die (wie immer bei meinen Transplantationen) mit 10 Tropfen der NNr. 6 u. 7 versetzten Gläser vollkommen klar; das Glas mit der aus Nr. 8 gemachten Transplantation verdächtig. In diesem wird das Vorhandensein lebhaft beweglicher Stäbchen constatirt; während im Glase aus Nr. 7 keine sichtbar.

Die Versuche beendet.

Sie haben ergeben, dass Thymol bereits im Verhältnisse von 1:3000 (selbst im natürlichen Harne gezüchtete) Bacterien fortpflanzungsunfähig macht.

### C. Benzoesaures Natron.

Was diesen Stoff anbetrifft, so erwies sich die Voraussetzung, dass er auch auf Harnbacterien gleich stark wirke, wie Thymol (wie ich das nach Bucholtz's Untersuchungen erwartete), als vollkommen irrig. — Ich führe also von den bei dieser Annahme angestellten Versuchen möglichst kurz die ganz negativen Resultate an.

Im Ganzen wurden 9 Versuchsreihen angestellt.

Das angewendete benzoesaure Natron wurde frisch dargestellt durch Neutralisation von Benzoesäure mit Natronlauge, und das gewonnene Salz zu einer 2% wässrigen Lösung gemacht.

Der Zusatz der (2%) Salzlösung erfolgte zunächst wie bei Thymol.

I. Am 10. Mai — Zusatz von 0,665 u. 0,57 CC benzoesaurer Natronlösung = 1:1500 u. 1:1750.

Nach 14 Stunden bereits beide Gläser stark getrübt, aber sauer.

Nach 18 Stunden beide — schwach alkalisch.

II. Am 11. Mai zu je 2 Gläsern Harn und Nährflüssigkeit (2%) benzoesaurer Natronlösung in den Verhältnissen wie bei Thymol in NNr. 1—5 gesetzt; was in CC 0,665 — 0,57 — 0,5 — 0,44 u. 0,4 beträgt.

Am 12. Mai. Nach 14 Stunden die Nährflüssigkeiten klar oder verdächtig; der Harn aller Gläser fast undurchsichtig und schwach alkalisch; während der nicht inficirte Controllharn sauer.

In Nr. 1 — zahlreiche (wie ich sie so üppig selten beobachtet), lange, sehr feine Fäden mit schlangenartiger Bewegung. Es sind aber auch kleine Bacterienformen vorhanden.

Am 13. Mai hat die Alkalescenz kaum zugenommen;

doch scheinen die Gläser mit stärkerem Zusatze von benzoesaurem Natron stetig schwächer alkalisch.

Bei üppiger Bacterienvegetation die Alkalescenz nur langsam zunehmend. Oder sollte man auch hier Bacterienwucherung und Gährungsintensität einander gegenüberstellen?

Am 15. Mai — alle stark trübe; in N.Nr. 3—5 reichlicher Bodensatz. Alle stark alkalisch und auffälliger Weise die Alkalescenz in den Gläsern mit grösserem Zusatze von benzoesaurem Natron schneller vermehrt.

Hier scheint also ein ganz analoger Vorgang wie bei der Alkoholgährung mit Ober- u. Unterhefe Statt zu finden.

Mikroskopisch sind in Nr. 2 sichtbar viele, zum Theil ziemlich schmale Fäden, wie es scheint, im Zerfallen begriffen; Stäbchen, Scheibenreihen (zu Scheiben ausgewachsene, sich theilende Stäbchen) und Kugelhaufen ohne Bewegung. Zweigliedrige (aus 2 Kugeln zusammengesetzte) und andere kurze Stäbchen in Bewegung. Nur kleinste Bacterienformen nicht zu sehen; sonst von den verschiedensten Grössen.

In Nr. 5 — noch schlangenartige Bewegung mittelgrosser hyaliner Stäbchen; längere, etwas conische, breitere Fäden. Einige Stäbchen bewegen sich kreiselnd, andere hebelartig. Ausserdem sehr zahlreich — Körner (mikrococcen).

Die späteren Versuche, nur das schon Mitgetheilte bestätigen, übergehe ich.

Um aber noch das benzoesaure Natron auf seine scheinbare Unschädlichkeit für Bacterien, wenn auch nur flüchtig, zu prüfen, setzte ich am 16. Mai zu braungelbem, nach dem Kochen noch klarem und deutlich saurem Harne 1,44 CC (10%) benzoesaurer Natronlösung, d. h. im Verhältnisse (wie bei Benzoesäure) = 1:875, statt wie bei Bucholtz 1:1750.

Schon nach 27 Stunden war recht starke Trübung eingetreten, die Reaction sauer.

Am 18. Mai wird aus der noch sauren 1,44 CC (10%) benzoen. Natronlösung enthaltenden Flüssigkeit in Harn transplantiert.

Am 19. Mai zeigt diese Transplantation recht zahlreiche, lebhaft bewegliche Stäbchen und ruhende lange Ketten.

Also auch ein solches Quantum benzoesauren Natrons tödtet diese Bacterien nicht, ja macht sie nicht einmal vorübergehend fortpflanzungsunfähig. Im Gegentheil scheint dieses Salz eher die Bacterienentwicklung zu fördern, und die später eintretende alkalische Gährung dem entsprechend intensiver zu machen<sup>35)</sup>. Ob eine relativ sehr grosse Menge des Salzes den Bacterien schädlich sei, konnte ich nicht weiter verfolgen<sup>36)</sup>. Dass dieses Salz auf sie überhaupt nicht schädlich wirke, liegt ohnehin zu vermuthen sehr nahe, da ja die der Benzoesäure so verwandte Hippursäure auch im menschlichen Harne fast constant sich vorfindet, ja da leicht nachzuweisen ist, dass Benzoesäure während der Harngährung aus Hippursäure entsteht, ohne dass diese dadurch modificirt wird. Dass aber namentlich die Benzoesäure (in welche das Salz doch wahrscheinlich sich bald zersetzt) das gleiche Verhalten gegen Bacterien zeigt, geht aus den von mir angestellten Versuchen mit dieser Säure hervor. Ich lasse daher letztere unmittelbar folgen, wenn ich auch glaube kurz sein zu dürfen.

#### D. Benzoesäure.

Sie wurde zunächst zugesetzt in den Verhältnissen:

$\text{N}^{\circ} 1-1 : 750 = 0,266 \text{ CC (10\% alkoholischer) Lösung.}$

<sup>35)</sup> Vgl. Mayer l. c. pp. 117, 161, 169, 195.

<sup>36)</sup> Schon das ungemein verschiedene Verhalten der von Bucholtz gezüchteten und dieser im Harne vorkommenden Bacterien — jenen war es sehr schädlich und diesen eher förderlich — berechtigt zum Schlusse, dass dies eine andere Bacterienart sei.

Nr 2—1 : 875	= 0,228	„	„	„	„
Nr 3—1 : 1000	= 0,2	„	„	„	„
Nr 4—1 : 1125	= 0,176	„	„	„	„
Nr 5—1 : 1250	= 0,16	„	„	„	„
Nr 6—1 : 1375	= 0,145	„	„	„	„
Nr 7—1 : 1500	= 0,133	„	„	„	„
Nr 8—1 : 1725	= 0,115	„	„	„	„

Später habe ich sie zu 0,3—0,4—0,5 CC (10% alkoholischer) Lösung zugesetzt; als ich mich überzeugt hatte, dass sie in den obigen Concentrationsgraden nicht bacterienfeindlich gewirkt hatte.

Im Ganzen habe ich 9 Versuchsreihen gemacht. Ich führe folgende an.

I. Am 9. Mai wurden Harn und Nährflüssigkeit mit Benzoessäure versetzt, wie sub N.Nr. 1 u. 2 angegeben.

Am 10. Mai — die Flüssigkeiten noch klar, sauer.

Am 12. Mai — die Gläser mit Benzoessäurezusatz noch klar, während die inficirte Controllflüssigkeit stark trübe, undurchsichtig, neutral ist.

In diesem Falle scheint es, als hätte selbst ein Zusatz von 0,228 conservirend gewirkt.

Am 14. Mai die Gläser mit Benzoessäurezusatz ziemlich getrübt, sauer.

Versuch beendet.

II. Am 11. Mai werden 5 mit rothgelbem, saurem Harne gefüllte Gläser mit Benzoessäure, wie sub N.Nr. 1—5 angegeben, versetzt.

Am 12. Mai — alle trübe. Nr. 3 zeigt mikroskopisch sehr lange hyaline Stäbchen mit schlangenartiger Bewegung, aber auch sehr viel kleine Formen. Ein ganz zusammengeschrumpfter, gekrümmter Faden und daneben viele, zum Theil in Reihen lagernde, Körnchen.

Am 14. Mai ist die Trübung stärker und die Reaction in den höheren Nummern stärker alkalisch, mit Ausnahme von Nr. 1, die sauer.

Am 15. Mai — Nr. 1 noch sauer; in Nr. 2 starker Bodensatz.

Mikroskopisch ergaben:

Nr. 1 viele Kugeln (Doppelscheiben), mehr in oscillirender Bewegung und Colonien von ruhenden Kugeln neben grösseren und ganz kleinen Körnern, die, wie es schien, in Gallerte eingelagert waren; die grösseren schienen auch Doppelscheiben („doppelsemmelartig“ neben einander) zu sein, und stärker lichtbrechend. Darin noch ein paar kleine, nicht ganz zerfallene Stäbchen. — Nr. 1 (welche sauer) scheint auch mikroskopisch der Concentrationsgrad zu sein, der fast ausschliesslich nur kleine Bacterienformen zu Stande kommen lässt. — Das Bild in Nr. 2 war frappant ähnlich dem unter „benz. Natron II“ mit Zusatz von 0,57 beschriebenen, so dass die Wirkung dieses Salzes in der letztgenannten Stärke der der Benzoessäure Nr. 2 entspräche; also  $1 : 875 = 1 : 1750$  benz. Natrons.

Vor dem benz. Natron scheint die freie Benzoessäure in grösserer Quantität eine conservirende Wirkung voraus zu haben.

Um vielleicht doch noch einen diesen Bacterien schädlichen Concentrationsgrad der Benzoessäure aufzufinden, setze ich noch versuchsweise 0,3—0,4—0,5 Cc. der 10% alk. Lösung zu.

Selbst bei Zusatz von 0,5 Cc. fanden sich nach 48 Stunden noch zahlreiche Kugeln und Körnchen und einzelne zweigliedrige Stäbchen. Also auch bei einem Verhältnisse von 1 : 400 findet reiche Bacterienentwicklung statt.

Weiter habe ich diese Versuche nicht fortsetzen können, da ich bei grösseren Zusätzen der alkoholischen Benzoessäure-

lösung befürchten musste, dass die Gegenwart des Weingeistes die Zuverlässigkeit der Resultate störe. Auch hier genügt es nachgewiesen zu haben, dass grössere Mengen von Benzoesäure zwar eine niedere Form der Bacterienorganismen bedingen, ihre Entwicklung aber nicht völlig zu verhindern vermögen.

### E. Kreosot

wurde in den Verhältnissen wie Benzoesäure zugesetzt. Da aber auch beim Verhältnisse 1:750 keine Bacterientödtung erfolgte, so wurde später die Concentration bis auf 1:500 ausgedehnt; wobei auch noch nach 2 tägiger Einwirkung der Kreosotlösung zahlreiche Körnchen und einzelne zweigliedrige Stäbchen vorkamen.

Im Ganzen waren 11 Versuchsreihen ausgeführt, die also nur das Resultat ergeben hatten, dass auch Kreosot auf diese Bacterien ganz anders wirke, als auf die in Zuckerlösungen gezüchteten.

### F. Carvol

wurde sowohl in etwas verharztem Zustande, als auch frisch dargestellt geprüft. Mit altem (verharzten) waren 11 Versuchsreihen gemacht; mit frischem 7. — Die Zusätze erfolgten in 10% alkoholischer Lösung in denselben Verhältnissen, wie bei Benzoesäure. Auch hier wurde der tödtliche Concentrationsgrad nicht erreicht. Selbst im Verhältnisse von 1:500 schieben verharztes und frisches Carvol die Bacterienentwicklung sogar ungemein zu fördern; was noch nach 4 tägiger Einwirkung sich zeigte. — Ein Zusatz von 1:360 (10%) frischer Carvollösung liess gleichfalls nach 36 Stunden ungemein zahlreiche Kugeln in sehr lebhafter Bewegung wahrnehmen.

Eine Transplantation aus letztgenannter Flüssigkeit konnte nicht gemacht werden<sup>37)</sup>.

### G. Carbolsäure.

Es sind im Ganzen 8 Versuchsreihen angestellt worden. Der Zusatz erfolgte zunächst in den Verhältnissen:

№ 1—1:150 = 1,33 Cc. (10% alkoholischer) Lösung.		
№ 2—1:175 = 1,14 „ „ „		
№ 3—1:200 = 1, „ „ „		
№ 4—1:225 = 0,88 „ „ „		
№ 5—1:250 = 0,8 „ „ „		
№ 6—1:100 = 0,2 „ „ an Carbollösung.		

Bei № 2 kommt sehr üppige Bacterienentwicklung zu Stande; wie dies namentlich auch verschiedene Transplantationen, besonders die nach 24 stündiger Einwirkung des Stoffes gemachte, bestätigten. Nach 4 tägiger Einwirkung in diesem selben Concentrationsgrade sind nur noch spärlich Bacterien sichtbar.

Aber auch ein Zusatz der Carbolsäure im Verhältnisse von 1:100 lässt die Harnbacterien noch leidlich gedeihen. Transplantationen aus № 6 sind nicht gemacht worden.

Die tödtliche Concentration habe ich also auch hier nicht gefunden.

### H. Aetherisches Senföl.

mit dem, wie gesagt, ich schon früher Versuche an in hier gebräuchlicher zuckerhaltiger Nährflüssigkeit gezüchteten Bacterien angestellt hatte, setzte ich auch jetzt zu in den Verhältnissen von:

<sup>37)</sup> Das Resultat ist auch wegen der zwischen Carvol und Thymol herrschenden Isomerie von Interesse.

<i>N</i> 1—1:500	= 0,4	Cc. (10 <sup>o</sup> / <sub>o</sub> alkoholischer) Lösung.
<i>N</i> 2—1:600	= 0,333	„ „ „
<i>N</i> 3—1:700	= 0,286	„ „ „
<i>N</i> 4—1:800	= 0,25	„ „ „
<i>N</i> 5—1:900	= 0,222	„ „ „
<i>N</i> 6—1:1000	= 0,2	„ „ „

Wie es sich dort als kräftig Bacterien tödtend erwies, so auch hier, und sehr erfreulich sind die übereinstimmenden Resultate. Transplantationen hatten dort aus der noch verdächtigen *N* 5 ein entschieden negatives Resultat ergeben, während *N* 6 noch deutlich bewegliche und fortpflanzungsfähige Bacterien zeigte. Hier war das Verhalten ein ganz gleiches. Das Mikroskop wies im Glase mit 0,2 reichlich Kugeln und einzelne kleine Stäbchen nach, in mehr oscillirender und rotirender Bewegung. Ein Zusatz im Verhältniss von 1:900 machte auch die Harnbacterien proliferationsunfähig.

### J. Borsalicylsaures Natron.

In Anknüpfung an die Untersuchungen des Herrn stud. med. Schwartz, über welche Herr Professor Dragendorff kürzlich in der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft referirte, und welche gezeigt haben, dass Borsalicylsäure sogar energischer auf Tabaksinfus-Bacterien wirkt wie Salicylsäure selbst, wurden von mir noch dieses und das folgende Salz auf ihr Verhalten gegen Bacterien geprüft.

Es wurde das borsalic. Natron in wässriger Lösung zu

<i>N</i> 1—1:475	= 4,2	Cc. (1 <sup>o</sup> / <sub>o</sub> ) Lösung.
<i>N</i> 2—1:500	= 4	„ „
<i>N</i> 3—1:525	= 3,8	„ „

zugesetzt. Die Versuche konnten nicht lange genug fortgesetzt werden und waren zu wenig zahlreich, um beweiskräftig

zu sein. Indessen gewähren sie doch einen vorläufigen Einblick in das Verhalten der Harnbacterien gegen dieses Salz.

Der Harn mit 4,2 Cc. Zusatz zeigte mikroskopisch noch einzelne ruhende Ketten und 2gliedrige Bacterien. Selbst Nährflüssigkeit mit 4 CC Zusatz enthielt längere Ketten in ruhendem Zustande und einige zweigliederige Stäbchen in mehr oscillirender Bewegung.

Davon, dass ein Zusatz von 4,2 Cc. (1:475) borsal. Natrons die Bacterienentwicklung vollkommen verhindere, konnte also nicht die Rede sein, wenn auch zugegeben werden kann, dass eine Störung derselben beobachtet wurde.

### K. Monoborcitrinsaures Magnesium

wurde zugesetzt zu

<i>N</i> 1—1:500	= 4	Cc. (1 <sup>o</sup> / <sub>o</sub> ) Lösung
<i>N</i> 2—1:525	= 3,8	„ „
<i>N</i> 3—1:550	= 3,6	„ „

Nach 30 Stunden das 4 Cc. (1:500) enthaltende Glas mit Harn vollkommen klar.

Desgleichen nach 48 Stunden, während das mit 3,8 Cc. Zusatz stark trübe, sauer war.

Die Gläser mit 4 Cc. zeigen mikroskopisch ganz wenig kleiner unbeweglicher Körperchen; bei Zusatz von 3,8 Cc. — längere geschrumpfte Ketten und ziemlich viel zweigliedriger Bacterien in zweideutiger Bewegung.

Es scheint also 1:500 schon Bacterienentwicklung zu hindern.

### L. Terpentinwasser

war durch Schütteln des Oeles mit Wasser und Absetzenlassen des ersteren dargestellt. Es war sowohl frisches französisches und russisches als auch verharztes Oel benutzt. Die verschiedenen wässerigen Präparate hatten später ca. einen Monat bei

Zimmertemperatur offen gestanden. In 3 Versuchsreihen derselben wurden resp. 0,5—1, —2 CC zugesetzt.

2 CC Terpentinwasser aus verharztem Oel liess nur zahlreiche kleine Formen aufkommen, die bei der Transplantation sich nicht weiter entwickelten.

2 CC des Wassers aus frischem französischen und russischen Terpentinöl liessen eine ungemein üppige Vegetation von äusserst langen feinen hyalinen Fäden zu Stande kommen; ja schienen sie zu befördern. — Dieses Resultat bestätigt die auch bereits von anderen Autoren gemachte Beobachtung, dass nur verharztes Terpentinöl an Wasser antiseptisch wirkende Bestandtheile abgibt.

Mit Rücksicht auf die mir gestellte Aufgabe ergibt sich, im Vergleiche mit Bucholtz's Resultaten, aus vorliegender Arbeit Folgendes.

Es hindert Entwicklung von Bacterien

	in Bs. Zuckermischung	im Harne
Sublimat	1: *20000	— 1: 25000
Thymol	1: 2000	— 1: 3000
Benzoës. Natron	1: 2000	— ? (1: 875 noch nicht)
Benzoësäure	1: 1000	— ? (1: 400 noch nicht)
Kreosot	1: 1000	— 1: 500 noch nicht
Carvol	1: 1000	— 1: 360 noch nicht
Carbolsäure	1: 200	— 1: 100 noch nicht

Also mit Ausnahme von Thymol, welches den Harnbacterien noch viel feindlicher sich erwies, als denen in Bucholtz's Zuckermischung, sind mehr als doppelt so grosse Quantitäten von Kreosot, Carvol, Carbolsäure erforderlich, um die Entwicklung von Bacterien im Harne zu hindern. Benzoësäures Natron und Benzoësäure liessen Bacterien auch in solcher Concentration noch sehr gut gedeihen.

Aetherisches Senföl scheint zu den kräftigsten Bacterien tödtenden Stoffen zu gehören; 1: 900 macht bereits fort-pflanzungsunfähig.

Carvol und Terpentin scheinen, verharzt, die Bacterienentwicklung etwas zu beeinträchtigen; frisches Carvol dagegen

\*) Der Concentrationsgrad, bei dem Bacterienentwicklung nicht mehr möglich ist, nicht erreicht.

und (wasserstoffhyperoxydhaltiges) Terpentinwasser in kleineren Quantitäten dem Gedeihen der Bacterien sehr förderlich zu sein.

Monoborcitronsaures Magnesium scheint bereits im Verhältnisse zu 1 : 500 Bacterienentwicklung im Harne zu hindern.

Die Differenzen in der Wirkungsweise der von mir untersuchten Antiseptica gegen die Bacterien verschiedener Abstammung erscheinen so gross, dass ich nur allen Ernstes von einer Verallgemeinerung der Schlüsse im Interesse der Therapie abrathen kann, welche nicht durch Experimente auf einem den Körper-Bestandtheilen ähnlichen Nährboden und durch Aussaat von im kranken menschlichen Organismus vorkommenden Bacterien etc. erlangt wurden. In Bezug auf die Frage, ob ein so verschiedenes Verhalten von Bacterienorganismen, wie es beobachtet wurde, lediglich durch die Differenz des Nährbodens erklärbar sei, kann ich ein abgeschlossenes Urtheil nicht aussprechen.



## THESEN.

1. Die in der Anthropometrie Quetelet's erörterten grossen Gesetze erweisen nicht die Einheit des Menschengeschlechts.
2. Für die Schädelmessung, die vorwiegend eine innere sein sollte, haben nur Winkel-, Flächen- und Inhaltsmasse einen wesentlichen Werth.
3. Die ursprüngliche Farbe des Menschen ist schwarz.
4. Die Ohrmuschelmuskeln dienen der Gehörsaccommodation.
5. Die Ausdrücke „Ferment“, „Gift“ sind als unwissenschaftlich zu beseitigen; wie auch principiell die Bezeichnung „unheilbare Krankheit“ unstatthaft ist.
6. Dem Sachkundigen gestatten die äussere Beschaffenheit und Gestalt der Knochen sehr schätzbare Rückschlüsse auf die Lebensweise des Individuums.
7. Zu einem umfassenden und eingehenden Studium der Zungenbelege ist dringend zu rathen, da sie äusserst feine diagnostische Merkmale liefern.
8. Es ist der Versuch unverzüglich zu machen, Krankheiten wie Pocken, gelbes Fieber, Cholera, Pest, aber auch Rheumatismus, tuberculöse Schwindsucht antimykotisch zu behandeln.
9. Die Schutzpockenimpfung ist wissenschaftlich zu verwerfen.