

XXV.

Experimentelle Untersuchungen.

Von Dr. Ludwig Letzerich in Braunfels.

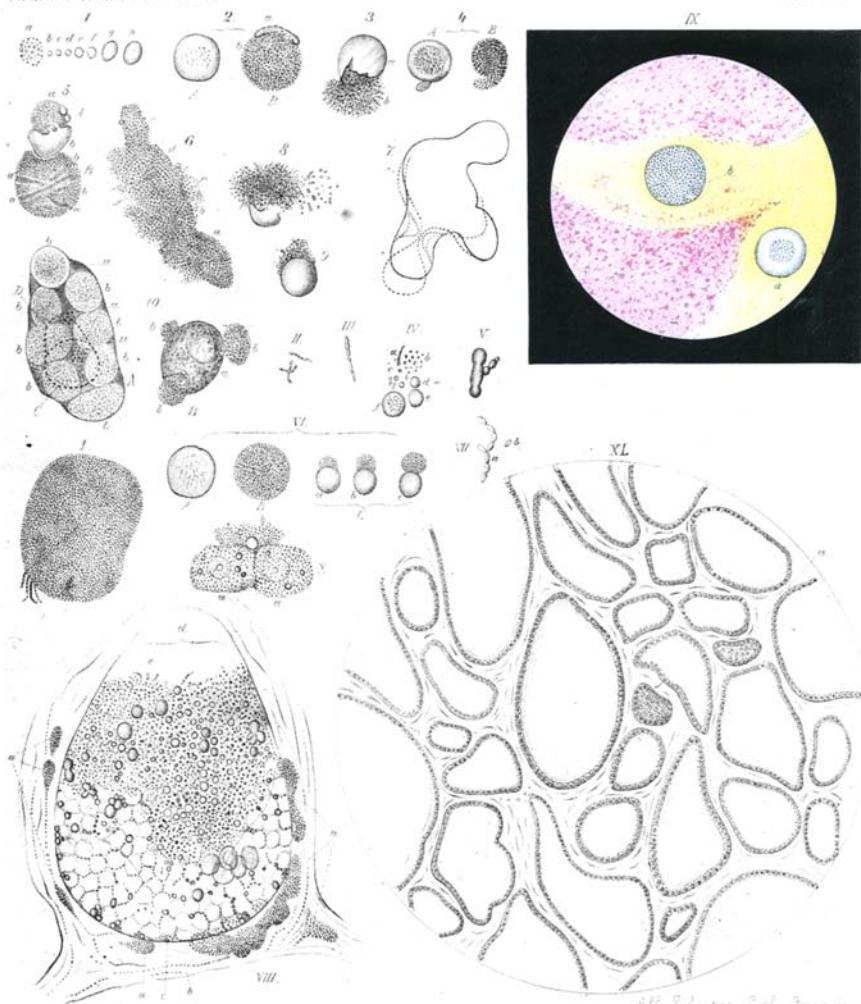
(Hierzu Taf. XII. Fig. 1—10 u. I—IX.)

A. Ueber die Entwicklung, Morphologie und Physiologie
der Diphtherieorganismen.

I.

Vorliegende Arbeit enthält die Resultate meiner fortgesetzten sorgfältig und vorsichtig angestellten Untersuchungen über die Entwicklung, Morphologie und Physiologie der Diphtherieorganismen, welche meine früheren Angaben theils bestätigen, theils erweitern und rectificiren.

Das Material zu diesen Untersuchungen war stets dasselbe. Es wurde durch wiederholte Vermehrung der aus dem Harn an allgemeiner Diphtherie erkrankter Kinder abfiltrirten Plasma-(Pilz-)kugeln in zum Theil mit Milch (lufthaltiger Milch) erfüllten, zugeschmolzenen Impfröhrchen gewonnen; ganz dasselbe Material, mit welchem ich meine zahlreichen Infectionen der Schleimhäute und der äusseren Haut durch Ankleben oder Einimpfen der Organismen bei Kaninchen bewirkt habe. Es waren dies Organismen nach der dritten Cultur, d. h. solche, die zum zweiten Male nach der Uebertragung kleiner Mengen aus dem Harn von einem frischen ausgewaschenen Filter in eine erste Reihe Impfröhrchen, von diesen in eine zweite und schliesslich von der zweiten Cultur in eine dritte Reihe solcher Röhrchen übergepflanzt und vermehrt worden, von welch letzteren noch sechs Röhrchen voll vorhanden waren. Das Material war und blieb auffallend rein, so dass selbst mit den stärksten Immersionsvergrösserungen nach dem, dem Bedürfniss entsprechenden Entleeren der Röhrchen auch nicht eine Spur von anderen Pilzbildungen wahrgenommen werden konnte, wofür auch die beobachteten constanten weiteren Entwicklungsformen die schlagendsten Beweise lieferten. Dass die Ueberpflanzungen mit den bei solchen



Untersuchungen ausserordentlich nothwendigen Vorsichtsmaassregeln, die ich an anderen Orten glaube genugsam angegeben zu haben, bewerkstelligt wurden, versteht sich ganz von selbst.

Es bleibt nur noch übrig hier anzugeben, weshalb ich die in Milch vermehrten Organismen zum Ausgangspunkt meiner weiteren Untersuchungen wählte. Einfach deshalb, weil die Plasma-(Pilz-)Kugeln, wie sie in diphtheritischem Harne vorkommen, sich fast nur durch Sprossung und Abschnürung resp. Theilung in der Milch vermehren und zwar so lange bis alle organischen Stoffe derselben, Casein und Butter, verzehrt sind. Man hat es eben dann nur mit einer bestimmten Form, der isolirten Coccenform (Kugelbakterien) zu thun, die durch einfaches Wachsthum, einfacher Grössenzunahme die Plasma-(Pilz-)Kugeln darstellen. Es ist eine grosse Seltenheit, wenn sich einmal Mikrococcencolonien in den Milchculturen finden und dann gewiss nur, wenn schon von vornherein aus dem Harne kleine Colonien in die Röhrchen übertragen wurden. In der Regel, fast ausnahmslos, sieht man, selbst in grossen Mengen aus den Impfröhrchen entleerten Culturen, nur isolirte Coccen und Plasma-(Pilz-)Kugeln in den verschiedensten Grössen und Grössenübergängen in einer wasserklaren Flüssigkeit, erstere in lebhafter Bewegung, welche aufhört, sobald die Coccen eine gewisse Grösse erreicht haben. Ich arbeitete demnach mit einem gleichmässig reinen und bestimmten Material, wie ich es auf verschiedene andere Weise nicht erhalten konnte, und überhaupt so leicht und sicher auf anderen Wegen nicht wohl zu erhalten sein wird.

Die Methode der verschiedenen Culturen muss ich ebenfalls als eine sehr einfache bezeichnen. Sechs Object- und Deckgläschchen wurden unmittelbar vor dem Gebrauche in concentrirter Schwefelsäure gewaschen, dann in Wasser gekocht, rasch mit einem ganz reinen Leintuche abgetrocknet und sofort in ein mit einer Spirituslampe stark erhitztes, verschlossenes Blechkästchen gelegt. In der heissen Luft des Kästchens blieben die Gläser bis zur Benutzung, die rasch erfolgte.

Mittlerweile bereitete ich aus frischem Kalbfleisch auf bekannte Weise klaren reinen Gelee, von welchem ich je ein kleines Tröpfchen in kochend heissem Zustande auf drei aus dem Blechkästchen eben entnommene Objectgläschchen brachte. Letztere wurden sofort auf eine erhitze Glasplatte gelegt und mit gut gereinigten, eben-

falls erhitzen Glasstürzen überdeckt. Nach dem Entleeren des Inhaltes eines Impfröhrchens in ein sorgfältig gereinigtes Uhrgläschen brachte ich jetzt mittelst eines reinen Glasstäbchens kleine Portionen der Organismen in die etwas abgekühlten Geleetröpfchen auf den drei Objectgläschchen, deckte rasch die Deckgläschchen auf das Gemisch und schmolz die Ränder der letzteren mit Wachs zu. Hierbei habe ich zu bemerken, dass die Objectgläschchen breit und die Deckgläschchen von der feinsten und grössten Giessener Sorte sein müssen. Auch dürfen die Tröpfchen Gelee nur so gross genommen werden, dass höchstens $\frac{3}{4}$ des Raumes zwischen Object- und Deckglas davon erfüllt, das übrige aber Luft ist.

Mit den anderen drei Objectgläschchen entnahm ich kleine Tröpfchen ganz frischen Blutes, welches aus meinem vorher gereinigten linken Vorderarm mittelst des Heurteloup'schen Blutegels gewonnen wurde, gab in das Blut von denselben Organismen kleine Portionen, deckte die Deckgläschchen sofort auf und schmolz auch diese dann mit Wachs ein, in ganz derselben Weise wie ich es eben geschildert. Sämtliche 6 angelegten Culturen wurden nun einer genauen und eingehenden mikroskopischen Revision durch Immersionsvergrösserung unterzogen; es fanden sich aber in keiner einzigen Culturkammer fremde organische Gebilde weder in dem Gelee und dem Blute, noch in den Luftschichten. Eine Menge vollkommen reiner isolirter Coccen (Kugelbakterien) und Plasma- (Pilz-) Kugeln und nichts Anderes befand sich in dem Gelee und dem Blute aller 6 Kammern, welch letztere nach geschehener sorgfältiger Revision einer, zwischen 27 und 32° C. schwankenden Wärme, in einem feinen Korbgeflechte am Regulirofen ausgesetzt und erhalten wurden.

Die Ueberpflanzung der Coccen und Plasmakugeln geschah am 10. Januar Mittags 2 Uhr in einem den Winter über nicht geheizten, also kalten, unbewohnten, sehr reinen, demnach fast vollkommen staubfreien Raum, was ja bekanntlich zur Erhaltung der Reinheit während der ganzen Manipulation von grosser Wichtigkeit ist.

II.

Entwickelung und Morphologie. Die zu den Culturen verwandten Diphtherieorganismen waren, wie oben bereits bemerkt,

isolirte Coccen Fig. 1 a und Plasmakugeln Fig. 1 b bis g. Selbst bei der Anwendung der schärfsten Vergrösserungen bis zu 1200 (Immersion) konnte man an und in den isolirten Coccen auch nicht eine Spur einer Membran oder eines Kernes entdecken. Sie stellten isolirte Protoplasmakügelchen oder Klümpchen dar und müssen daher, da das Protoplasma als der wesentlichste Theil der Zelle zu betrachten ist, als nackte Protoplasmazellen angesehen werden. Was ihre Gestalt betrifft, so ist diese entweder kreisrund oder elliptisch, manchmal auch eisförmig. In wässrigen Flüssigkeiten zeigen sie eine fortwährende lebhafte Bewegung, die sich von der Molecularbewegung seiner Körnchen dadurch unterscheidet, dass sie, indem sie sich um ihre Axe drehen, Zickzacklinien beschreiben, welche Bewegung Oertel sehr treffend als brummkreiselförmig bezeichnet hat. In dichteren Massen, so z. B. in Gelee können sie sich nicht bewegen, wenigstens nicht in dem Maasse als in wässrigen Flüssigkeiten, wozu auch das Blutplasma gehört.

Es fragt sich nun: Sind diese isolirten Coccen, die nicht ganz richtig als Kugelbakterien bezeichnet werden, fertige Gebilde oder nicht? Ich antworte nein, sie sind es ganz entschieden nicht, sondern sie sind einer Weiterentwicklung fähig. Wenn man eine der oben beschriebenen Geleeculturkammern auf dem Objecttische eines Mikroskopes befestigt und auf eine Stelle einstellt, die nur isolirte Coccen enthält, diese zählt und den ganzen Apparat in der Nähe eines Regulirofens fixirt, so findet man schon nach 24 bis 36 Stunden, dass die einzelnen Protoplasmakügelchen sich vergrössert haben, einige um das Doppelte, andere um das Drei- bis Vierfache, Fig. 1 b, c. Dieselbe Beobachtung macht man in den beiden anderen Culturkammern nach Untersuchungen in derselben Zeit angestellt. Hier ist es sofort auffallend, dass ihre Zahl sich vermindert, die Zahl grösserer Kügelchen dagegen zugenommen hat. Nach 36 bis 50 Stunden findet man in den Culturkammern nur noch wenige Coccen, wohl aber grössere, kugelige Körper, Fig. 1 d bis h, meine sogenannten Plasmakugeln (Pilzkugeln), welche ebenfalls keine Membranen besitzen, sondern nur aus hyalinem, glänzendem Protoplasma bestehen. Sie entstehen aus den isolirten Coccen eben nur durch einfache Grössenzunahme und unterscheiden sich von diesen durch das Fehlen jeder Bewegung und durch ihren hellen Wachsglanz, Fig. 1 g, h. Was ihre Gestalt betrifft, so ist

diese in den meisten Fällen rund, kugelig; wo sie indessen das geeignete Nährmaterial massenhaft vorfinden, so z. B. in den diphtheritischen Pseudomembranen, variiert ihre Gestalt ungemein, gerade so wie ihre Grösse, Fig. 7. Die grössten und unregelmässigsten Formen erhielt ich in den Blutculturmämmern, Fig. 10 A, B, worauf ich später zurückkommen werde. Eine merkwürdige Eigenthümlichkeit dieser Plasmakugeln habe ich noch zu erwähnen, das ist ihre Gestaltveränderung in der Wärme. Aehnlich wie die Myxomyceten sind sie im Stande durch mannigfaltige Contractionen des sie constituirenden Protoplasmas die eigenthümlichsten Formen anzunehmen und durch Abschnürung sich zu vermehren. Am deutlichsten sieht man dies in Blut- und Eiweissculturen, auf die ich in der Physiologie näher eingehen werde.

Ich kehre zurück zu den Geleeculturmämmern, die ich verlassen hatte, als der grösste Theil der isolirten Coccen durch einfache Grössenzunahme in Plasmakugeln umgewandelt war. Bei aufmerksamer Durchmusterung der kugeligen Gebilde sieht man schon zwei Tage nach begonnener Cultur, dass bei einigen das ursprünglich helle, hyaline Protoplasma etwas dunkler geworden und dass in demselben kleine streifige, oder stäbchenförmige Körperchen sich entwickelt haben, Fig. 2 a, Fig. 4 a. Diese Körperchen nehmen rasch an Zahl zu, wobei der frühere Wachsglanz nach und nach ganz verloren geht. Anfänglich umgibt noch das Protoplasma der Kugeln die stäbchenförmigen Körperchen, aber sehr bald ist auch dieses zur Bildung jener Körperchen verwandt, so dass endlich am Ende des 2. oder 3. Tages anstatt der früheren Kugel, Fig. 4 A, eine, genau die Form des Muttergebildes zeigende Colonie von Stäbchen, Fig. 4 B, vorhanden ist, welche in einer glashellen Gallerte eingebettet liegen. Die sehr feinen, zarten und kurzen Stäbchen wachsen etwas in die Länge und Breite aus, wodurch die ganze Colonie sich vergrössert, dabei die Form etwas, jedoch nur wenig verändert, und gewöhnlich jetzt erst sieht man, dass sie zum Theil äquatorial, zum Theil radiär ziemlich regelmässig aneinander liegen, Fig. 5 B, a. Gleichzeitig beginnt eine Theilung der Stäbchen in kleine runde, etwas glänzende Körperchen, Fig. 5 b, b, welche sich so lange fortsetzt, bis alle Stäbchen in nun kettenförmig zusammenhängende kleinste runde Körperchen übergegangen sind und innig miteinander verbunden in einer hellen Gallerte ein-

gebettet liegen. Das ist der Vorgang bei der Entwickelung der Plasmakugeln zu Mikrococcencolonien.

Nach fünf bis sechs Tagen waren die meisten Plasmakugeln in den drei Culturkammern in ebenso viele unzählige Mengen Mikrococcencolonien umgewandelt; in Wahrheit sehr scharfe, deutliche Bilder, schärfer wie man sie durch das Zerzupfen diphtheritischer Exsudate mit Glück erhält.

Nicht immer findet jedoch die Entwickelung der Mikrococcen in der beschriebenen Weise, d. h. so vollkommen, statt. Es kommt nicht sehr selten vor, dass nur ein Theil des Protoplasmas der Kugeln für die Bildung der Mikrococcen verwandt wird. Man sieht dann aus den betreffenden glänzenden Plasmakugeln jene Stäbchen- oder Mikrococcencolonien in Form verschieden grosser Kreissegmente und Kreise (je nach dem Grade der fortgeschrittenen Entwickelung) austreten, Fig. 5 A a. Das übrig gebliebene Protoplasma zieht sich dann neben den ausgetretenen und rundlichen Mikrococcencolonien wieder als Kugel zusammen, Fig. 2 B a und Fig. 5 b. So wohl in diphtheritischen Exsudaten, als auch in inneren Organen des Menschen und meiner Versuchsthiere habe ich diese, selbst in der Entwickelung weiter fortgeschrittenen Mikrococcen, Plasmakugelreste anhängen sehen, die auch im isolirten Zustande innig miteinander verbunden waren und jedenfalls der geschilderten unvollkommenen Entwickelung ihre Entstehung verdanken, Fig. 3, Fig. 8, Fig. 9.

Wenden wir uns nun zu den, ebenso wie die beschriebenen Geleekammern behandelten und ebenso untersuchten Blutculturkammern. Auch hier verwandelten sich fast sämmtliche isolirte Coccen durch einfache Grössenzunahme in Plasmakugeln, deren Mehrzahl indessen nicht wie in dem Gelee die anfänglich kreisrunde Form beibehielt, sondern sich zu breiten und langen Plasmamassen vergrösserten. Die Blutzellen störten die Beobachtung deshalb nicht, weil sie sehr bald sich zu Klumpen vereinigten, aufquollen und ihren Farbstoff zum grössten Theil verloren, welch letzterer in das Serum überging. In Folge dessen traten die hellen, glänzenden Plasmamassen der Diphtherieorganismen ausserordentlich deutlich in dem gelbröthlichen Blutserum hervor. Ich erhielt aus den anfänglich runden Plasmakugeln, Fig. 10 A, C, durch Auswaschen, in der Regel erst in die Länge, Fig. 10 A, D und dann durch

Wachsthum nach allen Richtungen, Fig. 10 A, ungemein grosse, oft sehr unregelmässige Plasmamassen. Wie bei den Plasmakugeln in dem Gelee, auch ganz in der angegebenen Zeit, sah ich kleine stäbchenförmige Bildungen an den verschiedensten Stellen jener Plasmamassen auftreten, die sich rasch vermehrten und dann sehr bald durch Theilung in kleine runde Körperchen verwandelt wurden, welche ganz so wie in den Geleeculturkammern in einer hellen Gallerte eingebettet lagen. Während in den Plasmakugeln gewöhnlich nur eine Mikrococcencolonie zur Entwicklung kommt, beobachtete ich in den grossen Plasmamassen bis zu 8 selbständige neben einander entstandene Mikrococcencolonien, Fig. 10 A. b, b, b, b, b, b, b. Auch diese wandern aus dem übrig gebliebenen Protoplasma aus, Fig. 10 B. b, b, b, das entweder zu einer neuen Kugel sich zusammenzieht, Fig. 10 B. a, oder als kleine Klümpchen, die mit Protoplasmafäden und Bälkchen miteinander verbunden sind, erscheinen. Letzteres ist namentlich bei grossen Plasmamassen, in welchen sich sehr viele Colonien entwickeln, der Fall, wie in der Fig. 10 A. Hier erschien nach dem Auswandern der Mikrococci das aussen und in der Mitte übrig gebliebene Protoplasma als glänzende Klümpchen, die mit dicken und dünneren Fäden und Bälkchen, den Zwischenräumen zwischen den einzelnen Mikrococcencolonien entsprechend, verbunden waren, einem derben Spinngewebe gleich.

Fragen wir nach der Ursache, weshalb in dem Gelee gewöhnlich nur kleinere oder grössere runde Plasmakugeln, in dem Blut sehr grosse unregelmässige Plasmamassen zur Entwicklung kommen, so liegt die Antwort meines Erachtens auf der Hand, wenn wir die Verschiedenheit der Nährmaterialien etwas näher in's Auge fassen. In dem Blut wird den Organismen eine Nahrung geboten, welche assimiliert, fast sofort und wahrscheinlich direct zur Weiterentwicklung und zum Wachsthum aufgenommen werden kann, dagegen sind bei dem Gelee gewiss erst Assimilationsprozesse nöthig, um die Nahrung zur Aufnahme geschickt zu machen. Wie die verschiedenen Nährmaterialien die verschiedene Grösse, d. h. das Wachsthum beeinflussen, ebenso findet man auch in den verschiedenen diphtheritischen Exsudaten ganz genau die beschriebenen verschiedenen Grössen der in Rede stehenden Gebilde. So beobachtet man in den diphtheritischen Exsudaten oft ganz kleine Plasmakugeln, in welchen Mikrococci sich schon entwickelt haben, in brandig zer-

fallenen, rahmähnlichen Exsudaten dagegen auffallend grosse Plasmamassen mit und ohne Mikrococcenentwicklung.

Was wird nun aus den einzelnen Mikrococcencolonien? Sie bleiben nicht als solche bestehen, sondern sie zerfallen entweder in Kettchen (Torulaform) oder isolirte Körperchen (Cocci, sogenannte Kugelbakterien), sie können sich aber auch in folgender Weise weiter entwickeln. Zunächst sieht man, dass sich das ganze Gebilde vergrössert durch Vermehrung der zusammenhängenden runden Körperchen, wodurch es die rundliche Gestalt einbüsst und unregelmässige Formen annimmt. Gleichzeitig schwindet die helle Gallerte zuerst an der Peripherie, am spätesten im Centrum, und es sprossen nun die zusammenhängenden Körperchen als dicht dichotomische Bildungen nach allen Richtungen frei aus, Fig. 6 f, f. Wo bei dem Wachsthum andere Mikrococcencolonien erreicht werden, findet eine innige Verbindung, Verschmelzung statt, so dass sehr grosse Rasen, Mikrococcenrasen, entstehen. (Fig. 6 stellt einen solchen Rasen; durch Verschmelzung von 5 einzelnen Colonien entstanden, dar.) Man findet diese Mikrococcenrasen, abgesehen von dem diphtheritischen Exsudat, von sehr bedeutender Grösse und Ausdehnung in den venösen Gefässchen innerer Organe des Menschen und nach Impfungen in den Muskeln und den inneren Organen, namentlich den venösen Gefässchen des Herzens und der Leber der Kaninchen¹⁾. Mit dem freien dichotomischen Aussprossen der Mikrococcenrasen ist eine Vergrösserung der Körperchen verbunden, d. h. da, wo die Rasen nicht durch völlige Abschnürung jener Körperchen in isolirte Cocci sich aufgelöst haben, die so weit gehen kann, dass dieselben zusammenhängende, grosse Plasmakugeln in Haufen- oder Stalaktitenform darstellen. In Haufen angeordnet findet man sie in diphtheritischen Exsudaten sehr häufig, als stalaktitenförmige Bildungen nicht selten in venösen Gefässchen des Herzens, der Leber und in den Gallengängen. Die Auflösung einer Mikrococcencolonie oder eines Mikrococcenrasens im frühen Entwicklungszustande in freie, isolirte Cocci (Kugelbakterien) kann in jeder Entwickelungsphase geschehen, ihre Entwicklung zu Plasmakugeln demnach entweder eine selbständige, im

¹⁾ Siehe meine Zeichnungen zu: Experimentelle Untersuchungen und Beobachtungen über die Wirkung der Salicylsäure bei Diphtherie. Fig. 5B u. 7a in diesem Archiv. Bd. LXIV.

isolirten Zustande sein, oder es findet dieselbe in kleineren oder grösseren zusammenhängenden Heerden, Rasen und Rasenfragmente statt.

Es kann vorkommen, dass in einer oder der anderen Culturkammer die Entwicklung auf einer Stufe stehen bleibt, d. h. dass die Mikrococcencolonien oder die Mikrococcenrasen sich nicht weiter entwickeln wollen, sondern die Neigung haben, sowohl in Ketten als auch in isolirte Coccen sich aufzulösen. Es ist dies ein Beweis, dass das Nährmaterial nicht mehr in genügender Menge vorhanden ist. Man braucht dann nur an gegenüberliegenden Stellen das zum Einschmelzen der Deckglässchen benutzte Wachs zu öffnen, in der Wärme, die indessen den Schmelzpunkt des Wachses nicht erreichen darf, einen Theil des alten Materials mittelst schwedischen Filtrerpapiere zu entfernen, ein kleines Tröpfchen heissen Gelee's von der gegenüberliegenden Seite zufließen zu lassen und wieder zuzuschmelzen, um zur Weiterentwicklung Gelegenheit zu geben. Auch ist dabei zu beachten, dass etwas frische Luft in die Luftsicht der Kammern eindringen kann.

Nach dieser Methode ist es mir in weiteren 8 Geleekammern gelungen, dieselben Formen stets wieder zu erhalten. Die chronologische Entwickelungsreihe der Diphtherieorganismen ist demnach folgende:

- | | | | | | | | | |
|---------------------|--|------------------------------|---------------------------|---|---|---|--|---|
| 1. Isolirte Coccen. | 2. Plasmakugeln
oder
Plasmamassen. | 3. Mikrococcen-
colonien. | 4. Mikrococcen-
rasen. | { | Nackte, kleinste Protoplasmazellen mit lebhafter, brummkreiselförmiger Bewegung, aus welchen durch Vergrösserung entstehen: | Kleinere oder grössere glänzende, kreisrunde oder höchst unregelmässig gestaltete, mitunter sehr grosse nackte Protoplasmazellen, woraus sich entwickeln: | Anfänglich bilden sich stäbchenförmige, dann runde Körperchen, welche in einer Gallerte eingebettet liegen (Zoogloeaform), die Gestalt des Muttergebildes zeigend. | Die Gallerte ist verschwunden von der Peripherie nach dem Centrum; freie dichotomische Sprossung und Vergrösserung der zusammenhängenden Körperchen, die Gestalt des Muttergebildes nicht mehr zeigend. |
|---------------------|--|------------------------------|---------------------------|---|---|---|--|---|

Sowohl die isolirten Coccen der Colonien und der Rasen, als auch die Plasmakugelheerde, die sich endlich ebenfalls abschnüren und isoliren, machen nun ihrerseits den geschilderten Kreislauf der Entwicklung durch, welcher bei Diphtheriekranken nicht allein in den diphtheritischen Exsudaten, sondern auch in den inneren Organen des Körpers in ganz derselben Weise nach dem Tode zur Beobachtung kommt. Ebenso findet man die verschiedenen Formen der Diphtherieorganismen nach Infectionversuchen in Kaninchen, über welche ich früher schon ausführlich berichtet habe.

Nachdem ich diese Untersuchungen über die Morphologie und Entwicklung der Diphtherieorganismen beendet hatte, erschien es mir wichtig den Beweis zu liefern, dass auch die Colonien und Mikrococcenrasen der Culturkammern im Stande seien, Diphtherie hervorzubringen. Zu diesem Zwecke impfte ich den Inhalt zweier Kammern in die rechte Oberlippenschleimhaut von 2 halb ausgewachsenen Kaninchen. Bei dem einen Thier (ein graues) trat schon am 2. Tage nach der Impfung örtliche Diphtherie auf, bei dem anderen (ein weiss und graues) kam erst am 3. Tage ein die ganze Oberlippe und einen Theil der Unterlippe einnehmendes diphtheritisches Exsudat zum Vorschein.

III.

Physiologie. Das chemische Verhalten der verschiedenen Formen der Diphtherieorganismen gegen Reagentien ist ein im Grossen und Ganzen übereinstimmendes. Tct. Jodi färbt diejenigen isolirten Coccen, welche als feinste kugelrunde Körperchen erkannt werden können, also da wo eine Färbung bei starken Vergrösserungen überhaupt sichtbar ist, bräunlichgelb. Jod und Schwefelsäure bewirkt eine hell stahlblau grünliche Färbung, jedoch nicht bei allen; oft ist eine Farbenreaction durch letztere Reagentien nicht zu beobachten. Zur chemischen Untersuchung der isolirten Coccen und der Plasmakugeln eignen sich Milchculturen, wie ich sie am Anfang dieser Arbeit als Material zu Geleekammerculturen geschildert habe. Man kann einzelne Röhrchen in kurze, weite Reagenzgläschchen entleeren, die Reagentien bequem einwirken lassen und den Erfolg oder Nickerfolg mikroskopisch constatiren. Die Resultate vieler derartiger Untersuchungen sind folgende:

1. beim Kochen mit Salpetersäure färben sich die isolirten

Coccen hellgelb, die Plasmakugeln dunkler gelb. Uebersättigung mit Ammoniak bewirkt eine dunklere gelbe Färbung der Coccen, eine oft bräunlich rothgelbe Färbung der Plasmakugeln. Hierbei bemerkt man häufig das Auftreten feiner Granula und verschieden grosser Vacuolen in den Kugeln.

2. Bei der Behandlung mit schwefelsaurer Kupferoxydlösung und Aetzkali tritt hier und da, jedoch selten eine hellviolette Färbung einiger Plasmakugeln, nicht der Coccen, ein.

3. In einem Gemisch von concentrirter Chlorzink- und Jodzinklösung beobachtet man nach zwei bis drei Tagen an einigen, nicht an allen, der kleineren und einigen sehr grossen Plasmakugeln das Auftreten einer schönen blauvioletten Färbung.

4. Jod und Schwefelsäure bewirkt einmal eine intensiv blaue Färbung der Plasmakugeln in den verschiedensten Grössen, ja sogar eine schwarzblaue, das andere Mal nicht.

5. In Chlorwasserstoffäsüre tritt keine Farbenreaction ein, wohl aber werden die Coccen sowohl als auch die Plasmakugeln blass und lösen sich nach etwa 8 Tagen auf.

Was beweist nun die constante Reaction der stickstoffhaltigen Verbindungen (Eiweisskörper) in 1. und die inconstante in 2.; was die inconstanten Reactionen der stickstofffreien Verbindungen (Cellulose) in 3. und 4. Sie scheinen mir zu beweisen, dass 1. die Protoplasmazellen dieser niederen Organismen sich wesentlich von der echten thierischen Zelle unterscheiden; sie unterscheiden sich aber auch ebenso von der höheren Pflanzenzelle, wahrscheinlich durch eine, freilich unbekannte andere Atomgruppierung der stickstofffreien und stickstoffhaltigen Verbindungen. 2. Da die Reaction der stickstoffhaltigen Verbindungen (1.) immer gelingt, die der stickstofffreien nicht immer, so müssen diese Organismen den niedersten einzelligen thierischen Organismen näher stehen als den Zellen der höheren kryptogamischen Pflanzen, demnach gewissermaassen einen Uebergang von der pflanzlichen zur thierischen Zelle darstellen. Und 3. scheint das, wenn auch seltenere Gelingen der Cellulosereaction darauf hinzudeuten, dass diese Reaction überhaupt nur in einer bestimmten Entwickelungsphase, gleichgültig ob die Plasmakugeln gross oder klein sind, möglich ist, und dass in dieser bestimmten Entwickelungsphase, vielleicht in der beginnenden Mikrococcenbildung, eine etwas andere Atomgruppierung der stickstofffreien und stickstoff-

haltigen Verbindungen eintritt; doch sind bestimmte Angaben über diese Verhältnisse selbstverständlich nicht zu geben.

Ganz ebenso wie die Plasmakugeln verhalten sich die Mikrococcencolonien und Mikrococcerasen gegen die genannten chemischen Reagentien. Nur die Gallerte der Mikrococcencolonien giebt fast constant Cellulosereaction und constant die Reaction der Eiweisskörper 1.

Was die Bewegungen der einzelnen Formen der Diphtherieorganismen betrifft, so habe ich von der brummkreiselförmigen der isolirten Coccen (Oertel) das Nöthige gesagt. Es bleibt mir noch übrig einer eigenthümlichen amöboiden Gestaltveränderung der Plasmakugeln, namentlich aber der Plasmamassen zu gedenken. Wenn man unter Zuhilfenahme des Ocularmikrometers bei erwärmtem Objecttisch oder in der Nähe eines Regulirofens eine Plasmakugel einstellt und fixirt, so sieht man oft, dass nach einer oder mehreren Stunden eine, oder mehrere Protoplasmakugelchen sich aus dem Gebilde gleichsam herausstülpen, oder auswachsen und dass sie in den verschiedensten Grössen allmählich von der Kugel sich abschnüren. Sehr häufig aber vergrössern sich die primären Kugeln zu grossen, unregelmässigen, glänzenden Massen, die an den verschiedensten Stellen Fortsätze von kugliger oder nagelförmiger Gestalt entsenden, diese Fortsätze entweder abschnüren, oder wieder zu sich heranziehen, kurz die eigenthümlichsten Gestalt- und dadurch kleine Ortsveränderungen hervorbringen. Besonders deutlich und zweifellos sieht man dies in Culturkammern, in welche, wie oben gesagt, das Nährmaterial aus frischem Menschenblut oder frischem Hühnereiweiss besteht. Sobald die Entwicklung der Mikrococcencolonien begonnen hat, hört jede Bewegung auf.

Bei der Eröffnung der Impfröhrchen, in welchen eine Fortpflanzung der Coccen und Plasmakugeln in Milch stattgefunden, beobachtet man fast immer ein plötzliches, gewaltsames Ausspritzen des Inhaltes in Folge einer sehr bedeutenden Gasspannung in den Röhrchen. Es fragt sich, welche Gasarten sind es, die bei den Culturen sich entwickeln und woher stammen sie. Da die Milch, sobald sich die Diphtherieorganismen in ihr vermehren, gerinnt und eine stark saure Reaction zeigt, liegt die Vermuthung nahe, dass durch das Auftreten von Säuren die kohlensauren Salze zersetzt werden, so dass die Kohlensäure frei wird. Ich versuchte in etwas grösserem Maassstabe mit einem anderen Nährmaterial über die Gas-

entwickelung in's Klare zu kommen. Zu dem Ende entleerte ich 2 Impfröhrchen mit Coccen und Plasmakugeln in dem erhitzen Blechkasten in ein, eben mit conc. Schwefelsäure und kochendem Wasser gereinigtes Tropfenglas von etwa 10 Grm. Fassungsraum für destillirtes Wasser und gab zu den Organismen 3 Cem. frisch bereitetes Gelée. Das Glas wurde sofort mit einem in Glycerin gekochten Korkstopfen verschlossen, Stopfen und Halswand des Glases mit Wachs überzogen und in der Nähe eines Regulirofens einer ziemlich constanten Temperatur von 30° — 35° C. 4 Tage ausgesetzt. Am Anfang des 5. Tages brachte ich einen Tropfen sehr klares Kalkwasser in ein Uhrglas, entfernte rasch den Stopfen aus dem Hals des Glases und stülpte das Uhrglas so über die Oeffnung des Glashalses, dass der Tropfen Kalkwasser frei in das Lumen des letzteren hineinragte. Ein leichter Druck genügte um einen luftdichten Verschluss zwischen dem Uhrglas und dem Rand des Glashalses, der mit Wachs überzogen dem Uhrglas fest anhaftete, zu bewirken. Kaum war der Tropfen Kalkwasser mit dem gasförmigen Inhalt des Glases in Berührung gekommen als sofort eine starke Trübung entstand, die nach der Entfernung unter Einwirkung von etwas Salzsäure verschwand. Diesen Versuch habe ich Tage lang alle 2 bis 3 Stunden und selbst nach Wochen, auch unter den Augen verschiedener Collegen wiederholt mit demselben eclatanten Erfolge. Die Gasart, welche durch die Einwirkung der Entwicklung und Fortpflanzung der Diphtherieorganismen auf Gelée frei wird, ist unzweifelhaft Koblenzsäure. Da aber das Auftreten der Kohlensäure noch nicht nach Wochen nachlässt, kann sie nicht allein aus den kohlensauren Salzen, die ja in nicht so bedeutender Menge in Fleischgelée enthalten sind, stammen, sondern es müssen auch verhältnissmässig grosse Mengen dieses Gases Producte des Stoffwechsels jener Organismen sein. Dafür spricht auch die Thatsache, dass das Gelée schon nach 4 Tagen eine flüssige Beschaffenheit annimmt und eine saure Reaction zeigt, welche bleibt und nicht mehr neutralisiert wird und dass, wenn man das Glas 1 bis 2 Tage offen stehen lässt, dann wieder verschliesst, dasselbe Phänomen Wochen lang beobachtet werden kann.

Diese Thatsache ist so recht geeignet die Erscheinungen vor dem Tode der an allgemeiner Diphtherie Erkrankten zu verstehen. Wir beobachteten einen tiefen Collapsus mit livider Verfärbung der

Schleimhäute, ein Darniederliegen sämmtlicher Körperfunctionen, eine oft dickflüssige, schmierige blaurothe Färbung und Beschaffenheit des Organblutes, die wohl ihre Entstehung einer ähnlichen Zersetzung und Kohlensäureüberladung (hochgradige Ernährungsstörung der Zellen) verdankt.

Nach dem Einhängen von befeuchtetem Curcumapapier in das Lumen des Glases tritt eine nur schwach bräunliche Farbe auf. Beim Einführen eines Streifens schwedischen Filtrirpapiers, welcher vorher in reine Salzsäure eingetaucht worden, entstehen kaum bemerkbare weisse Dämpfe. Ebensolche Streifchen, vorher in Sol. plumb. acetic. conc. eingetaucht und in das Glas eingeführt, bleiben vollkommen unverändert. Diese Versuche, die ich noch an 4 ebenso angelegten Tropfenglasculturen mit demselben Erfolg wiederholte, lehren, dass die Gase, die bei der Entwicklung und Vermehrung, d. h. während des Wachstums der Diphtherieorganismen frei werden, fast nur aus Kohlensäure bestehen mit Spuren von Ammoniakgas. Schwefelwasserstoff fehlte vollständig.

Ueber die Natur der Säuren, die ebenfalls als Producte des Stoffwechsels jener niederen Organismen angesehen werden müssen, konnte ich nicht in's Klare kommen, doch fand ich eine in Aether lösliche unbekannte Fettsäure constant vor, welche nach dem Filtriren und Verdampfen des Aethers in unregelmässig spiessförmiger Krystallform zurückblieb.

Die Coccen, Plasmakugeln und Mikrococcen, welche sich in den Tropfenglasculturen entwickeln und vermehren, schwimmen, so lange sie noch ausreichende Nahrung in dem Gelée haben, sie sinken zu Boden, wenn die Nahrung verbraucht, das Gelée als solches verschwunden und an dessen Stelle eine dünnflüssige, wässerige Masse aufgetreten ist. Mit diesem zu Bodensinken ist keineswegs der Tod der Organismen verbunden. Sie vermehren sich wieder, wenn man selbst nach $1\frac{1}{2}$ Jahren frisches Celée zuführt, was makroskopisch schon an dem Aufsteigen und Schwimmen derselben leicht zu erkennen ist.

B. Studien über Typhus abdominalis.

I.

Wie alljährlich im Nachwinter und Anfang des Frühjahrs und im Spätsommer und Herbste beobachtete und behandelte ich auch

in diesem Frühjahre ziemlich gleichzeitig sechs Fälle von Abdominaltyphus, welche mir mit den 7 Fällen des vorigen Jahres das Material zu nachfolgenden Untersuchungen lieferten. Von vorn herein will ich jedoch bemerken, dass diese Untersuchungen keine abgeschlossenen sind, sie lehren aber so wichtige Thatsachen für die Aetiologie und Praxis, auf welchen in der angegebenen Richtung eine erschöpfende Erweiterung der Erforschung jener Krankheit möglich ist, dass ich mit der Veröffentlichung derselben glaubte nicht zögern zu dürfen.

Ich beginne mit dem Typhusstuhle. Auf der Höhe der typhösen Erkrankung, dann, wenn bedeutender Meteorismus besteht, sind die Dejectionen der Kranken in der Regel im höchsten Grade diarrhoisch und widerlich stinkend. Von Speiseresten findet man gewöhnlich fast nichts mehr in denselben vor, weil eben die häufigen dünnen Entleerungen alte Reste fortgeschafft haben und durch die schleimigen kräftigen Brühen die dargereicht zu werden pflegen, wenig eigentliche Kothmassen entstehen. Lässt man nun in hohen Cylindergläsern (Standcylindern) solche dünne Stühle stehen, so kann man schon nach wenigen Stunden drei verschiedene Schichten, die scharf und deutlich abgegrenzt sind, unterscheiden. Von unten nach oben gezählt sieht man 1. eine verschieden mächtige Schicht aus flockigen oder feinblättchenförmigen theils gelb, theils grünlichgelb gefärbter Massen, die am dichtesten nach dem Boden des Cylinders hin, weiter oben etwas lockerer sich abgesetzt haben. Es folgt 2. eine 2 bis 5 Millimeter mächtige hellgelb gefärbte Schicht und 3. eine sehr verschiedene mächtige Schicht einer hellgelben wässrigen nicht ganz klaren Flüssigkeit.

Die mikroskopische Untersuchung dieser drei Schichten lehrt, dass die untere Schicht (1) aus hyalinen, gelblich grünen Schollen zersetzter Galle, Darmepithelien, Schleimzellen und nur sehr spärlichen Speiseresten (Amylon und Pflanzenzellen) besteht, daneben findet man grosse Mengen isolirter Coccen (Kugelbakterien), noch grössere Mengen sehr zarter Torulakettchen, sowie einzelne Plasmakugeln und die in jedem Stuhl vorkommenden bekannten Hefeketten, Fig. III und VII a, b, sowie massenhafte Krystalle von phosphorsaurer Amoniakmagnesia. Die mittlere Schicht (2) besteht ausschliesslich nur aus isolirten Coccen, Torulaketten von der verschiedensten Länge, Fig. II, und mitunter sehr grossen Mikrococcocolonien, Fig. I, die im normalen Darminhalt nie vorkommen. In der getrübten wässrigen oberen

Schicht (3) findet man ausser einigen Darmepithelien und Schleimkörperchen isolirte Coccen und Torulaketten, welche eine kreisende und oscillirende Bewegung zeigen.

Die isolirten Coccen, Torulaketten, Plasmakugeln und Mikrococcencolonien fand ich in solchen Mengen, dass mir schon durch die einfache Untersuchung ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Organismen und der typhösen Erkrankung wahrscheinlich erschien. Um aber eine möglichst klare Anschauung in diesen möglichen Zusammenhang zu bekommen, stellte ich mir folgende Fragen zur Beantwortung:

1. Kommen die Organismen auch im Blute vor und in welchen Formen?

2. Sind die verschiedenen Formen selbständige Organismen oder nur verschiedene Entwickelungsformen einer bestimmten Species?

3. Können durch Uebertragung der Organismen auch bei Kaninchen typhöse Erkrankungen hervorgebracht werden?

1. Wenn man auf der Höhe der Krankheit durch Einstiche in die gereinigte Dorsalfläche des Vorderarmes ein Tröpfchen ausgetretenes Blut, welches in der Regel eine dunkle, schmutzig blau-rothe Farbe zeigt, mikroskopisch untersucht, so findet man ausser den zelligen Bestandtheilen des Blutes in dem Serum eine bald grössere, bald geringere Anzahl feiner isolirter Coccen, Fig. IVb und kleinere oder grössere Plasmakugeln, Fig. IVc, d. Erstere zeigen eine schwache drehende Bewegung, letztere befinden sich im Zustande der Ruhe. Von den gleichen Formen der Diphtherieorganismen unterscheiden sie sich dadurch, dass den Coccen im Typhusblute die lebhafte brummkreiselförmige Bewegung fehlt und die Plasmakugeln bei weitem nicht den Wachsglanz besitzen, sondern viel blasser und matter erscheinen als diejenigen der Diphtherieorganismen. Mikrococcencolonien waren nach den vielen Untersuchungen, die ich zu jeder Tageszeit auzustellen Gelegenheit hatte, in dem Blute niemals vorhanden. Aehnlich den Culturen, wie ich sie mit den Diphtherieorganismen anstelle, versuchte ich eine Weiterentwicklung der Coccen und Plasmakugeln des Typhusblutes zu bewirken. Zu dem Ende nahm ich an verschiedenen Tagen, jeden 2. Tag 10 Tage lang, jedesmal drei vorsichtig gereinigte Objectglässchen, auf welche je ein kleines Tröpfchen frisch bereiteten Gelée's gegeben worden, in einem luftdicht schliessenden Metallkästchen

zu den Kranken, stach mit einer langen Insectenpfeil, die neu und sorgfältig gereinigt war, in die ebenfalls gereinigte Dorsalfläche des Vorderarmes ein und brachte die ausgetretenen dicken, dunklen Bluts tropfen mit dem Geléetröpfchen so in Berührung, dass ein kleiner Theil des Blutstropfens daran haften blieb. Sofort wurden grosse feine Deckgläschchen aufgedeckt, die Ränder mit Wachs zugeschmolzen und zu Hause angekommen diese Geléeculturmämmern in der Nähe eines Regulirofens einer ziemlich gleichmässigen Temperatur von 27 bis 32° C. ausgesetzt. Während der raschen Manipulation der Aufnahme kleiner Blutmengen in die Geléetröpfchen und des Ueberdeckens derselben mittelst des Deckgläschens sah ich auch hier darauf, dass etwas Lust zwischen Deck- und Objectglas vorhanden war. Vor dem ich indessen die Culturmämmern in der Wärme sich selbst überliess, wurde mit den verschiedensten Vergrösserungen jede einzelne Kammer genau untersucht. Aüsser den isolirten Coccen und Plasmakugeln fand ich nirgends andere Formen, auch keine Spur von Verunreinigungen. Ferner wurde eine Culturmämmere auf dem Objecttisch eines Mikroskops mit Klammern befestigt, mit Hülfe des Ocularmikrometers zwei kleine, nebeneinanderliegende Plasmakugeln fixirt, eingestellt und der oben angegebenen Temperatur ausgesetzt. Nach der täglich viermal vorgenommenen Betrachtung war es leicht ein verhältnissmässig rasches Grösserwerden der Kugeln zu constatiren. Am Anfang des dritten Tages bemerkte ich im Innern der einen Kugel das Auftreten zarter Stäbchen und feiner runder Körperchen und am Ende desselben Tages fand ich das ganze Protoplasma dieser Kugel in einen runden Mikrococcus verwandelt, Fig. IX b, während die andere Kugel erst die beginnende Umwandlung in den Mikrococcus zeigte, Fig. IX a¹). Die rothen Blutzellen des Typhusblutes waren als solche nicht mehr zu erkennen, an ihren Stellen fand sich verschwommener d. h. etwas verwaschener Blutfarbstoff vor. Beide Kugeln und spätere Mikrococcen befanden sich in einer Schicht, die aus einem Gemisch von Blutserum und Gelée bestand.

Die Verfolgung der Weiterentwickelung der die Form der Muttergebilde (Plasmakugeln) zeigenden Mikrococcen ist leicht und in

¹⁾ Das Präparat ist am Anfang des vierten Tages mit Hülfe eines Prismas gezeichnet. (Seiz'sches Immersionssystem IX mit Correction.)

derselben Weise direct zu beobachten. Man sieht zunächst, dass die Mikrococci, die auch hier in Colonien oder besser gesagt in Zoogloeaform auftreten, sich vergrössern und mit dieser Vergrösserung ihre Umrisse (äussere Gestalt) etwas verändern, wodurch es nicht möglich ist, sie jetzt von den Mikrococci des Darminhaltes zu unterscheiden. Sie sprossen nicht, wie die Diphtheriemikrococci dichotomisch nach allen Richtungen aus, bilden deshalb keinen freien Mikrococcenrasen, sondern sie zerfallen genau so wie die Mikrococci des Darminhaltes in verschieden lange, schwache oscillirende Bewegungen ausführende Kettchen und diese wieder in Folge einer Abschnürung der kleinen runden Körperchen in isolirte Coccen (Kugelbakterien).

Was die übrigen oben beschriebenen Culturkammern betrifft, so beobachtete ich in sämmtlichen, annähernd in derselben Zeit, dieselben Entwickelungsphasen der Coccen und Plasmakugeln in dem Typhusblute zu Mikrococci, Torulakettchen und isolirten Coccen, Fig. IV c, d, e, f, Fig. VI A, B. In nicht seltenen Fällen findet, ähnlich wie bei der Entwicklung der Diphtheriemikrococci, ein nur theilweiser Verbrauch des Protoplasmas der Plasmakugeln bei der Bildung der Mikrococci statt. Letztere durchdringen ebenfalls die Substanz der Plasmakugeln um frei zu werden und erscheinen dann als sehr zarte Colonien, Fig. VI C a, b, c.

Stellen wir die chronologischen Entwickelungsreihen der Diphtherieorganismen und diejenigen der Organismen des Typhusblutes nebeneinander, so ergiebt sich, abgesehen von der bei Weitem zarten Beschaffenheit der letzteren, ein wesentlicher Unterschied ganz von selbst.

- | A. Diphtherieorganismen. | B. Organismen des Typhusblutes
(und des Typhusstuhles). |
|---|--|
| 1) isolirte Coccen | 1) isolirte Coccen |
| 2) Plasmakugeln oder Plasmamassen | 2) Plasmakugeln |
| 3) Mikrococcen-
colonien | 3) Mikrococcen-
colonien |
| Zerfall möglich in Stäb-
chen, Kettchen oder
isolirten Coccen | |
| 4) Mikrococcen-
rasen | 4) fehlen. |
| Zerfall in kleinere oder
grössere Plasmaku-
geln und Plasmaku-
gelhaufen | |
| Zerfall stets in Kett-
chen und dann in
isolirte Coccen | |

Eine sehr bemerkenswerthe Thatsache verdient an dieser Stelle erwähnt zu werden, welche in klinischer Beziehung bedeutungsvoll

ist. Wenn man nehmlich auf der Höhe der Krankheit den am Typhus abdominalis Leidenden etwa drei bis viermal täglich 0,5 Grm. Salicylsäure¹⁾ giebt und zwar 4 bis 5 Tage lang und am Ende der letzten Tage nach obiger Methode Blutculturen anlegt, so findet man, dass nur ein kleiner Theil der in dem Blute vorhandenen Coccen und Plasmakugeln zu Mikrococcen sich entwickelt, der bei Weitem grössere Theil diese Fähigkeit eingebüsst hat und in den Kammern auffallend rasch verblasst.

2. Was die Beantwortung der zweiten Frage betrifft, so ist diese durch die Culturversuche mit Typhusblut grösstentheils erledigt. Wir können daher wiederholen, dass die isolirten Coccen durch Vergrösserung zu Plasmakugeln werden und dass sich in den Plasmakugeln, d. h. aus deren Protoplasma, Mikrococcen entwickeln. Letztere lösen sich zuerst in feine Kettchen (Torulaform), dann aber durch Abschnürung in isolirte Coccen (Kugelbakterien) auf. Dieselben Formen kommen auch im Typhusstuhle constant vor und sind da in viel grösserer Menge vorhanden als die Hefeketten, Algenfädchen und Schwärmsporen, die sich mehr oder weniger in jedem Stuhle finden. Man erhält in fast jedem Stuhlpräparat Mikrococceen, welche in der Auflösung zu Kettchen in den verschiedensten Stadien begriffen sind, Fig. I.

Eine weitere höchst bemerkenswerthe Thatsache ist ferner, dass dieselben Organismen in ihren verschiedenen Formen, bald die eine, bald die andere vorherrschend, auch in dem Sputum Typhuskranker, namentlich während des Bestehens einer Hypostase der Lungen in grossen Mengen vorhanden sind.

¹⁾ In zwei Erkrankungsfällen habe ich gleich von vorn herein als die Diagnose sicher war 14 Tage lang Salicylsäure in Dosen von 0,35 Grm. zweistündlich gegeben mit dem Erfolge, dass die Krankheit trotz der Anfangs vorhandenen ernsten Symptome einen leichteren Verlauf nahm. Das Mittel wird sehr lange Zeit ganz gut vertragen, wenn man vor dem Nehmen und nach demselben eine kleine Tasse Gersten- oder Haferschleim trinken und das Pulver, da es ja nicht wie bei der Diphtherie örtlich im Halse wirken soll, in Oblaten nehmen lässt. In den späteren Stadien schien mir die Salicylsäure einen nur schwachen Einfluss auf die Krankheit auszuüben, weil wahrscheinlich die dann massenhafte Entwicklung der Organismen in dem Stützgewebe der Organzellen und in den drüsigen Organen von dem Mittel nur wenig beeinflusst wird.

Leider war es mir nicht vergönnt Sectionen vorzunehmen und die inneren Organe genau zu untersuchen.

II.

3. Ich komme nun zur Beantwortung der dritten Frage: Können durch Uebertragung der Organismen auch bei Kaninchen typhöse Erkrankungen hervorgebracht werden?

Dass man zu solchen Versuchen den Typhusstuhl nicht in dem Zustande wie er den Darm verlässt benutzen darf, ist selbstredend, man muss so weit es angeht nur die Organismen, die freilich niemals rein zu erhalten sind, dazu verwenden. Eine Methode, die wenigstens einigermaassen brauchbar ist, um die niederen Organismen gemischt mit den anderen, stets in den vorhandenen Formen von den Schollen und Blättchen zersetzer Galle und den Speiseresten zu trennen, ist folgende. Man füllt die Typhusstühle in hobe, schmale Cylinder-gläser von beliebigem Fassungsvermögen aber nur bis zur Hälfte ein und lässt dieselben wohl verdeckt $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden stehen. Man kann dann die oben angegebenen drei Schichten leicht erkennen. Die obere etwas trübe, gelbliche Flüssigkeitsschicht giesst man nach dieser Zeit sehr vorsichtig ab und destillirtes Wasser so lange zu bis die Cylinder vollständig gefüllt sind. Nach $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden findet dasselbe vorsichtige Aus- und nachheriges Zugießen destillirten Wassers statt, was in derselben Weise noch zweimal wiederholt wird. Nach dem viermaligen Auswaschen der festen Bestandtheile der Typhusstühle erhält man von den löslichen Stoffen befreite, wenn auch nur höchstens 2 Millim. mächtige Mikrococcen- etc.-schichten über den mächtigen unteren Schichten, die aus zersetzen Gallenschollen- und Blättchen, Epithelien, Schleim etc. bestehen. Mittelst einer Capillarpipette ist es möglich in verschiedenen Portionen den grössten Theil der Organismen, die im Typhusstuhle vorkommen, unter dem Wasser aufzusaugen und als Material zu Infectionversuchen zu verwenden. Auf diese Weise erhielt ich, freilich nur ein Gemisch, von verschiedenen, aber ziemlich rein ausgewaschenen Organismen in hinreichender Menge, in welchen die Formen, die aus dem Blute gezüchtet werden können, also für den Typhus eigenthümlich erscheinen, bei Weitem vorherrschend waren.

Experimentelles.

1. Am 1. März c. Mittags 1 Uhr gab ich einem gesunden munteren grauen Kaninchen 1 Ccm. des Gemisches p. os ein. Bis zum 5. März konnte kein Unterschied in dem Befinden und dem Verhalten des Thieres constatirt werden. Von da an wurde die Fresslust geringer, das Thier mägerte ab und bei der Palpation des Bauches war überall Gurren leicht und deutlich zu vernehmen. Die Beschaffenheit der Kothmassen zeigte oft auffallende Verschiedenheiten, indem bald normal geformter Koth mit anhängendem Schleim, bald breilige mit Schleim vermischtene Massen abgingen. Ebenso veränderlich war die Fresslust und das Allgemeinbefinden des Thieres. Einmal frass es mehr, das andere Mal weniger, oft fast gar nichts und sprang bald verhältnissmässig munter in dem geräumigen Kasten herum, bald drückte es sich ängstlich in die Ecken desselben. Auch die Temperatur des Thieres war zu verschiedenen Zeiten verschieden. Manchmal traf ich heisse, geröthete Ohren an, manchmal fühlten sie sich kühl an. So blieb der Zustand, der sich wesentlich von dem klinischen Bilde des Typhus abdominalis des Menschen unterschied, bis zu den am 15. März Mittags 2½ Uhr absichtlich bewirkten Tode durch Zerstörung der Medulla oblongata.

2. An demselben Tage (1. März c. 1 Uhr 15 Min.) injicirte ich subcutan 0,5 Ccm. des Gemisches in die rechte Lendengegend¹⁾ in die Nähe der Lendenwirbel eines rothen, gesunden Kaninchens. Abends war keine Veränderung an der Injectionsstelle bemerkbar, aber schon am folgenden Tage trat eine schwache Röthe von etwa der Grösse eines Silbergroschens mit etwas Schwellung auf. Fresslust gut. Am 3. März derselbe Befund an der Injectionsstelle. Bei genauer Untersuchung des Thieres bemerkte ich eine circumscripte Schwellung in der Mittelbauchgegend, die sich als eine infiltrirte, d. h. geschwollene Hautdrüse darstellte, über der Musculatur einerseits und unter der Haut andererseits beweglich erschien und auf Druck Schmerzesäusserungen von Seiten des Thieres hervorrief. Bis zum 5. März keine weiteren Veränderungen bemerkbar. Am 6. März hatte die Schwellung der Injectionsstelle ziemlich bedeutend zu-, die Röthe der Haut dagegen abgenommen. Ebenso war die Schwellung der Hautdrüse in der Mittelbauchgegend sehr viel bedeutender geworden. In ihrem Längsdurchmesser, vollkommen der Längsaxe des Körpers entsprechend, rechts neben der Linea alba hinziehend, maass dieselbe 5½, in ihrem Querdurchmesser in der Mitte 1½ Cm. Die Fresslust hatte ganz entschieden abgenommen. So blieb der Zustand, wobei das Thier immer mägerer wurde, bis zum 10. März. Als ich am Morgen des 11. März eine Untersuchung des Thieres vornahm, fand ich eine dritte Drüsengeschwulst über den letzten drei Rippen in der rechten Seite, zwischen der Geschwulst der Injectionsstelle und derjenigen der Mittelbauchgegend, von gleicher Beschaffenheit. Die drei Schwellungen nahmen täglich, wenn auch nur wenig an Grösse zu. Ihre anfänglich harte Beschaffenheit verlor sich am 13. fast gleichzeitig; sie fühlten sich jetzt nicht fluctuiren, sondern teigig, weich an. Die Fresslust schwand fast vollständig; die Abmagerung erreichte

¹⁾ Selbstverständlich wurde vorher diese Stelle von der Grösse eines Markstückes kahl geschoren.

nach und nach einen sehr hohen Grad, und ohne dass an den weichen, teigigen Schwellungen eine andere Veränderung hätte wahrgenommen werden können, fand ich das Kaninchen am 12. März Vormittags 11 Uhr sterbend. Auf der linken Seite ruhig, mit geschlossenen Augen liegend, fühlten sich die blassen, etwas bläulichen Lippen, sowie die ebenso beschaffene Nasenschleimhaut kühl an. Die Atemfrequenz hatte bedeutend abgenommen, die Atemzüge waren tief und selten und Mittags 1½ Uhr trat, ohne weitere Erscheinungen, der Tod ein.

Die Infection des Thieres fand am 1. März statt und der Tod erfolgte am 20. März; die Krankheitsdauer belief sich demnach auf 19 volle Tage. .

Sectionsergebnisse.

a. Zu 1, dem am 14. Tage absichtlich getöteten, grauen Kaninchen. Nach der Eröffnung der Leibeshöhle sah man sofort die Dünndarmschlingen mit einer flüssigen Masse prall angefüllt. Die Darmwand, eine schlaffe Beschaffenheit darbietend, hatte eine blasse Farbe und war mit stark gefüllten Gefässchen durchzogen, namentlich die Serosa. Der Magen war wenig gefüllt mit Speiseresten, bestehend aus kleinen Stückchen gekochter Kartoffeln und Runkelrüben. Magenwand blutreich, ebenfalls schlaff. Bei dem vorsichtigen Herauspräpariren des Magens mit dem Zwölfsfingerdarm und dem bei Kaninchen sehr langen Dünndarm zeigte es sich, dass die Anfüllung dieser Darmpartien mit einer flüssigen, viele Gasbläschen enthaltenden, gelblich gefärbten trüben Masse sich von dem Anfang des Zwölfsfingerdarmes bis über die Hälfte des Dünndarmes hinab erstreckte. Nach dem Aufschneiden floss die Masse rasch aus, wobei die Gegenwart von spärlichen Mengen fadenziehenden Schleimes constatirt werden konnte. Die letzte Hälfte des Dünndarmes enthielt flüssigen, bröcklichen Speisebrei; die Wand erschien blutreich und stellenweise stark circulär contrahirt. Eine grosse Menge Peyer'scher Plaques fühlten sich resistent, hart an und es war deren Anschwellung schon äusserlich an einem durchschimmernden derben Ringe, dessen Centrum hellrosaroth gefärbt erschien, leicht zu erkennen. Der bei Kaninchen am Ende des Dünndarms, kurz vor seiner Einmündung in den Dickdarm vorkommende sehr grosse länglichrunde Haufen Peyer'scher Drüsen prominirte ganz bedeutend über der Schleimhaut und fühlte sich hart und derb an. Eine Geschwürsbildung war nirgends wahrzunehmen.

Die Milz war sehr blutreich, die Pulpa weich, dunkelroth gefärbt, die Kapsel sehr gespannt.

Die Leber, dunkel gefärbt, zeigte einen bedeutenden Blutreichthum. Die inneren und äusseren Abschritte der Leberläppchen waren verwischt, undeutlich und fast gleichmässig dunkel gefärbt. Auf die Schnittfläche trat dunkles Blut aus. Das Organ war im Ganzen, ähnlich wie die Milz, vergrössert, die Kapsel straff gespannt.

Die Nieren zeigten gleiche Veränderungen. Kapsel gespannt, Rindensubstanz blutreich, dunkel, Marksubstanz sehr blass. Auf der frischen, abgewaschenen Schnittfläche waren beide Substanzen bei schief auffallendem Lichte stark wachsglänzend.

Die Lymphdrüsen des Mesenteriums, Glandulae coeliaca, bedeutend

vergrössert (einzelne bis zu der Grösse einer kleinen Bohne), markig infiltrirt.

Der obere Abschnitt des Dickdarms war mit breiigen Kothmassen strotzend angefüllt, die Darmwand normal, die unteren Abschnitte desselben und der Mastdarm waren mit theils weichen, theils festeren Skybala, an welchen theilweise Schleim klebte, angefüllt.

Das Pankreas erschien normal, sowohl in seinem Blutgehalte als auch in der Beschaffenheit des Parenchys.

Das Herz war schlaff, blass.

Die Lungen zeigten insel förmige Injectionsröthe in den mittleren und unteren Partien. Lungenspitzen normal. Der Zwölffinger- und der ganze Dünndarm, die Milz, Leber, Nieren, Drüsen des Mesenteriums, verschiedene Stücke des Dickdarmes und das Herz wurden zur mikroskopischen Untersuchung im frischen Zustande zurückgelegt und danach behufs Erhärtung in gewöhnlichen Spiritus eingelegt.

b. Zu 2, dem am 20. Tage gestorbenen rothen Kaninchen. Bei diesem Thiere ergab die Section dieselben Resultate. Hier waren indessen die Peyer'schen Drüsenhaufen bedeutender geschwollt, aber nirgends der Prozess der Geschwürsbildung zu sehen. Die Mesenterialdrüsen erreichten in diesem Falle die Grösse einer kleinen Bohne. Der Zwölffinger- und der ganze Dünndarm war mit der trüben, gelblichen Flüssigkeit wie ein praller Schlauch strotzend angefüllt. Der Dickdarm enthielt sehr weiche Kothmassen, die sich jedoch in den unteren Partien zu weichen Skybala formirten, zwischen denen die Darmwand nicht wie im normalem Zustande überall eingezogen (circulär leicht contrahirt), sondern an den verschiedensten Stellen durch Gase aufgebläht erschien. Trotzdem die grösseren venösen Gefässchen der Leber strotzend mit dunklem Blut erfüllt waren, zeigte das Parenchym eine fast gleichmässig blasser Farbe. Auch war der Ueberzug des Organs runzlig.

Ebenso runzlig erschien die Kapsel der Milz, während das Parenchym eine dunkelrothe, blutreiche, weiche Beschaffenheit darbot.

Die venösen Gefässchen der Nieren enthielten reichlich dunkles Blut, die Rindensubstanz war blass und die Grenze zwischen beiden Substanzen in Folge dessen etwas verschwommen.

Das Herz war schlaff, blass.

Die Lungen erschien blass, die unteren Lungenlappen waren dunkelroth gefärbt, mit zahlreichen braunrothen Inseln durchsetzt.

Die Tracheal- und Bronchialschleimhaut zeigte leichte Röthe bedingt durch Injection der venösen Gefässchen.

Auch von diesem Thiere wurde der Zwölffinger- und der ganze Dünndarm, die Milz, Leber, Nieren, Drüsen des Mesenteriums, verschiedene Stücke des Dickdarmes, das Herz und die Lungen zur mikroskopischen Untersuchung zurückgelegt. Auch wurde der flüssige Inhalt des Dünndarmes zur weiteren Untersuchung aufbewahrt.

Mit den Resultaten, welche die Sectionen der beiden inficirten Thiere lieferten, erhält die dritte Frage eine positive Antwort. Es

können demnach durch Uebertragung des Organismenge-
mischen des Typhusstuhles typhöse Erkrankungen auch
bei Kaninchen hervorgebracht werden.

Wenn auch keine Darmgeschwüre vorhanden waren, die ja öfters selbst bei schweren Erkrankungsfällen beim Menschen ebenfalls fehlen können, so beobachteten wir die anderweitigen charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen in hervorragender Weise. Die beträchtliche Schwellung der Peyer'schen Plaques, die colossale Anschwellung der Mesenterialdrüsen, die vergrösserte Milz im ersten, die normal grosse Milz mit runzeliger Kapsel im zweiten Falle, sowie das Erschließen der dünnen Gedärme mit einer gelblichen, trüben Flüssigkeit, die pathologisch-anatomischen Veränderungen in der Leber, den Nieren, dem Herzen und den Lungen geben unzweifelhaft ein wahres Zeugniß für stattgehabte typhöse Prozesse ab. Freilich war das klinische Bild nicht so prägnant, sogar verschieden von dem Krankheitsbilde des Typhus abdominalis des Menschen, wir dürfen aber dabei nicht vergessen, dass wir es hier mit anders organisierten Geschöpfen, mit Thieren zu thun hatten. Wenn wir absehen von der entschieden weicheren Beschaffenheit der Skybala während der Erkrankung der Thiere, so fehlt der charakteristische Typhusstuhl des Menschen, wir müssen aber bedenken, dass es sich hierbei um einen anderen, von dem menschlichen verschiedenen Darmkanal, um denjenigen der reinen Herbivoren handelte.

Aus der positiven Antwort auf die dritte mir gestellte Frage resultiert eine andere, welche lautet: In welchem Verhältniss stehen die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Organe zu der Vegetation der specificischen, im Darmkanal wuchernden und im Blute kreisenden Organismen? Die Antwort folgt aus der mikroskopischen Untersuchung der Organe, auf welche ich jetzt übergehe.

III.

Mikroskopische Untersuchung.

1. Flüssiger Darminhalt. Die aus dem Zwölffinger- und Dünndärmen entnommene, ziemlich bedeutende Menge gelblicher, trüber Flüssigkeit war spärlich mit fadenziehendem Schleim vermischt. In ihm fand ich Cylinderepithelien, Schleimzellen, Fragmente von Pflanzenzellgewebe, Pflanzengefässe, aufgerollte Spinalfasern, Hefeketten, Schwärmsporen und eine erstaunliche Masse von isolirten Coccen, Plasmokugeln und Mikrococcencolonien. Daneben kamen Krystalle von Tripelphosphaten und unregelmässige, unbestimmbare Krystallplättchen vor.

2. Zwölffinger- und Dünndarmwand. Da der mikroskopische Befund in beiden Darmabschnitten vollkommen gleich war, genügt es nur eine Beschreibung zu geben. Die Untersuchung fand im frischen Zustande und an in Alkohol erhärteten Stücken statt. In feinen Schnitten durch die frische Darmwand wurde an den Cylinderzellen eine leichte Vergrößerung mit wolkiger Trübung des Protoplasma (trübe Schwelling) wahrgenommen. Unter diesen Zellen in Räumen des Bindegewebes der Zotten waren dunkle Massen zu sehen, die nach Zusatz von einer Aetzkalilösung (1 zu 20) als mehr oder weniger grosse Mikrococcencolonien leicht und deutlich erkannt würden. Nach dem Aufhellen der Cylinderzellen mit demselben Reagenz sah man spärliche Mengen isolierter Coccen in dem Protoplasma derselben, sehr bedeutende Anhäufungen dagegen zwischen den Zellen, die bis in das Bindegewebe der Zotten hinein verfolgt werden konnten. Ebenso deutlich traten jetzt in demselben Gewebe einzelne und Nester von Plasmakugeln scharf hervor, die nach 2 stündlicher Einwirkung der Aetzkalilösung aus dem erweichten, fast gelösten Gewebe austraten. Hierbei war es leicht die viel geringere Widerstandsfähigkeit der Typhusplasmakugeln als diejenigen der Diphtherie gegen das Reagenz zu constatiren, indem schon nach 3 bis 4 Stunden der mittlere Theil der die Gebilde constituirenden Substanz sich löste und zu den merkwürdigsten Gestaltveränderungen Veranlassung gab, bis endlich ein vollständiges Verbllassen eintrat¹⁾.

In den tieferen Schichten der Darmschleimhaut waren dieselben Organismen (die drei angeführten Formen), sowohl in Lymphräumen, als auch in Chylusgefäßchen deutlich wahrzunehmen; nur die Muskelschichten und die Serosa enthielten sie nicht.

Auch nach dem Erhärten der Darmstücke in gewöhnlichen Alkohol und der Behandlung feiner Schnitte mit derselben Aetzkalilösung kann man noch nach Monaten die geschilderten Ansammlungen der Organismen in dem Bindegewebe der Zotten und in den tiefen Schleimbautschichten leicht sehen.

3. In feinen Schnitten durch frische oder in Alkohol erhärtete Peyer'sche Plaques fand ich in dem die Drüsenmassen einschliessenden Bindegewebe, Fig. VIII b, eine Menge einzelner Coccen zwischen die Faserzüge eingestreut und grosse oder kleine Mikrococcencolonien in den von ihrer Wucherung erweiterten Lymphräumen und Chylusgefäßchen eingebettet liegen, Fig. VIII a, a. Theilweise waren die letzteren aus diesen Räumen und Gefäßchen in das Drüsenparenchym eingedrungen, Fig. VIII a rechts. Die Zellen des Drüsenparenchyms hatten sich bedeutend vermehrt, so dass die ganze Bildung von denselben dicht erfüllt erschien; ich fand nach dem Zerzupfen Zellen, die um das Dreifache ihres Volumens vergrössert waren und 2, 3 und 4 runde Kerne enthielten. Zwischen und in diesen Zellen, Fig. VIII c, waren grosse Massen isolierter Coccen und Plasmakugeln wahrzunehmen, letztere häufig in den verschiedensten Graden der Vermehrung durch Theilung. (Abschnürung) begriffen. Auch Coccenkettchen (Torulaform) kämen oft zur Beobachtung, Fig. VIII e. Die Zeichnung ist von einem Schnitt durch den grössten Peyer'schen Drüsenhaufen

1) Bei Weitem widerstandsfähiger sind die isolirten Coccen und die Mikrococcencolonien, obgleich auch diese den gleichen Formen der Diphtherie in dem Verhalten gegen Kalilösung nachstehen.

am Ende des Dünndarms, nach Behandlung mit der bezeichneten Aetzkalilösung, genau gezeichnet. Die obere Partie der Parenchymzellen, Fig. VII d, wurde von dem Reagenz fast vollständig aufgelöst, es ist daher diese gelöste Zellenmasse nicht mit einem Exsudat zu verwechseln.

4. Die bedeutende Vergrösserung der Mesenterialdrüsen hatte nach der mikroskopischen Untersuchung denselben Grund wie diejenige der Peyer'schen Plaques. Auch hier, namentlich in der Marksubstanz, war eine Massenproduktion der Drüsenzellen, von welchen viele vergrössert erschienen und dann jedesmal 2 bis 4 Kerne enthielten, wahrzunehmen. In den Zellen und zwischen denselben waren enorme Ansammlungen der isolirten Coccen und Plasmakugeln in den verschiedensten Grössen, seltener Mikrococcencolonien sichtbar. Am bedeutendsten wurde die Ansammlung und Wucherung der Organismen in der Marksubstanz beobachtet.

5. Auffallend war die Wucherung der verschiedenen Formen der Typhus-organismen in der Leber. Bei dem ersten absichtlich getöteten Thiere fand ich das Protoplasma der Leberzellen wolkig getrübt und nach Behandlung der Schnitte durch das Parenchym des Organes mit Aetzkalilösung verschwand die Trübung, wobei isolirte Coccen und verschiedene grosse Plasmakugeln sowohl in den Zellen, als auch zwischen denselben zum Vorschein kamen. Ebenso beobachtete ich die beiden Formen der niederen Organismen in den venösen Blutgefäßchen in dem schwach geronnenen Blute. Im zweiten Falle wurden viel bedeutendere Mengen in den Zellen gefunden, Fig. X a, und nach der Isolation den Zellen anhängende, die Zwischenräume ausfüllende Mikrococcencolonien mit Plasmakugeln, Fig. X b. In den venösen Gefäßchen waren hier oft grosse Mengen sehr grosser Plasmakugeln im Blute vorhanden, welche hier und da ausserhalb der Gefässwand in dem begleitenden Bindegewebe in mächtigen Haufen, zum Theil die Umwandlung in Mikrococcencolonien zeigend, die Gefäße umgaben. Fest der inneren Gefässwand aufsitzende Mikrococcencolonien und in das Lumen wuchernd, wie dies bei der Diphtherie der Fall ist, kommen bei dem Typhus niemals und in keinem Organe vor. So wenig wir es jetzt schon vermögen Auskunft über den Chemismus der bei den verschiedensten Infectionskrankheiten gefundenen Organismen zu geben, ebenso wenig können wir uns jetzt schon die verschiedene topographische Verbreitung dieser Gebilde in den verschiedenen nach dieser Richtung hin untersuchten Krankheiten erklären, wir können und müssen einstweilen Thatsachen sammeln als Bausteine einer späterhin vollkommenen Erkenntniß der Wahrheit.

Es machte das angegebene Verhältniss den Eindruck als wären die Organismen durch die Gefässwand in das umgebende Gewebe und, da auch in den Leberzellen der nächsten Umgebung viel grössere Massen isolirter Coccen und Plasmakugeln zu sehen waren, auch in das benachbarte Leberparenchym von den venösen Blutgefäßchen aus eingedrungen. In den Gallengängen fanden sich Mikrococcen und Plasmakugeln, welche nicht den Wänden fest aufsassen, sondern frei im Lumen wucherten.

6. Die Verbreitung der Organismen in der Milz war dieselbe wie die in den Mesenterialdrüsen. In und zwischen den Milzzellen, sowie in den vergrösserten Malpighi'schen Körperchen befanden sich grosse Massen von isolirten Coccen und

verschieden grossen Plasmakugeln. Im zweiten Falle hatte eine viel bedeutendere Einwanderung und Wucherung der niederen Pilzformen stattgefunden als im ersten Falle und es schien mir, aus den grossen Massen frei zwischen den Zellen liegender Coccen und Plasmakugelhaufen zu schliessen, als wenn eine grosse Anzahl der Pulpazellen zerstört oder verzehrt worden seien. Vielleicht hängt damit die Verkleinerung des Organs in den späteren Stadien der Krankheit zusammen, welche mit einer Runzelung der Kapsel einhergeht.

7. Die Befunde in den Nieren waren höchst eigenthümlicher Art. In der Umgebung der venösen Gefässchen, sowohl in der Corticalis, als auch in der Medullaris enthielten die Zellen der Kanälchen isolirte Coccenhäufchen und in dem Lumen der Tubuli contorti et recti waren vereinzelte Plasmakugeln von verschiedener Grösse, frei darin liegend, vorhanden. Nirgends waren die Zellen zerstört und nirgends die ihrer Zellen beraubten Kanälchen mit den niederen Pilzen strotzend gefüllt, wie dies bei der allgemeinen Diphtherie so häufig gefunden wird. Das Protoplasma fast aller von mir gesehenen Zellen, auch viele derjenigen, die von der Einwanderung verschont geblieben, befand sich im Zustande der trüben Schwellung.

8. Abgesehen von spärlichen isolirten Coccen zwischen den Epithelien konnte ich im Dickdarm keine weiteren Veränderungen wahrnehmen.

9. Zwischen den Muskelfasern des Herzens fehlte jedwede Einwanderung und Wucherung; wohl aber fand ich die Pilze in den venösen Gefässchen und im Blute der Herzähnchen. Wie überall beim Typhus abdominalis bildeten die Organismen in den Gefässchen keine fest haftenden Emboli, sondern sie waren stets frei in dem schwach geronnenen Blute vorhanden.

10. In den Lungen, namentlich den mit braunrothen Inseln durchsetzten, gerötheten unteren Lungenlappen fand ich in der Umgebung der Gefässchen zahlreiche Coccen und Plasmakugeln, in dem Gewebe sowohl, als auch in den mit zahlreichen Schleimkörperchen erfüllten feinsten Bronchien und in den Lungenalveolen.

Die vorliegenden Untersuchungen lehren in erster Linie, dass gleichgültig, ob das organisierte Typhusgift per os oder durch subcutane Injection dem thierischen Körper einoverlebt wird, die gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen im Darmkanal, den Drüsensapparaten und in den übrigen inneren Organen auftreten. Bei der subcutanen Injection entsteht zunächst eine Infection der benachbarten Lymphdrüsen, die sich durch Wucherung der Organismen in denselben mit einer Massenproduction von Zellen (dicke rahmige Eiterbildung) verbunden, zu erkennen giebt. Durch den Uebergang der niederen Pilze¹⁾ in die Lymph- und Blutbahn findet dann eine

¹⁾ Nur diejenigen Entwickelungsformen eines bestimmten *Mikrococcus*, welche ich oben beschrieben und deren Entwicklung dargelegt habe. Die Hefezellen, Schwärmer und Hefeketten im Darmkanal verhielten sich voll-

allgemeine Verbreitung, eine allgemeine Infection mit Localisation in dem Darmkanal statt. Bei der Eingabe des Giftes per os (wahrscheinlich der gewöhnliche Weg) erscheint erst die Localisation, der eine allgemeine Infection folgt. Für beide Wege spricht auch die klinische Erfahrung.

Die Untersuchungen lehren ferner, dass wir den niederen Organismen der Infectionskrankheiten unsere Aufmerksamkeit in hohem Grade widmen müssen, weil wir mit einer gesuchten chemischen Erklärung über die Verbreitung und Entstehung dieser Krankheiten keinen Schritt, weder in der Therapie, noch in der öffentlichen Gesundheitspflege, weiter kommen. Wie sollen und können sich dazu noch organische, chemische Verbindungen vermehren wie organische Wesen und wie ist es möglich, dass sie sich gleich wirksam noch nach Jahren erhalten, wenn nicht organische Gebilde und die Producte des Stoffwechsels lebender Wesen, von mitunter zäher Natur zu Grunde liegen? Es liegt gewiss nicht in der Natur der thierischen Zelle, dass sie in pathologischen Zuständen die verschiedenen Gifte der Infectionskrankheiten selber bildet. Wenn die Entstehung anderer Krankheiten auf thermische, mechanische etc. Reize zurückgeführt werden kann, so liegen der Entstehung der Infectionskrankheiten andere Reize zu Grunde, Reize, die von organischen Wesen und den Producten ihres Stoffwechsels herstammen. Die Cellularpathologie erleidet dadurch durchaus keinen Stoss, an sie fügt sich eine einfache Erweiterung unserer Kenntniss, meiner Meinung nach, harmonisch an.

kommen indifferent, indem sie weder in den Peyer'schen Plaques noch überhaupt sonst in inneren Organen vorhanden waren.
