

à-dire qu'ils accomplissaient le cycle normal de leur existence et mouraient de leur mort naturelle, ce qui amenait la guérison et l'immunité. Mais, comme il est facile de le concevoir, il ne lui a pas été possible de démontrer tant soit peu la réalité de cette hypothèse, qui, je crois, n'a été acceptée par personne et n'a même plus été défendue par son auteur.

Sous ce rapport, les attaques dirigées contre la théorie des phagocytes par les bactériologistes ont été toutes différentes. Non contents de la renverser, ces savants ont cherché à bâtir sur ses décombres de nouvelles théories, capables d'expliquer mieux qu'elle les phénomènes de l'immunité. Il faut que je le déclare de suite : ces attaques ont été beaucoup plus importantes que celles venant du clan des pathologistes et anatomo-pathologistes, et elles ont amené des découvertes de la plus grande valeur.

Une expérience de Fodor (1) qui n'était même pas toute neuve, a servi de point de départ d'une grande série de travaux et d'objections, dirigés contre la théorie des phagocytes. Le savant hongrois a constaté que le sang défibriné de lapin était capable de détruire *in vitro* une grande quantité de bacilles charbonneux. De là, on a conclu que les humeurs de l'organisme vivant possédaient un pouvoir bactéricide suffisant pour expliquer l'immunité contre les microbes infectieux. Le fait de la destruction de la bactériémie par le sang défibriné a été confirmé par un jeune savant américain de grand talent M. Nuttall (2), qui a fait à ce sujet un important travail dans le laboratoire et sous la direction de M. Flügge à Breslau. Il a pu suivre pas à pas, par l'observation des bactériemies sur la platine chauffante, leur dégénérescence sous l'influence du sang défibriné. Cette destruction des bacilles se faisait en dehors des phagocytes. Le même phénomène a pu être constaté par la méthode de cultures sur plaques de gélatine. Les bactériemies, soumises à l'influence du sang défibriné de lapins et d'autres vertébrés, mouraient pour la plus part ou se trouvaient notablement avariées. Le sang, chauffé à 55°, perdait complètement son pouvoir bactéricide.

Ces observations, en tous points parfaitement exactes, donnèrent lieu à M. Flügge (3) et à son assistant M. Bitter (4) de critiquer vive-

(1) *Deutsche med. Wochenschr.*, 1886, p. 617 ; *Archiv f. Hygiene*, 1886. T. IV, p. 429.

(2) *Zeitschr. f. Hygiene*, 1888. T. IV, p. 353.

(3) *Zeitschrift für Hygiene*, 1888. T. IV, p. 223.

(4) *Ibid.*, p. 318.

ment la théorie des phagocytes. Ces cellules seraient incapables d'englober les microbes vivants ; ceux-ci devraient être préalablement détruits par l'action bactéricide des humeurs et ce ne seraient que leurs cadavres qui seraient dévorés par les phagocytes.

M. Flügge basait sa critique sur des réflexions d'ordre général et sur des observations faites surtout par M. Nuttall. « Il n'y a point d'analogie nécessaire — dit le savant hygiéniste de Breslau — entre l'englobement de la nourriture et la lutte contre les microbes infectieux, ni entre les substances nutritives et les microbes vivants. » (p. 225). « A la suite des résultats de Nuttall il faut évidemment admettre comme possible que les phagocytes ne sont capables d'englober que des bactéries mortes et qu'ils n'ont pas la propriété de débarrasser l'organisme des agents infectieux vivants » (p. 226). Le passage suivant est surtout significatif. « Lorsqu'on examine sans parti pris une série de préparations qui montrent les rapports entre les phagocytes et les bactéries dans plusieurs maladies infectieuses, les phagocytes se présentent tantôt comme victimes des bactéries qui continuent leur marche triomphante, tantôt ils produisent l'impression de tombeaux, disposés en grande quantité derrière la ligne de bataille et après la fin de la lutte. Au contraire, ils ne s'imposent nullement comme des appareils meurtriers, dont l'organisme attaqué se servirait pour sa défense » (p. 227).

Ces arguments ont été considérés par un très grand nombre de savants de tous les pays comme tout à fait suffisants pour ruiner la théorie des phagocytes. La propriété bactéricide des humeurs est devenue le mot d'ordre d'une grande quantité de recherches visant toujours le même but : remplacer le rôle de la phagocytose par celui du pouvoir bactéricide des humeurs. Il est absolument inutile de fatiguer le lecteur par l'énumération d'un nombre trop considérable de publications, parues sur ce sujet dans toutes les langues européennes. Mais il n'est pas possible de passer sous silence les travaux de quelques-uns des principaux partisans de la théorie humorale de l'immunité.

La première place parmi ces travaux appartient certainement au mémoire de M. v. Behring (1) sur l'immunité naturelle des rats blancs contre le charbon. Comme nous l'avons déjà dit dans le sixième chapitre de ce livre, M. v. Behring a découvert la propriété très remarquable du sang de rat de détruire les bacilles charbonneux avec une

(1) *Centralblatt für klinische Medicin*, 1888, n° 38.



très grande rapidité. Ce savant n'hésita pas à en conclure que cette propriété bactéricide du liquide doit amener une forte résistance du rat contre le charbon. Il y aurait donc dans ce cas un exemple dans lequel l'immunité ne dépendrait en aucune façon de la phagocytose, mais aurait pour seule cause une propriété purement humorale.

Dans le but d'établir si la propriété bactéricide du sang est bien la cause générale et essentielle de l'immunité naturelle ou acquise, M. v. Behring exécuta, en collaboration avec M. Nissen (1), une longue série d'expériences, dont les résultats n'ont pas confirmé leur prévision. Ils ont constaté que chez des animaux, bien vaccinés contre quelques bactéries (notamment le vibrion de Gamaléia, ou *V. Metchnikowii*), le liquide sanguin acquiert un fort pouvoir bactéricide spécifique, mais en même temps ils se sont assurés que le sang, même des animaux bien immunisés, était le plus souvent incapable de tuer les microbes. La propriété bactéricide s'est donc présentée, d'après leurs recherches, comme un caractère non général et d'importance limitée. Ces faits ont même amené M. v. Behring à abandonner la théorie du pouvoir bactéricide des humeurs comme explication de l'immunité.

C'est à Munich surtout que cette théorie a trouvé des partisans chaleureux. M. Emmerich a annoncé déjà au Congrès international d'hygiène, tenu à Vienne en 1887, que dans le sang de lapins, vaccinés contre le bacille du rouget des porcs, se produit une substance antiseptique d'une activité remarquable. C'est à elle, et non aux phagocytes, qu'il attribua le rôle exclusif dans cet exemple d'immunité acquise. Plus tard M. Emmerich (2) a développé cette opinion dans un travail fait en collaboration avec M. di Mattei. Nous pouvons nous abstenir ici de rapporter le contenu de leur mémoire, ainsi que la critique de leurs conclusions, car ceci a déjà été fait dans notre neuvième chapitre. Contentons-nous de dire que nos propres expériences, ainsi que celles faites plus tard par M. Mesnil, ont démontré l'inexactitude des affirmations de M. Emmerich.

Un autre bactériologiste munichois, M. H. Buchner, se prononça d'abord (3) d'une façon très favorable à la théorie des phagocytes. Il la considérait comme plus capable d'expliquer la généralité des phénomènes de l'immunité que sa propre théorie localiste plus ancienne. Mais peu à peu, il s'est déclaré en opposition formelle avec la théorie

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1890. T. VIII, p. 412.

(2) *Fortschritte der Medicin.*, 1887. T. V, p. 653.

(3) *Münchener medicin. Wochenschr.*, 1887.

cellulaire de l'immunité et a passé entièrement dans le camp de ses adversaires. Il (1) adopta complètement la théorie humorale de l'action bactéricide des humeurs, au sujet de laquelle il exécuta plusieurs travaux importants. Il a pu facilement confirmer la découverte de M. Nuttall de la disparition du pouvoir microbicide après le chauffage du sang défibriné à 55°, et il a ajouté à cette notion fondamentale beaucoup d'autres faits de grande valeur. Il a démontré le rôle des sels dans l'exercice de ce pouvoir bactéricide et a insisté beaucoup sur le fait que ce pouvoir dépend de la présence d'une substance particulière de nature albuminoïde, à laquelle il a donné le nom d'*alexine*. M. Buchner (2) a combattu avec succès l'idée que j'avais exprimée et d'après laquelle la propriété bactéricide des humeurs se réduirait en majeure partie à une action plasmolytique du sérum sanguin sur certains microbes. Il est incontestable que mon hypothèse n'est applicable que très partiellement et que la plus large part dans l'action bactéricide des humeurs revient aux alexines. M. Buchner facilita aussi l'étude de cette action, par la démonstration que les globules rouges d'espèce étrangère subissent, sous l'influence du sang et des sérums, une influence globulicide tout à fait comparable à celle qui s'exerce vis-à-vis des microbes.

Tandis que MM. Flügge, v. Behring et beaucoup d'autres anciens partisans de la théorie bactéricide des humeurs l'abandonnèrent plus ou moins pour l'explication de l'immunité, M. Buchner lui resta fidèle et essaya de la soutenir autant que possible, aidé par la collaboration de ses élèves.

En France cette théorie humorale a été adoptée surtout par M. Bouchard (3) et ses élèves, parmi lesquels je dois citer surtout MM. Charin et Roger. Ils cherchèrent à la confirmer par des recherches personnelles, dont la majeure partie fut exécutée avec le bacille du pus bleu. Ces savants la développèrent surtout en ce qui regarde l'immunité acquise. La comparaison du mode de développement du bacille pyocyanique dans le sérum des animaux sensibles et des animaux vaccinés de même espèce, les persuada de la grande importance de l'influence des humeurs. Dans les cas où celles-ci se montraient incapables de tuer les microbes, elles exerçaient sur eux une influence nuisible, soit en les atténuant dans leur virulence, soit en les modifiant

(1) *Centralblatt f. Bakteriologie*, 1891. T. X, p. 727.

(2) *Centralb. f. Bakteriologie*, 1890. T. VII, p. 65.

(3) *Les microbes pathogènes*. Paris, 1892.



d'une façon plus ou moins importante au point de vue de leurs formes et de leurs fonctions. La cause essentielle de l'immunité naturelle ou acquise était toujours attribuée par l'école de M. Bouehard à la propriété des humeurs. Les phagocytes n'intervenaient que d'une façon secondaire, soit pour enlever les cadavres des microbes, soit pour englober les bactéries, rendues inoffensives par les influences humorales.

La théorie humorale de l'immunité, avec quelques légères modifications, se propagea d'une façon très générale dans tous les pays, et un grand nombre de savants l'acceptèrent sans réserve. Mais quelques observateurs se hasardèrent à marcher contre le courant général et formulèrent des objections de principe contre la théorie du pouvoir bactéricide des humeurs. Après avoir confirmé les faits principaux, établis par les partisans de cette théorie, on s'est demandé si les phénomènes de destruction des microbes que l'on observe *in vitro*, sont réellement pareils à ceux qui se produisent dans l'organisme réfractaire. Déjà un simple coup d'œil, jeté sur l'ensemble des données réunies avec tant de zèle, était suffisant pour démontrer que ce parallélisme n'existe pas en réalité. Le sang des animaux sensibles à certains microbes se montrait bactéricide vis-à-vis d'eux, tandis que celui des animaux réfractaires était incapable de les détruire. Inutile de citer des exemples, tellement ils sont nombreux. D'un autre côté, la propriété bactéricide des humeurs, si manifeste vis-à-vis de quelques microbes pathogènes, comme la bactérie charbonneuse et surtout le vibron cholérique et le coccobacille typhique, est insignifiante ou nulle par rapport à beaucoup de bactéries, contre lesquelles les animaux réfractaires ne font pas défaut.

Tous ces faits mettaient en suspicion le rôle prépondérant du pouvoir bactéricide des liquides de l'organisme dans l'immunité. M. Lubarsch (1) a attaqué la théorie humorale, en montrant par un grand nombre d'expériences très précises que les animaux, dont les humeurs sont très bactéricides *in vitro*, sont très sensibles à une quantité beaucoup moins grande de bactéries de même espèce, introduites dans l'organisme. Ainsi le sang défibriné et le sérum sanguin de lapins détruisent une masse de bactéries en peu de temps, tandis que les lapins eux-mêmes prennent le charbon mortel après une injection d'un petit nombre de ces microbes dans les vaisseaux sanguins. Cette

(1) *Centralbl. f. Bakteriol.*, 1889. T. VI, pp. 481, 529.

contradiction ne pouvait s'expliquer que par des changements profonds que devait subir le sang en dehors de l'organisme. Des faits de même nature ont été constatés pour le charbon des rats par MM. Hankin, Roux et nous-même, ainsi qu'il en a été rapporté dans le sixième chapitre.

Le Congrès international de Médecine, réuni à Berlin en 1890, a été le premier où l'on ait parlé publiquement des nouvelles théories de l'immunité. Dans les discours prononcés aux séances générales, les coryphées de la science médicale de plusieurs pays ont résumé leur opinion sur cette question. M. R. Koch (1), dans son rapport mémorable, a déclaré que les acquisitions nouvelles avaient fait perdre à la théorie des phagocytes sa base et que par conséquent elle devait céder la place à la théorie humorale de l'immunité. M. Bouehard s'était placé sur un terrain plus conciliant, mais d'après lui, le pouvoir bactéricide des humeurs était la cause première et essentielle de l'immunité. Les phagocytes n'intervenaient que plus tard, pour achever l'œuvre commencée sans leur concours. Lord Lister (2) s'est prononcé au contraire d'une façon beaucoup plus favorable au sujet de la théorie des phagocytes. Ce savant qui n'est pas seulement un grand chirurgien, mais qui est peut-être encore plus un grand esprit généralisateur, s'est intéressé d'une façon particulière au problème de l'immunité. Dans le but d'éclaircir cette question si compliquée et en même temps si importante, lord Lister a saisi l'occasion de la réunion du Congrès international d'hygiène à Londres, convoqué pour 1891, pour provoquer un échange de vues entre les partisans des diverses théories de l'immunité. Sous sa présidence, il a consacré une séance entière de la section de bactériologie à la discussion de cette question. M. Buchner (3) a présenté un rapport rédigé exclusivement au point de vue de la théorie humorale et consacré à démontrer le peu d'importance de la phagocytose, ainsi que le rôle prépondérant des alexines, dissoutes dans les humeurs et circulant dans le plasma du sang. Il a essayé de concilier les faits, observés *in vitro* sur le pouvoir bactéricide des sérums, avec les conditions spéciales qui peuvent se rencontrer dans l'organisme. Il a notamment insisté sur ce point que, dans le sang et les organes, les alexines ne peuvent agir avec la même rapidité que dans des tubes à essai, renfermant du sérum. De cette

(1) *Ueber bakteriologische Forschung*, Berlin, 1890.

(2) *The present position of antiseptic surgery*, Berlin, 1890.

(3) *Münchener medic. Wochenschrift*, 1891, pp. 551, 574.



façon, il a reconnu qu'entre l'action bactéricide *in vitro* et dans le sein de l'organisme, il existe une différence notable, mais il n'a pas consenti à l'attribuer à l'intervention des phagocytes dans le second cas.

M. Roux (1) a fait un second rapport sur l'immunité pendant la même séance et il s'est prononcé très nettement en faveur de la théorie cellulaire. Chimiste par ses tendances, il a incliné d'abord vers les théories humorales de l'immunité. Travaillant avec Pasteur et à côté de lui, il a fait, dès le début de la nouvelle ère de la science médicale, des expériences nombreuses sur le rôle des humeurs dans l'immunité. Mais comme elles ne donnaient pas de résultats assez précis ni assez probants, elles furent bientôt abandonnées. Cependant l'attachement de M. Roux aux théories humorales s'est manifesté dans ses travaux, exécutés en partie avec M. Chamberland (2), au sujet des vaccinations par des produits microbiens. Plus tard, après avoir pris une connaissance approfondie de plusieurs faits concernant les immunités naturelle et acquise, il se rallia à la conception cellulaire et la développa dans son rapport présenté au Congrès de Londres.

Plusieurs microbiologistes prirent part à la discussion et moi-même (3), j'ai pu communiquer des faits concernant l'immunité des cobayes, acquise à la suite des vaccinations contre le vibron de Gama-leïa. J'ai choisi cet exemple parce qu'il présentait, d'après MM. v. Behring et Nissen, le cas le plus net d'une propriété bactéricide développée au cours de l'immunisation. J'ai pu fournir la preuve que, dans l'organisme vacciné, le microbe en question, malgré le fort pouvoir bactéricide du sérum sanguin *in vitro*, se conserve pendant longtemps et que sa destruction se fait par les phagocytes qui l'englobent à l'état vivant. Dans cet exemple, j'ai constaté que les leucocytes de l'exsudat, ayant englobé des vibrions, peuvent fournir des cultures de ce microbe si on les extrait de l'organisme et les transporte en goutte suspendue à l'étuve.

Le fait que, même dans le cas qui paraissait le plus favorable à la conception humorale de l'immunité acquise, ce sont cependant les phagocytes qui jouent le rôle prédominant, a dû paraître à beaucoup de membres du Congrès assez significatif. En effet, plusieurs savants qui assistaient aux débats, avaient ressenti l'impression que la théorie des phagocytes n'avait pas été renversée par ses adversaires. A ce mo-

(1) *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1891. T. V, p. 517.

(2) *Ibid.*, 1887. T. I, p. 571.

(3) *Ibid.*, 1891. T. V, pp. 465, 534.

ment, on n'avait presque pas soulevé la question de l'importance des antitoxines au point de vue de l'immunité. La grande découverte, faite par M. v. Behring avec M. Kitasato, était déjà acceptée par tout le monde ; seulement on n'avait aucune raison de lui attribuer une importance générale. En effet, prouvée pour le tétanos et la diphtérie, étendue par les belles expériences de M. Ehrlich aux toxines végétales (ricine, abrine et robine), la propriété antitoxique des humeurs se présentait, comme un cas plutôt particulier que général. C'est dans ce sens que M. Roux lui a assigné sa place dans le chapitre de l'immunité. Les deux maladies, contre lesquelles on avait découvert les sérums antitoxiques, se distinguent en effet de la grande majorité des infections par la localisation des microbes et la sécrétion abondante des toxines.

Ce n'est qu'après le Congrès de Londres que cette question a été mise à l'ordre du jour. M. v. Behring pensait que le pouvoir antitoxique des humeurs était généralement répandu dans tous les cas d'immunité acquise et que les microbes, introduits dans l'organisme possédant ce pouvoir, devenaient incapables d'aucune manifestation pathogène. Certains faits, recueillis dans le laboratoire de M. Bouchard, plaidaient contre l'hypothèse que je viens de rappeler. Dans le but d'éclaircir cette question, je me suis mis, aussitôt après la fin du Congrès, à étudier l'immunité acquise des lapins vis-à-vis du microbe de la pneumo-entérite des porcs. J'ai pu démontrer (1) que, dans cet exemple, la résistance de l'organisme contre les microbes ne dépend nullement de l'acquisition d'une propriété antitoxique des humeurs, qui fait complètement défaut. En même temps, j'ai établi que le sérum des lapins vaccinés possédait un pouvoir préventif très net contre l'infection par le coccobacille de la pneumo-entérite. C'est pour la première fois qu'il a été prouvé qu'indépendamment des propriétés antitoxique et bactéricide des sérums, il existe encore une propriété particulière, la propriété antiinfectieuse. Celle-ci se présentait pour moi comme une action stimulante des phagocytes.

Il a été déjà dit dans un des précédents chapitres qu'avant la découverte des antitoxines, MM. Charles Richet et Héricourt (2) avaient observé une action immunisante du sérum des animaux réfractaires aux staphylocoques. Ces savants s'étaient contentés de cette constatation, sans avoir approfondi le mécanisme de l'action de leur sérum. C'est pourquoi, lorsque MM. v. Behring et Kitasato annoncèrent leur

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892. T. VI, p. 289.

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 1888. T. CVII, pp. 690, 748.



découverte des sérums antitoxiques, on pensa généralement que les sérums antistaphylococciques étaient aussi des sérums antitoxiques. L'immunité contre le microbe de la pneumo-entérite des porcs a appris que les choses pouvaient se passer tout autrement. Bientôt il a été démontré que les sérums de l'organisme immunisé peuvent en effet, sans être antitoxiques, présenter la même propriété antiinfectieuse que dans l'exemple de la pneumo-entérite. Cela fut d'abord prouvé pour le cas de la maladie expérimentale provoquée par le vibrion cholérique de Koch.

La réapparition du choléra en Europe en 1892 attira l'attention des bactériologistes vers cette maladie et donna lieu à beaucoup de recherches nouvelles sur l'immunité contre le vibrion cholérique. Plusieurs travaux importants sur cette question ont été publiés par M. R. Pfeiffer (1), à cette époque directeur du service scientifique de l'Institut Koch à Berlin. Il a obtenu, chez des animaux bien immunisés contre le vibrion cholérique, un sérum doué d'un fort pouvoir antiinfectieux, mais totalement dépourvu de propriété antitoxique. Les cobayes eux-mêmes, très résistants à la péritonite cholérique, se sont au contraire montrés fort sensibles à la dose minima mortelle du poison cholérique.

L'absence du pouvoir antitoxique des humeurs, liée à une réaction phagocytaire très prononcée dans un grand nombre de cas d'immunité naturelle et acquise, ont fait pencher la balance en faveur de la théorie cellulaire. L'impossibilité pour la théorie de la propriété bactéricide des humeurs de répondre aux objections que nous avons mentionnées, ont accentué ce mouvement favorable. Juste à ce moment, alors que la théorie des phagocytes pouvait être considérée comme ayant acquis droit de cité, il a été fait une découverte qui parut la renverser complètement.

J'ai mentionné à plusieurs reprises que les tentatives des partisans de la théorie bactéricide des humeurs échouaient chaque fois qu'il fallait les montrer agissantes dans le sein de l'organisme réfractaire. Au lieu d'une destruction des microbes dans les liquides, on les voyait toujours périr dans l'intérieur des phagocytes. En présence de ces faits, il s'est même manifesté un certain mouvement pour concilier la théorie humorale avec la théorie des phagocytes. M. Denys avec quelques-uns de ses collaborateurs, M. Buchner et ses élèves

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1894. T. XVI, p. 268.

sont arrivés à ce résultat que les alexines ne sont autre chose que des produits leucocytaires. Dans la théorie des phagocytes, il y aurait d'exacte cette partie qui attribue à l'émigration des leucocytes vers l'endroit menacé et à leur accumulation un rôle important dans la guérison et l'immunité. Les leucocytes représentent réellement les éléments salutaires de l'organisme ; seulement ce n'est pas leur fonction phagocytaire qui leur assure ce rôle, mais bien leur propriété de sécréter les alexines. Cette substance bactéricide agit en dehors des phagocytes, dans les plasmas du sang et des exsudats et la phagocytose n'intervient que tardivement et d'une façon secondaire.

Cette nouvelle modification de la théorie bactéricide des humeurs a été souvent désignée par M. Buchner comme un pont jeté entre la théorie humorale et la théorie cellulaire de l'immunité.

Eh bien, au milieu de ce mouvement de conciliation, M. Pfeiffer (1) a publié en 1894 un travail sur l'immunité du cobaye contre la péritonite cholérique expérimentale, dans lequel il affirme que la destruction des vibrions dans cet exemple se fait sans aucun concours des phagocytes, exclusivement à l'aide des humeurs. Avant d'être complètement détruits et dissous dans les liquides de l'organisme, les vibrions se transforment en granules, présentant la transformation que nous avons désignée sous le nom de « phénomène de Pfeiffer ».

Plusieurs élèves de M. Pfeiffer ont confirmé son opinion sur le vibrion cholérique et l'ont étendue à quelques autres microbes, tels que le coccobacille typhique. La destruction des microbes dans ces cas se produit, d'après M. Pfeiffer et ses collaborateurs, non pas par les alexines de M. Buchner, mais par une substance différente. Le sérum préventif, antiinfectieux, ne la contient que dans un état inactif ; mais aussitôt que ce sérum a été introduit dans l'organisme d'un animal neuf, la substance bactéricide subit une influence de la part des cellules endothéliales et se transforme en un état actif, capable de détruire un grand nombre de vibrions. M. Pfeiffer a développé cette théorie surtout dans un article intitulé « sur une nouvelle loi fondamentale de l'Immunité » et publié en 1896 (2).

La découverte de M. Pfeiffer et sa nouvelle théorie rendirent un regain de vie à la théorie humorale et beaucoup de savants ont cru pendant quelque temps que la théorie des phagocytes était cette fois

(1) *Zeitschrift für Hygiene*, 1894. T. XVIII, pp. 1, 355.

(2) *Deutsche medic. Wochenschrift*, 1896, pp. 97, 119.