

Archiv

für

pathologische Anatomie und Physiologie

und für

klinische Medicin.

Bd. LXXXI. (Achte Folge Bd. I.) Hft. 2.

IX.

Zur Bakterienlehre bei accidentellen Wundkrankheiten.

Von Max Wolff,

Privatdocenten an der Universität zu Berlin.

[Nach einem Vortrag, gehalten in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin ¹⁾].

Gestützt auf eine Reihe von Blutuntersuchungen bei pyämischen Menschen und septisch inficirten Thieren war ich in früheren Jahren (dieses Arch. 1873 Bd. 59) zu dem Resultat gelangt, „dass es Fälle von acut verlaufender Pyämie und Septicämie giebt, bei denen der Nachweis von lebenden Organismen im Blute der inficirten Individuen nicht geliefert werden kann“.

Die damals angewandten Methoden, nach denen die Blutuntersuchungen auf Micrococcen angestellt wurden, waren dreifacher Art: die directe mikroskopische Untersuchung des frischen Blutes mit Anwendung chemischer Reagentien, die Züchtung und die Impfung mit dem Blute der inficirten Individuen auf die Hornhaut gesunder Thiere. —

a) Hinsichtlich der mikrochemischen Methode, die in zweifelhaften Fällen bei morphologisch nicht charakteristischer Gestalt vielfach angewandt worden ist, um Aufschluss zu geben, ob

¹⁾ S. Verhandlungen der physiol. Gesellschaft zu Berlin 1879. No. 20.

Micrococcen, Albuminat-Körnchen oder Fettkörnchen vorliegen, setzte ich damals auseinander, dass diese mikrochemische Reactionsmethode nur eine einseitige Befriedigung gewähre und zwar nach der Albuminat-Richtung hin. Ich führte aus, dass man zwar die Kalilauge und Essigsäure als Nachweis für frische Albuminate gelten lassen kann — denn die Eiweissstoffe sind löslich in überschüssiger Essigsäure, noch leichter löslich in Alkalien —, dass hingegen der mikrochemische Nachweis für in Flüssigkeiten vertheilte Fettpartikelchen durch Aether, Chloroform, Alkohol und auch durch erhitzte Kalilauge höchst schwierig, unsicher und unzuverlässig sei. Auf Grund dieser vielfach angewandten mikrochemischen Methode meinte ich also, sei ein sicheres Urtheil nicht abzugeben, ob im Blute angetroffene punktförmige Körperchen Fettkörnchen oder Micrococcen sind.

In ähnlicher Weise sprach sich Ries (Centralbl. f. d. med. Wiss. 1873 No. 34) keineswegs zustimmend über die Stichhaltigkeit der mikrochemischen Reaction auf Micrococcen aus; ein grosser Theil der Ries'schen „Zerfallskörperchen“ im Blut (Zerfallsproducte der farblosen Blutkörperchen) zeigte die Resistenz gegen Essigsäure und Kalilauge, die als charakteristisches Merkmal der Micrococcen angegeben wird. — Cohn äusserte in Bezug auf vorliegende Frage (Beiträge zur Biologie der Pflanzen Heft II S. 150) „bei der Unterscheidung von minimalen Fetttröpfchen lassen uns die Reagentien im Stich, da auf Aether u. s. w. in schleimigen Flüssigkeiten kein Verlass ist, und auch der Unterschied in der Lichtbrechung bei diesen kleinsten Kügelchen kaum sicher wahrgenommen wird“.

Meine damaligen Deductionen ebenso die von Ries richteten sich besonders gegen Birch-Hirschfeld, der in einer früheren Arbeit „Untersuchungen über Pyämie“ auf Grund der angegebenen Reactionen mit Kalilauge, Essigsäure und Aether und auf Grund einer unserer Meinung nach keineswegs charakteristischen Gestalt (fast ausschliesslich isolirte Körnchen oder Dumbellzustand) den Nachweis von Micrococcen im pyämischen Blut für gesichert hielt. Wir konnten die von Birch-Hirschfeld berichteten Erfahrungen, wonach die Schwere und der rasche Verlauf der pyämischen Allgemeininfektion der Menge von im Blute nachgewiesenen Kugelbakterien entsprechen sollte, nicht zugeben, weil wir den Nachweis,

dass die im Blute Pyämischer von Birch-Hirschfeld gefundenen Elemente wirklich Micrococcen waren, auf die genannten Kriterien hin nicht als geführt anerkennen konnten. — Birch-Hirschfeld scheint übrigens selbst im Laufe der Zeit von dem Werthe der mikrochemischen Reaction auf Micrococcen in Flüssigkeiten zurückgekommen zu sein. Während Birch-Hirschfeld in einer späteren Mittheilung (Centralbl. 1873 No. 39) die Aetherreaction bereits als zweifelhaft hinstellte und die Kalilauge vorwiegend als Reagens anzusprechen scheint, sagt er in seinem neuen Lehrbuch der pathol. Anatomie S. 471 in voller Uebereinstimmung mit uns „die isolirten Formen der Kugelbakterien (Micrococcen) sind von solchen Elementen (feinmoleculären Körpern im normalen Blut) nicht sicher zu unterscheiden, da ein Theil der erwähnten körnigen Substanzen in Essigsäure und Kalilauge sich nicht löst, und da die Aetherprobe für Flüssigkeiten nicht zuverlässig ist“.

b) Mit Rücksicht auf diese unsicheren Ergebnisse der mikrochemischen Reactionsmethode, die also von anderer Seite unserer Meinung nach mit Unrecht in der genannten Weise als beweiskräftig für Micrococcen im Blut angesehen worden ist, habe ich im Jahre 1873, noch einen zweiten Weg, den Weg der Züchtung mit dem Blute der kranken Individuen eingeschlagen. Die Entwicklungsgeschichte sollte die Entscheidung über das eventuelle Vorhandensein von Organismen im Blut geben.

Ich muss hier erwähnen, was in der damaligen kurzen Mittheilung unterblieben ist, dass ich in den Jahren 1873 und 1874 vielfach Züchtungsversuche zunächst mit normalem Blute angestellt habe, mit Rücksicht auf die Frage, ob im Blute gesunder Individuen bereits Mikroorganismen vorhanden sind, oder nicht. — Das Vorkommen belebter Individuen im normalen Blut ist von vielen Seiten bejaht, von andern ebenso lebhaft bestritten worden. — Bekanntlich finden sich im Blute ganz gesunder Menschen und Thiere freie moleculäre Körperchen von der Grösse der Protoplasmakörnchen der farblosen Blutkörperchen vor, deren mikroskopisches Aussehen völlig den isolirten Formen der Kugelbakterien gleicht; weder Grösse noch Lichtbrechung noch Bewegung noch die mikrochemische Untersuchung in der oben angestellten Weise sichert die differentielle Diagnose. Ich habe diese punktförmigen

Körperchen stets im normalen Blute von Menschen und Thieren angetroffen und, was in der Litteratur bereits als Elementarkörnchen von Zimmermann, als punktförmige Körperchen von Bettelheim, als Körnchenhaufen von Max Schultze, als Hämococcen von Nedsvetzki u. s. w. beschrieben worden ist, stimmt dem Aussehen nach im Wesentlichen mit den erwähnten Körnchen überein. Die Körnchen meist isolirt, aber auch zu zweien aneinanderhängend, sind meiner Erfahrung nach gewöhnlich im normalen Blut in geringer Anzahl vorhanden, unter pathologischen Verhältnissen die jedoch keineswegs immer „infectiöser“ Natur sind, kann der Gehalt an den genannten Elementen in ausserordentlicher Weise zunehmen (s. Ries, Centralbl. 1873 No. 34).

Sind nun die ebenbeschriebenen körnigen Elemente ganz normalen Blutes, die also dem mikroskopischen Aussehen nach isolirten Kugelbakterien völlig gleichen, wirklich Micrococcen oder nicht? Noch bis in die jüngste Zeit hinein sind in verschiedenen Mittheilungen und wissenschaftlichen Discussionen ganz analoge Körnchen auf das blosse Aussehen und auf, meiner Erfahrung nach, keineswegs charakteristische Bewegungen hin zu Micrococcen gestempelt worden. Dem gegenüber ist, wie bereits hervorgehoben, zu bemerken, dass nur die Entwicklungsgeschichte die sichere Antwort auf die gestellte Frage geben kann. „Kügelchen, die sich theilen und in Ketten entwickeln, sind Organismen; wo dies nicht der Fall ist, haben wir es mit Pseudobakterien zu thun.“ (Cohn l. c. S. 150.)

Es wurde also zur Erledigung dieser Frage normales Blut unter allen Cautelen theils in Capillarröhrchen (Klebs) aufgefangen, theils in Pasteur'sche, Cohn'sche oder einfache Nährlösungen von 1procentigem weinsaurem Ammoniak + $\frac{1}{2}$ procentigem phosphorsaurem Kali hineingebracht und im Brütoven bei 37° Cels. bis zu 6 Wochen stehen gelassen.

Unter 40 Versuchen, die ich in dieser Weise damals (1873 und 1874) mit dem Blute ganz gesunder Menschen und Thiere, zu den verschiedensten Zeiten entnommen, angestellt habe, ist es in 37 Fällen absolut zu keiner Entwicklung irgend einer wohl charakterisirten Kette oder eines Stäbchens oder zu Fäulnisgeruch mit SH_2 -Entwicklung im Blute gekommen; in 2 Fällen habe ich Stäbchen (Bct. termo),

in einem Falle Stäbchen und Ketten angetroffen. — Wer die Schwierigkeiten derartiger Untersuchungen kennt und weiss, wie trotz aller Vorsicht hier einmal ein Stäubchen aus der Luft, dort ein Watepartikelchen u. s. w., das in die Flüssigkeit hineinfällt, zur Entwicklung von Bakterien führen kann, der darf diese drei positiven Fälle gegenüber den 37 negativen Ergebnissen unter keinen Umständen für die Schlussfolgerung verwerthen.

Entgegen der Annahme vieler Autoren, muss ich demnach den Angaben von Klebs, Sanderson, Pasteur, Koch vollkommen beistimmen, dass im Blute gesunder Menschen und Thiere Bakterien oder Keime derselben nicht vorkommen.

Wie verhält sich nun aber das Blut unter pathologischen Verhältnissen, bei den accidentellen Wundkrankheiten, wenn es der Züchtung ausgesetzt wird? Die Antwort lautet: dass es pyämische und septische Individuen giebt, deren Blut der Züchtung zu Folge ebenfalls Organismenfrei ist.

Ich habe damals (l. c. 1873 dieses Archivs) einen Fall von Pyämie ausführlicher mitgetheilt, der zu den deletärsten Fällen von Pyämie gehörte, die ich zu sehen Gelegenheit gehabt habe. — Eine Patientin, die nach einer Hüftgelenksresection pyämisch geworden war, ging innerhalb 7 Tagen nach dem ersten Schüttelfrost bei rapidem Collaps unter Durchfällen, Icterus, Lungenkatarrh, bei Temperaturen oft über 41° C. und, nachdem die Schüttelfröste während dieser kurzen Zeit etwa ein Dutzend Mal sich wiederholt hatten, zu Grunde. Der Sectionsbefund (s. l. c.) war ein exquisit pyämischer.

Von dieser pyämischen Patientin also wurde das mit negativem Erfolg bereits vielfach mikroskopisch durchsuchte Blut unter allen Cautelen in einer 1procentigen Lösung von weinsaurem Ammoniak + phosphorsaurem Kali zur Züchtung im Brütöfen angestellt und nach 14 Tagen bis 3 Wochen untersucht. „Zur Entwicklung auch nur einer einzigen Kette von 3—4 Gliedern, oder eines Stäbchens war es in den zur Züchtung angestellten Blutproben nicht gekommen.“ Die Züchtungsflüssigkeiten zeigten nur dieselben blassen Körnchen, wie im frischen Blute der betreffenden Patientin, theils isolirt, theils am Rande ausgelaugter Blutscheiben sitzend, zum Theil in unregel-

mässigen, blassen, wenig dichten Häufchen liegend, wie dieselben beim Zerfall farbloser Blutkörperchen auch im normalen Blute vorkommen.

Also die Züchtung konnte neben der mikroskopischen Untersuchung des frischen Blutes den Nachweis von Organismen oder Keimen derselben im Blute bei dieser Pyämischen nicht liefern, obwohl ausdrücklich hervorzuheben war, dass der Wundeiter Tausende von Organismen der verschiedensten Formen enthielt und dass die Resorptions-Bedingungen für die Organismen bei der grossen frischen Wundfläche und bei der Oeffnung vielfacher Gefässlumina durch wiederholte Wundblutungen in diesem Falle sehr günstige gewesen waren.

Das gleiche negative Resultat lieferten verschiedene Züchtungsversuche mit dem Blute septisch inficirter Thiere.

Ich hatte nemlich damals gleichzeitig mit dem Kugelbakterien- und Stäbchen-reichem Wundeiter der obigen pyämischen Patientin 3 Katzen inficirt, von denen 2 sehr bald nach der Injection septisch zu Grunde gingen. Die eine von diesen Katzen wurde moribund getödtet und aus dem noch pulsirendem Herzen Blutproben mit ausgeglühter Pipette entnommen. Ein Theil dieses Blutes wurde frisch untersucht, dasselbe zeigte nur isolirte runde Körnchen und unregelmässige mehr eckige Gebilde in mässiger Zahl, während deutliche Organismen durchweg fehlten, ein anderer Theil des Blutes wurde zur Züchtung in einer Nährflüssigkeit von weinsaurem Ammoniak + phosphorsaurem Kali angestellt. Als Resultat ergab sich, dass die Züchtungspräparate (s. Näheres l. c.) ziemlich reichliche Zerfallskörperchen farbloser, wahrscheinlich auch rother Blutkörperchen zeigten, dass aber ein überzeugendes Bild einer Kugelbakterienkette oder eines Stäbchens in keiner Probe gefunden wurde.

In der Folgezeit habe ich ausser den l. c. mitgetheilten Fällen noch wiederholt negative Ergebnisse mit pyämischem und septischem Blut nach der Züchtungsmethode bekommen. Ich verweise hier z. B. auf den unten ausführlicher mitgetheilten Fall 4, bei dem die Züchtung des intra vitam aus verschiedensten Körperstellen und an verschiedenen Tagen entnommenen Blutes sowohl direct in Capillarröhrchen als in Cohn'scher Nährflüssigkeit vorgenommen

wurde; beide Proben zeigten nach 4—6wöchentlichem Stehen im Brütoven keine Spur von Bakterien- oder Micrococcenformen.

c) Ausser den sub a und b erwähnten Methoden der mikroskopisch-chemischen Untersuchung sowie der Züchtung wurde damals (s. l. c.) noch eine dritte Methode, die Impfung mit dem Blut des inficirten Individuums auf die Hornhaut gesunder Thiere angewandt. Nach den Versuchen von Eberth, Leber, Stromeyer, Dolschenkoff, Orth bringen Impfungen mit pilzhaltigem Material sehr deletäre Prozesse in der Hornhaut hervor, die verschiedentlich als Diphtherie oder Mycose der Cornea bezeichnet, schnell zu diffuser, über die ganze Fläche der Hornhaut sich ausbreitender Trübung führen, mit mehr oder weniger ausgedehnter Necrose der Hornhaut, Hypopyon-Bildung und oft mit complicirender Iritis, Chorioiditis und eitriger Panophthalmitis.

Eberth und Orth hatten mit micrococcenhaltigem Blut von Puerpern, welche an Sepsis zu Grunde gegangen waren, mit folgender diphtherischer Keratitis geimpft.

Ich hatte nun damals mit dem intra vitam entnommenem Blute der oben erwähnten exquisit pyämischen Patientin ebenfalls die Impfung auf die Hornhaut von 4 Meerschweinchen vorgenommen. Als übereinstimmendes Resultat stellte sich heraus, dass in keinem Falle, abgesehen von leichten Trübungen der Hornhaut in unmittelbarer Umgebung der ziemlich tiefen Ritzstellen, irgend einer der oben beschriebenen deletären Folgezustände bei den geimpften Thieren eintrat. Insbesondere blieb die Hornhaut in toto völlig klar und durchsichtig und die leichte Trübung in der Umgebung der geimpften Stellen schwand in allen Fällen allmählich während der 14tägigen Beobachtungszeit. (Näheres s. l. c.)

Es ergab also neben der mikrochemischen und mikroskopischen Untersuchung des frischen Blutes und neben der Züchtung schliesslich auch die Ueberimpfung auf die Hornhaut, dass das Blut bei dieser exquisit pyämischen Patientin Organismenfrei war.

Diese nach den erwähnten Methoden angestellten Untersuchungen waren also die Veranlassung gewesen zu der damals in diesem Archiv von mir ausgesprochenen Anschauung, „dass es Fälle von acut verlaufender Pyämie und Septicämie giebt, bei denen der Nachweis von lebenden Organismen im Blute nicht geliefert werden kann“. (Dieses Arch. Bd. 59 S. 149.) Mit diesem Satz wurde

selbstverständlich die Existenz von mikroskopischen Organismen im Blute bei den genannten Wundkrankheiten nicht in Abrede gestellt, umsoweniger, als ich selbst mehrfach in den folgenden Jahren mit dem Blute septischer Menschen und Thiere nach ganz denselben Methoden der directen mikroskopischen Untersuchung und der Züchtung in demselben Nährmaterial auch positive Resultate bekommen habe. Letztere Ergebnisse verzeichne ich auch lieber, als wenn ich nach stundenlangem und mühsamem Suchen keine Mikroorganismen im Blute entdecken konnte; ich meine aber, dass für die Frage von der Bedeutung der Organismen auch die negativen Ergebnisse der Untersuchung bei identischen Fällen mitgetheilt werden müssen.

d) Bei der Inconstanz der Ergebnisse der Microorganismen nach den eben angeführten Methoden habe ich nun die Blutuntersuchung nach dem ausgezeichnetem neuem Verfahren von Koch (Anilinfärbung und Abbe'sche Beleuchtung am Zeiss'schen Mikroskop) seit Anfang des Jahres 1879 wieder aufgenommen.

Wir alle haben allerdings seit langer Zeit andere Farbstoffe zum Nachweis von Bakterien angewandt, bevor die jetzt zumeist verwandten Anilinfarben im Gebrauch waren.

Was zunächst das für vorliegenden Zweck früher vielfach gebrauchte Hämatoxylin anbetrifft, so könnte man leicht nach der Darstellung Koch's weitergehende Vorwürfe gegen diese Methode annehmen, als dieselben existiren. Man könnte aus der Darstellung („Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten“ S. 30) entnehmen, dass das Hämatoxylin gar nicht im Stande ist, die stäbchenförmigen Bakterien zu färben. „Aber insofern ist sie (die Färbungsmethode) unvollkommen, als das Hämatoxylin die stäbchenförmigen Bakterien nicht färbt und die kugelförmigen nicht stark genug, um zerstreut liegende immer mit Sicherheit erkennen zu lassen.“

Ich habe nun dem gegenüber auch Stäbchenformen in Flüssigkeiten mit Hämatoxylin in kenntlicher Weise vielfach gefärbt. So wurden noch jüngst von mir in faulendem Seewasser *Bet. termo* und kurze glatte Stäbchen, in faulendem Süßwasser dieselben Formen, in faulem Blut längere und kürzere Bacillen und stark glänzende runde Körper (Dauersporen?), in einer Haut, die auf macerirendem Knochen schwimmt, sehr breite Bacillen mit Häma-

toxylin gefärbt. Das Gesagte gilt übrigens nicht bloß für frische, sondern auch für eingetrocknete Präparate; in einem Trockenpräparat von 3 Tage altem Urin z. B. sind Ketten und kurze dicke Stäbchen, in einem Trockenpräparat von faulem Blut Micrococcen, Bct. termo, Bacillus subtilis durch Hämatoxylin kenntlich gefärbt worden.

Allgemein hat daher der obige Satz hinsichtlich der Stäbchen bei Hämatoxylinanwendung keine Gültigkeit. Immerhin ist hier noch Verschiedenes zu eruieren, jedoch gilt dies nicht bloß nach der Stäbchen-, sondern auch nach der Micrococceneite hin. So sah ich z. B. in Objecten, die von dem eben erwähnten Material herstammten, nach der Hämatoxylinbehandlung neben den gefärbten allerdings auch ungefärbte Stäbchen, aber auch ungefärbte Micrococcen, deren Existenz als Coccen ausser Zweifel stand, da es sich um sehr grosse Coccenformen („Megacoccen“) handelte. Auch die Intensität der Färbung der mikroskopischen Organismen lässt noch manche Frage zu beantworten. Die Intensität ist nicht immer dieselbe trotz derselben Hämatoxylinlösung, wenn die Lösung auch dieselbe Zeit und auf dasselbe Material angewandt wird; ich habe die Färbungen der Organismen variieren sehen von mattblau bis tief dunkelblau. Die Vorstellung, dass abgestorbene Formen weniger oder gar keinen Farbstoff, lebendige Formen reichlicher und leicht Farbstoff aufnehmen, trifft für Hämatoxylin nicht zu; die Untersuchung der mikroskopischen Organismen vor der Einwirkung des Hämatoxylin ergab, dass bisweilen z. B. völlig ruhig daliegende Stäbchen sich tief dunkelblau, hingegen sehr lebhaft bewegliche Formen von Stäbchen nur ganz mattblau gefärbt hatten.

Klebs, der in seiner Besprechung der Arbeit Koch's (Archiv für exp. Path. und Pharm. Bd. X. S. 316) ebenfalls mit der Behauptung der Unvollkommenheit der Hämatoxylinfärbung nicht einverstanden zu sein scheint, hebt hervor, dass er das Hämatoxylin bei manchen Formen der Schistomyceten sicherer haften sah, als die Anilinfarbstoffe.

Trotz der Brauchbarkeit der Hämatoxylinfärbung halte ich nichtsdestoweniger ebenfalls die von Weigert entdeckte und von Koch ganz besonders empfohlene Anwendung der Anilinfarben für die beste zur Herstellung gefärbter Bakterien. Die Anilinfarben färben schnell, sicher und mit grosser Intensität sowohl die kugelförmigen als stäbchenförmigen Bakterien. Allerdings existiren, wie

auch Koch hervorhebt, in den genannten Beziehungen Unterschiede unter den Anilinfarben; ich selbst habe Methylviolett, Anilinbraun, Eosin, Fuchsin, Jodgrün durchprobt und mit den beiden ersten Präparaten die besten Bilder gefärbter Bakterien bekommen; die anderen Präparate ergaben mir allerdings auch Färbungen, aber weder hinsichtlich der Intensität, noch der Schnelligkeit so gute Resultate, wie die erstgenannten.

Die von Klebs in seiner Arbeit über Endocarditis (Archiv f. exp. Pathol. Bd. IX. S. 78) am Klappengewebe mitgetheilten Beobachtungen, dass gewisse Spaltpilze oder noch richtiger die Spaltpilze in gewissen Zuständen (ob frisch oder älter, bereits Umwandlungsproducte der Organismen) die eine Anilinfarbe (l. c. Methylviolett) aufnehmen, die Aufnahme einer andern (l. c. Anilinbraun) aber ganz verweigern, habe ich bei meinem Material (Blut, Eiter, Macerationswasser verschiedener Gewebe) nicht gemacht. Die Bakterien nahmen stets die verschiedensten Anilinfarben in sich auf; nichtsdestoweniger muss man sich, wie ich es auch gethan habe, auf Grund der Beobachtungen von Klebs zur Regel machen, dasselbe Material stets mit verschiedenen Anilinfarben zu behandeln. Negative Resultate in Bezug auf Bakterien, die man in der ersten Zeit erhält, würden keinen besonderen Werth zu beanspruchen haben, denn die Anilinmethode muss erst eingeübt werden.

Diese Anilinfärbung nun in Verbindung mit der Abbe'schen Beleuchtung ist also gegenüber den bisherigen Methoden ganz besonders zur Erkennung der mikroskopischen Organismen von Koch empfohlen.

Was das Abbe'sche Beleuchtungsprinzip anbetrifft, so wird sich jeder bald von der Vortrefflichkeit dieser von Koch zuerst für die Sichtbarmachung kleinster gefärbter Partikelchen angewandten Methode überzeugen. Hinsichtlich des Beleuchtungsapparates ist zu bemerken, dass ausser den Zeiss'schen eigens dafür construirten Stativen nur die grossen englischen Stative die Anbringung des Abbe'schen Condensors verhältnissmässig leicht gestatten; an die jetzt gebräuchlichen Hartnack'schen Stative ist der Abbe'sche Beleuchtungsapparat nicht anzubringen. Ich habe daher mit Hartnack vielfach conferirt und es ist schliesslich nach Abbe'schen Principien eine combinirte Beleuchtungslinse construiert worden, die den für uns wesentlichsten Zweck des Abbe'schen Apparats

ebenfalls vollkommen erreicht, nemlich das Structurbild der ungefärbten Theile des Objects zu beseitigen, im Licht zu ertränken, und somit die Erkennung kleinster gefärbter Körper zu ermöglichen. Ich kann diese neu construirte und ohne Schwierigkeit anzubringende Beleuchtungslinse den Besitzern Hartnack'scher Mikroskope für vorliegenden Zweck empfehlen.

Der Prüfstein der Leistungsfähigkeit der Anilinmethode in Verbindung mit der Abbe'schen Beleuchtung speciell für die Beantwortung der Bakterienfrage musste nun der sein, ob nach der neuen Methode nur die mikroskopischen Organismen oder höchstens ausserdem noch solche Gewebstheile gefärbt werden, die sich leicht von den in Rede stehenden mikroskopischen Organismen unterscheiden lassen, oder ob bei Anwendung dieser Methode auch noch andere gefärbte Körper im Object erscheinen, deren Unterscheidung von mikroskopischen Organismen äusserst schwierig oder ganz unmöglich ist.

Beim Durchlesen der lehrreichen Arbeit von Koch wird diese fundamentale Frage nicht in ganz gleichmässiger Weise beantwortet. Nach der ersten Angabe (l. c. S. 31) sollen in den mit Anilin behandelten Präparaten „nur die Kerne der Zellen und die Bakterien“ gefärbt erscheinen; nach einer späteren Angabe (S. 36) ist jedoch „fast“ weiter nichts im Präparat gefärbt, als Kerne der Bakterien; es giebt mithin auch noch andere gefärbte Körper in den Anilinpräparaten, deren Unterscheidung von den Bakterien nach Koch jedoch keine Schwierigkeit haben soll. „Durch die gleichmässige Form sind die Bakterien von anderen etwa mitgefärbten körnigen Massen, z. B. zerfallenden Zellkernen sofort mit Sicherheit zu unterscheiden“ (l. c. S. 36). — Schliesslich giebt Koch noch eine gewisse Modification des Verfahrens an, die jede Verwechselung der Bakterien mit thierischen Gewebstheilen ausschliessen soll. Die Modification besteht darin, dass nach der Anilinfärbung die Schnitte anstatt mit Essigsäure mit einer schwachen Lösung von kohlen-saurem Kali behandelt werden; „dann verlieren auch die Kerne und Plasmazellen, überhaupt alles thierische Gewebe den Farbstoff wieder und die Bakterien bleiben ganz allein gefärbt“ (s. l. c. S. 39).

Es ist also nach den vorstehenden Angaben von Koch die Erkennung der Organismen nach der genannten Untersuchungsmethode

in allen Fällen möglich und besonders das letztere Verfahren (Anwendung von kohlensaurem Kali) würde die oft vorhandene Schwierigkeit der Diagnose eines „mikroskopischen Organismus“ auf Null zu reduciren im Stande sein.

Dem gegenüber ist zunächst hinsichtlich der letzten Methode auf die von Klebs gemachte Angabe zu verweisen, dass es ganz unzweifelhafte und zwar nicht abgestorbene Micrococcen giebt, welche die Anilinfarben nicht fixiren und sich ebenso rasch in kohlensaurem Kali entfärben, wie die übrigen Gewebe (s. Archiv f. exp. Path. Bd. X. S. 315).

Ich habe nun die vorher gestellte Frage, ob auch noch andere Körper als Bakterien durch Anilinfarbstoffe gefärbt werden, zunächst für Blut geprüft.

Dem Enthusiasmus gegenüber, dem ich vielfach hier nach Bekanntwerden der neuen Methode im persönlichen Verkehr begegnet bin, dass jetzt jeder Zweifel an der Diagnose auf „Pilz“ gehoben sei und der vielfach gehörten Annahme gegenüber, jetzt jedes runde und gleichmässige Körnchen, das Anilinfarbstoffe annimmt, für einen Micrococcus zu stempeln, muss ich nun auf Grund der gemachten Untersuchungen vorweg hervorheben, dass es Körnchen und Kugeln in den mit Anilinfarbstoffen behandelten Blutpräparaten giebt, die in Bezug auf Färbung gleichmässige Gestalt und Grösse den Einzelindividuen von Micrococcen vollkommen gleichen, und die doch keine Microorganismen sind. Ich halte es diesen vielfach gehörten Anschauungen gegenüber für einen verhängnissvollen Irrthum aus den Indicien „Färbung und gleichmässige Form“ die Diagnose auf Micrococcus für gesichert zu halten. Die Frage, mit der wir uns nun schon seit Jahren abquälen, bei einzelnen Körnchen oder bei in lockeren Haufen liegenden Körnchen zu bestimmen, ob es sich um Micrococcen oder um Körnchen anderer Natur handelt, wird, meiner Erfahrung nach, auch durch die vorstehende Methode nicht gelöst. Und doch ist diese Frage von der grössten Wichtigkeit, wie auch aus den Erörterungen von Koch hervorgeht, wonach das neue Verfahren grade vorwiegend den Zweck hat, Einzelindividuen und zwar solche der kleinsten Art kenntlich zu machen und durch Erkennung dieser die wegen vollkommen negativer Befunde oder wegen des Nachweises einer zu geringen An-

zahl von Organismen bisher zweifelhaften Ergebnisse hinsichtlich der Parasiten der accidentellen Wundkrankheiten zu beseitigen.

Man muss also, meiner Erfahrung an Blutpräparaten nach, schliesslich auch nach der neuen Methode, wie nach den alten, zur Sicherung der Diagnose auf „Pilz“ Elemente verlangen, die sich ohne Weiteres morphologisch durch besondere andersartige Gestalt (deutliche Kettenform, dichte Zoogloeaform, zweifellose Stäbchen oder Stäbchenhaufen) als Organismen documentiren; isolirte, im Gewebe zerstreute Körnchen und Kugeln, sowie lockere Körnchenaggregate, wenn dieselben auch noch so deutlich die Anilinfärbung angenommen haben, und wenn sie auch noch so gleichmässig an Gestalt und Grösse erscheinen, sind auch nach der neuen Methode, wie nach der alten, als unsichere Befunde ausserhalb der Discussion zu lassen. Das grosse Verdienst Koch's besteht darin, die auch nach den alten Methoden, aber weniger leicht erkennbaren, oft übersehenen Organismen, jetzt leichter im Gewebe aufzufinden.

I. Beobachtungen am normalen Blut.

Dass es Körnchen und Kugeln in den mit Anilinfarbstoffen behandelten Blutpräparaten giebt, die, mit dem Abbe'schen Beleuchtungsapparat untersucht, in Bezug auf Färbung, gleichmässige Gestalt und Grösse den Einzelindividuen von Micrococcen vollkommen gleichen, und die doch keine Microorganismen sind, ergaben mir die Blutuntersuchungen normalen Blutes, das den oben mitgetheilten Versuchen zu Folge als Organismenfrei zu betrachten ist.

Auf derartige ganz gesunden Menschen oder eben getödteten Thieren unter allen Cautelen entnommene Blutproben beziehen sich die zunächst folgenden Mittheilungen, die aus Beobachtungen, welche nach Hunderten zählen, das Resultat angeben von dem, was im normalen Blute vorkommen kann, wenn es sich auch nicht in jedem einzelnen Blutpräparate vorfindet.

Die Blutpräparate wurden nach der von Koch angegebenen Eintrocknungsmethode behandelt, deren ausgezeichnete Leistungsfähigkeit zur Conservirung von Bakterien Jeder anerkennen wird; die Präparate wurden alsdann mit Methylviolett oder Anilinbraun gefärbt, sämmtlich mit Zeiss F oder Immersion J oder mit Hartnack

Immersion 10 nebst Abbe'schem Apparat untersucht. Das Blut wurde meist durch kleine Incisionen, nicht durch Punction gewonnen.

a) Bei diesen Blutuntersuchungen verdienten zunächst die farblosen Blutkörperchen, die bekanntlich als Träger von Organismen angesprochen werden, eine besondere Berücksichtigung. Das Protoplasma der farblosen Elemente erscheint nach Einwirkung von Methylviolett oder Anilinbraun in toto mattblau oder mattbraun gegenüber den dunkelblau oder rothbraun gefärbten Kernen, in vielen Fällen gleichartig, in anderen äusserst fein getüpfelt. Die Zellen haben jedoch nicht immer dieses Aussehen; in manchen Zellen ganz normalen Blutes erkennt man bei genauester Einstellung sehr wohl Farbenmüancen des Protoplasma, die darin ihren Grund haben, dass sich grössere, kugelfunde Körnchen in dem Protoplasma vorfinden, die mehr Farbstoff auf sich geladen haben. Diese kreisrunden Körnchen treten in dem gleichmässig mattgefärbten Protoplasma als dunklerblau oder dunklerbraun gefärbte Punkte hervor und können feinsten Formen gefärbter Monococcen durchaus ähnlich sehen, eine Aehnlichkeit, die noch mehr hervortritt, besonders wenn man länger gelegene zweifellose Micrococcenpräparate, in denen die feinsten gefärbten Micrococcen etwas nachzublassen pflegen, damit vergleicht.

Ausser diesen gefärbten kleinsten intracellulären Pseudococcen, die wohl zweifellos als Eiweissmolecüle anzusprechen sind, habe ich nun noch um das 3—4fache grössere Körper von regelmässig runder oder ovaler Gestalt im Protoplasma der farblosen Zellen gesehen, die die volle Kernfärbung an sich tragen und in Bezug auf Aussehen, Grösse und Färbung vollkommen identisch sind mit analogen Körperchen, die in den Kernen selbst liegen. Diese nach dem angewandten Farbstoff rothbraun oder dunkelblau gefärbten Kugeln sind von den einzelnen Gliedern ausgeprägtester Micrococcenketten absolut nicht unterscheidbar; sie finden sich sowohl in Blutpräparaten ganz normaler Menschen, wie eben getödteter Kaninchen und Hunde, und ich glaube, dass diese Kugeln im Zellprotoplasma wegen der erwähnten Identität der Färbung mit den intranucleären Körperchen, als Nucleinkörnchen aufzufassen sind, wobei dahin gestellt bleibt, ob dieselben primär im Protoplasma gelegen, oder erst aus dem Kern in's Protoplasma ge-

langt sind. Für die letztere Annahme könnte man die Beobachtung verwerthen, die ich mehrfach gemacht habe, dass Lücken in der Kernmembran vorhanden waren, aus denen die Nucleinkörnchen austreten konnten, und einmal habe ich gerade in einem solchen Membrandefect eine rothbraune Kugel der beschriebenen Art angetroffen. Bekanntlich werden ja neuerdings auch in anderer Beziehung Verbindungen zwischen dem Innern des Kernes und dem Zellplasma durch die Kernmembran hindurch angenommen (Zusammenhänge der intranucleären Netzwerke durch die Kernmembran hindurch mit Structures im Plasma).

Wie dem aber auch sei — für unsere Frage ist das Wichtigste, dass Körperchen von Monococcen-Gestalt — und Färbung in den farblosen Blutkörperchen ganz normalen Blutes vorkommen können, die zweifellos keine Organismen sind. Aus diesem Grunde muss man alle die Angaben, in denen bei infectiösen Wundkrankheiten von nichts anderem, als körnigem Aussehen der farblosen Elemente die Rede ist und dieses Aussehen durch Aufnahme von Micrococcen erklärt wird, als nicht beweisend eliminiren.

Will man die farblosen Blutkörperchen als Coccenträger ansprechen, so muss man nach Kettenformen innerhalb derselben suchen und das ist mir bisher auch nach der neuen Methode nicht gelungen; dass damit die Möglichkeit dieser Leistung der farblosen Blutkörperchen nicht in Abrede gestellt wird, ist selbstverständlich. Für andere Formen, nemlich Stäbchen, werde ich unten selbst einige Fälle von Aufnahme derselben durch die farblosen Blutkörperchen erwähnen. — Die gemachte Auseinandersetzung hat nur den Zweck, auf die von verschiedenen Seiten so wenig berücksichtigten Fehlerquellen hinsichtlich der Kugelformen in farblosen Blutkörperchen hinzuweisen.

b) Ausser den gefärbten Monococcenähnlichen Körperchen innerhalb der farblosen Elemente des Blutes habe ich auch gefärbte Pseudococcen im Bereich der rothen Blutkörperchen angetroffen. — So wurde von einem ganz gesunden Manne am 24. April 1879 nach vorhergehender sorgfältigster Reinigung der Haut mit Carbolsäure Blut entnommen, das auf dem Objectglas in dünner Schicht eingetrocknet und mit der gewöhnlich angewandten völlig klaren Methylviolettlösung (80 Tropfen einer

concentrirten spirituösen Methylviolettlösung auf 60 Gramm Aq. dest.) gefärbt wird. In diesem Blute zeigten sich nun bei der Untersuchung am Rande von ganz blassblau gefärbten Scheiben der rothen Blutkörperchen eine ziemliche Anzahl dunkelblau gefärbter Körperchen der kleinsten Art und zwar durchweg von gleicher Grösse.

Diese gefärbten Kügelchen sitzen besonders am Rande kleinerer Blutscheiben, denn die rothen Blutkörperchen sind in den gewonnenen eingetrockneten Präparaten nicht sämmtlich von gleicher Grösse; die betreffenden Kügelchen treten theils isolirt auf, direct in der Begrenzungscontour der rothen Blutkörperchen, theils finden sie sich auch zu kleineren lockeren Häufchen vereint ausserhalb der Blutscheiben vor, aber immer in unmittelbarer Nachbarschaft derselben. — Die Bilder, die wir erhalten hatten, erinnerten mich und andere, denen ich die Präparate damals zeigte, lebhaft an die Abbildung von Koch (Tafel 5 Fig. 9), wo in einem kleinen Gefäss aus der Nierenrinde eines pyämischen Kaninchens Micrococcenablagerungen abgebildet werden und zwar erinnerten sie auffallend an die Stelle der Abbildung, wo kleinere Gruppen von Micrococcen die Blutkörperchen umspinnen (s. b. der Fig.). Nach dem übrigen Theil der Koch'schen Abbildung, den dichten Haufen von Micrococcen, die sich gleichzeitig in diesem Nierengefäss vorfinden, ist auch bei den genannten kleineren Gruppen nicht an der Organismen-Natur in dem Koch'schen Falle zu zweifeln; in unserem Falle aber, wo wir identische Körnchenformen die rothen Blutkörperchen umspinnen sehen, ist an Micrococcen nicht zu denken, da das Blut, wie ich wiederhole, von einem absolut gesunden Manne unter allen Cautelen gewonnen war, und solches Blut aus obigen Gründen als Organismenfrei zu betrachten ist. — Ich muss vielmehr diese gefärbten runden und gleichmässig grossen Körnchen am Rande der rothen Blutkörperchen, die so lebhaft der Färbung und dem Aussehen nach an Monococcen erinnerten, in meinem eben mitgetheilten Falle zum Theil wenigstens für gefärbte Eiweisskörnchen halten und zwar auf Grund folgender Controlversuche.

Nach Weyl (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. I. 1877) und Anderen löst 10procentige Kochsalzlösung alle im lebenden normalen Organismus vorkommende Eiweisssubstanzen auf. Auf diese

Angaben hin wurde von dem obigen Individuum gewonnenes Blut, unmittelbar nach der Entnahme, wiederholt mit einer Kochsalzlösung von dem genannten Procentgehalt vorsichtig auf dem Objectglas ausgewaschen, alsdann erst eingetrocknet und schliesslich ganz in derselben Weise mit Methylviolettlösung gefärbt, wie in der ersten, nicht mit Kochsalz behandelten Reihe von Blutproben. Es finden sich nun in verschiedenen Kochsalzpräparaten gar keine blaugefärbte runde Kügelchen am Rande der rothen Blutkörperchen mehr vor, in anderen Kochsalzpräparaten jedenfalls ein viel geringeres körniges Material, als in den nicht ausgewaschenen Präparaten. Diese Thatsache, d. h. der auffallend geringe Befund an blaugefärbten Molecülen in solchen Kochsalzpräparaten hat meiner Meinung nach eben darin seine Erklärung, dass zum Mindesten ein Theil von dem Eiweiss durch die Behandlung des eben entleerten Blutes mit der 10procentigen Kochsalzlösung entfernt wird, und darauf hin habe ich in der ersten Reihe von Blutproben, in welcher der Gehalt an gefärbten Partikeln ein auffallend viel grösserer war, einen Theil dieser runden dunkelblau gefärbten Körperchen am Rande der rothen Blutkörper für gefärbte Eiweisskörnchen angesprochen.

Hinzufügen muss ich jedoch hier noch, dass Jemand bei den hier in Rede stehenden kleinen gefärbten Körperchen auch an gefärbte Fettmolecüle denken könnte, denn Fett kommt ja im normalen Blut ebenfalls vor. Diese Auffassung wäre jedoch unrichtig. Die in Rede stehenden Körperchen können deshalb keine gefärbten Fettkörnchen gewesen sein, weil zweifellose Fettkügelchen mit Anilinfarbstoffen in der von mir gebrauchten Concentration behandelt, ganz auffällig schwächer gefärbt erscheinen, als die dunkelblauen Körnchen, von denen hier die Rede ist. Ich habe mich mit diesem charakteristischen Unterschied in der Färbungsintensität vielfach beschäftigt und denselben wiederholt an zweifellosen Fettpräparaten constatirt. Ich liess z. B. künstliche Oel-emulsionen mit Gummi arabicum in derselben Weise wie Blut eintrocknen und behandelte diese Fettpräparate mit derselben Methylviolettlösung. Die mikroskopische Untersuchung zeigte die Fettkügelchen in diesen Präparaten von den grössten bis zu den kleinsten zwar bläulich gefärbt, ein Vergleich liess aber die hervorgehobene Färbungsdifferenz zwischen diesen Fettkügelchen und den

Kügelchen in den Blutpräparaten zweifellos erkennen. Andererseits geht aber aus diesen Oelemulsionspräparaten, worauf ich hier aufmerksam machen möchte, doch so viel hervor, dass Fett gegenüber den Anilinfarbstoffen sich nicht vollkommen indifferent verhält, wie man dieses hier und da zu hören bekommt. Auch Brandt (Verhandl. der physiol. Gesellschaft zu Berlin. 1878. No. 4 u. 5) färbte jüngst Fett mit Anilinbraun und zwar in lebenden Protozoen, wobei in diesen lebenden Objecten sich sogar das auffallende Resultat zeigte, dass das Fett nur allein gefärbt wird, während die Eiweiss- und Nuclein-Substanzen ungefärbt bleiben.

c. Wir haben bisher bei den Blutpräparaten nur von Monococcen-ähnlichen Gebilden gesprochen, die sich im Bereiche der Blutzellen vorfinden, und zwar theils intracellulär, theils in unmittelbarer Nachbarschaft derselben. Hiermit ist jedoch ihr Vorkommen nicht erschöpft; dieselben durch Anilin färbbaren regelmässigen Körnchen und Kugeln kommen auch ausserhalb des Bereiches der farblosen und rothen Blutkörperchen, frei in den Präparaten, vor.

Ich habe mehrfach bei ganz normalem Menschen-, Kaninchen- und Hunde-Blut sowohl die grössern in dem Protoplasma der farblosen Elemente (s. ob.) beschriebenen runden und ovalen Gebilde, als die feinsten Körnchenformen der farblosen und rothen Blutkörperchen (s. ob.) auch ausserhalb des Zellbereiches als braunroth oder dunkelblau gefärbte Kügelchen angetroffen; man findet auch in demselben Präparat sowohl das intracelluläre wie extracelluläre Vorkommen der beschriebenen Pseudococcen gleichzeitig nebeneinander. Ob diese gefärbten Körperchen ausserhalb der Zellen präexistiren oder auch unter normalen Verhältnissen erst durch Zerfall von Zellen frei geworden sind, muss dahin gestellt bleiben; dass aber unter pathologischen Verhältnissen, namentlich bei infectiösen fieberhaften Zuständen, ein reichlicher Zerfall von Zellen stattfindet, unterliegt wohl keinem Zweifel.

Am Schluss dieser Auseinandersetzung hebe ich also noch einmal hervor, dass Körnchen und Kugeln, sowohl intracellulär wie extracellulär in den mit Anilin behandelten Blutpräparaten normalen Blutes vorkommen können, die mit dem Abbe'schen Apparat untersucht in Bezug auf Färbung, Grösse und gleichmässige Gestalt den Einzelindividuen von Micrococccen vollkommen

gleichen und die doch keine Microorganismen sind, und dass diese mit Anilin gefärbten Gebilde mit grösster Wahrscheinlichkeit aus Nuclein- und Eiweiss-Substanzen bestehen. Dieses Resultat hat sich aus der Untersuchung vieler hunderte von Blutpräparaten normalen Blutes ergeben; ich bemerke jedoch noch einmal, dass man weder in allen Blutpräparaten die genannten Kugeln und Körnchen antrifft, noch dass man dieselben für gewöhnlich in sehr grosser Menge vorzufinden pflegt. Die mitgetheilten Untersuchungen zeigen nur das, was man vorfinden kann im normalen Blut und was man bei Anwendung dieser Methode wissen muss, um unter pathologischen Verhältnissen nicht falsche Schlüsse auf Microorganismen im Blute zu ziehen.

d. Ich muss nun aber hier noch eine zweite Reihe von Pseudococcen in den Blutpräparaten erwähnen, welche in das grosse Gebiet der körnigen Niederschläge gehören, die zu Verwechslungen mit Micrococccen leicht Anlass geben können.

Die besten Pilzbeobachter geben zu, dass die moleculären Niederschläge der verschiedensten organischen und anorganischen Substanzen (kohlsaurer Kalk, oxalsaurer Kalk, Inulin, Kautschuk, Harz, Gummigutt, chinesische Tusche, Fett und Eiweissstoffe s. Cohn S. 149) oft eine so frappante Aehnlichkeit mit Kugelbakterien besitzen, dass nur die peinlichste Untersuchung vor Irrthümern zu schützen im Stande ist.

In diese Fehlerquelle gehören nun, meiner Erfahrung nach, ganz besonders auch die Anilinfarbstoffe, gerade bei ihrer Anwendung auf Blut, und ich möchte bei der Wichtigkeit dieser Fehlerquelle und weil ich aus persönlichem Verkehr positiv weiss, dass niedergeschlagene Farbstoffkörnchen für Micrococccen erklärt worden sind, hier etwas ausführlicher verweilen. — Setzt man nemlich eine völlig klare, mikroskopisch mit negativem Resultat auf ausgeschiedene Farbstoffkörnchen untersuchte Methylviolettlösung zu eingetrockneten Blutpräparaten ganz normalen Blutes hinzu, so sieht man nach einigen Minuten zunächst eine geringe Umänderung der Färbung eintreten, indem aus der dunkel violettblauen eine etwas hellerblaue Färbung der zugesetzten Methylviolettlösung entsteht. Kurze Zeit darauf beobachtet man nun, bereits für das blosse Auge sichtbar, einen feinkörnigen oder wolkigen Niederschlag auf dem Deckglas, und zwar mit Rücksicht auf die hier in Betracht

kommenden kleinen Verhältnisse, in ziemlicher Quantität. Untersucht man diesen Niederschlag mikroskopisch, so findet man, dass derselbe aus dunkelblau gefärbten Körnchen besteht, und zwar treten die Körnchen theils isolirt auf, theils in lockeren Haufen, deren einzelne Körnchen ebenfalls in einer hellerblauen Grundmasse eingebettet sind. Diese ausgeschiedenen Farbstoffkörnchen können nun bisweilen eine so gleichmässige Grösse und eine so gleichmässig runde Gestalt annehmen, dass sie in den eben erwähnten Formen ihres Auftretens mit gefärbten Monococcen und mit lockeren Micrococcenhaufen sehr leicht verwechselt werden können. Ich habe wiederholt hier derartige Farbstoffausscheidungen demonstirt und die frappante Aehnlichkeit mit gefärbten Micrococcenbildern bestätigen hören.

Nach vielen Proben ergab sich schliesslich, dass in den betreffenden Fällen für die Einzelkörnchen des ausgeschiedenen Farbstoffes ein sicheres Unterscheidungsmerkmal von gefärbten Monococcen überhaupt nicht existirt, dass ebenso die lockern Pseudococcenhaufen der Farbstoffkörnchen gefärbten lockern Micrococccenanhäufungen völlig gleich sein können, dass hingegen hinsichtlich der dichten Zoogloeahaufen gefärbter Kugelbakterien keine Verwechselungen vorkommen, da Analoga aus Farbstoffkörnchen nicht zur Beobachtung gelangt sind, und dass man schliesslich hinsichtlich der Ketten auch vor Verwechselungen sicher ist, da wohl charakterisirte mit regelmässigen Abständen der einzelnen Glieder versehene Ketten aus Farbstoffkörnchen ebenfalls nicht vorgekommen sind; die kettenartigen Gebilde, die aus Farbstoffkörnchen bestanden und zur Beobachtung gelangten, zeigten ganz unregelmässige Abstände der zu 3—4 durch einen verbindenden Faden aneinanderhängenden Farbstoffkörnchen.

Auf die vorstehenden Punkte, die im concreten Falle ziemlich schwierig festzustellen sein können, wird man also bei der Diagnose „ob Pilz oder Farbstoffkörnchen“ zu achten haben.

Diese Ausscheidung von Farbstoffkörnchen, die also bei weniger Uebung so leicht zu Verwechselung mit Micrococcen führen kann, ist eine um so unangenehmere Fehlerquelle, als wir dieselbe bei Blutuntersuchungen auch mit der grössten Vorsicht gar nicht zu vermeiden im Stande sind, da es sich dabei, wie sich herausgestellt, um einen chemischen Vorgang handelt. Auf diesen

chemischen Vorgang nach Einwirkung von Anilinfarbstoffen auf Blut ist bisher nicht aufmerksam gemacht worden, und da auch andere Gewebe als Blut daraufhin untersucht zu werden verdienen, um Fehlerquellen zu vermeiden, möchte ich hier mit einigen Worten auf die bezüglichen Versuche, die ich zur Erklärung der die Sache complicirenden Farbstoffausscheidungen angestellt habe, eingehen.

Die Anilinfarbstoffe sind bekanntlich Salze und zwar die gewöhnlich im Handel vorkommenden und von uns zum Färben angewandten, meist salzsaure, oder essigsaure Salze; so ist Methylviolett salzsaures Trimethylrosanilin, Anilinbraun salzsaures Triphenylrosanilin, Anilinroth oder Fuchsin gewöhnlich salzsaures, essigsaures oder schwefelsaures Rosanilin, u. s. w. Nimmt man nun z. B. eine völlig klare Methylviolettlösung, setzt zu derselben etwas Ammoniac. caust. hinzu, so tritt zunächst, wie auch bei Zusatz der Methylviolettlösung zu Blut, nur in ersterem Falle noch viel deutlicher, eine Umänderung der Färbung ein; aus der violettblauen Lösung bildet sich eine wasserblaue; nach einiger Zeit wird diese schmutzig trübe und man sieht, ganz so wie auf dem Deckglas mit eingetrocknetem Blut, einen äusserst feinen Niederschlag entstehen. Dieser Niederschlag kann mikroskopisch, wie ich wiederholt gesehen haben, aus ganz runden, gleichmässig grossen Körnchen bestehen, die in Einzelkörnchen, Kettenformen mit ungleichen Abständen und lockeren Haufen, also in allen den Anordnungen auftreten, wie man sie in den Niederschlägen auf den Blutpräparaten auch zu sehen Gelegenheit hatte. Ein Theil dieser ausgeschiedenen Körnchen erscheint mikroskopisch dunklerblau, ein anderer bereits hellerblau, oder, wo das Ammoniak bereits längere Zeit, besonders beim Erwärmen, eingewirkt hatte, gar nicht mehr gefärbt. Diese Ausscheidung eines körnigen Niederschlages aus der klaren Methylviolettlösung nach Zusatz von Ammoniak kommt nun dadurch zu Stande, dass das Ammoniak sich mit der Salzsäure des Methylvioletts zu Salmiak verbindet und die Farbstoffbase, das Trimethylrosanilin, in Gestalt jener feinsten beschriebenen Körnchen ausfällt. Als Beweis, dass diese Körnchen in der That ausgefällte Farbstoffbase sind, dient der Zusatz von einer Spur Essigsäure oder Salzsäure; die Körnchen verschwinden alsdann wieder, auch mikroskopisch; die trübe wasserblaue Farbe geht in die klare violettblaue ursprüngliche Lösung wieder

zurück und zwar kommt dies dadurch zu Stande, dass die Farbstoffbase sich mit der zugesetzten Säure wieder zu dem betreffenden löslichen Salz verbindet.

Bei unseren Blutpräparaten bringt nun dieselbe Ausfällung, die hier das Ammoniak macht, das Blut hervor (wenn auch nicht in so hohem Grade und bis zur Entfärbung) und zwar geschieht diese Ausfällung nach den Versuchen, die ich darüber angestellt habe, durch das Alkali des Blutes.

Das Blut reagirt bekanntlich alkalisch vorwiegend durch den Gehalt an kohlensaurem Natron, in geringerem Grade vermöge des Gehaltes an phosphorsaurem Natron.

Angaben über den Gehalt des Blutes an diesen Salzen liegen vor von Zuntz, Lassar und Hoppe-Seyler. Nach den Bestimmungen von Zuntz (*Centralbl. f. d. medic. Wissensch.* 1867 No. 51), welcher die Alcalescenz des Blutes durch Titriren mit Phosphorsäure feststellte, schwankte der Gehalt von Hundeblood an kohlensaurem Natron unmittelbar nach der Entleerung des Blutes aus der Arterie von 1,35—2,90 pro Mille; beim Aufbewahren bei Körpertemperatur, bis zu einer halben Stunde, nahm die Alcalescenz des Blutes ab und zwar zwischen 0,95 — 1,57 pro Mille; — für Schweineblut fand Zuntz unmittelbar nach der Entleerung kohlensaures Natron 3,30, — digerirt 1,70 pro Mille. Nach Lassar (*Pflüger's Arch.* Bd. 9 S. 44) berechnet sich für Kaninchen im Mittel aus den Versuchen an 20 Thieren der Gehalt an kohlensaurem Natron auf 2,66 pro Mille ebenfalls nach der Titrirungsmethode; bei Katzen und Hunden ist derselbe nicht viel geringer. Für den Menschen liegen, soweit mir bekannt, Bestimmungen nach der Titrirungsmethode nicht vor; Hoppe-Seyler (*Phys. Chemie* S. 438) führt eine Aschenanalyse von Blutserum in kleiner Quantität von einem Falle von Chylurie an; danach beträgt der Gehalt an kohlensaurem Natron 0,21 pro Mille, an phosphorsaurem Natron 0,15 pro Mille; die höher sich belaufenden Angaben über andere Thierarten sind l. c. nachzulesen.

Nach allen diesen Angaben wird man also nicht fehlgehen, den Gehalt an kohlensaurem Natron im Blut durchschnittlich 1 pro Mille anzunehmen.

Ich habe nun, von der obigen Voraussetzung ausgehend, dass das Alkali des Blutes die so leicht zu Verwechselungen führende

Ausfällung der Farbstoffbase bei Anwendung von Anilinfarben auf Blut bewirke, reine Lösungen von kohlensaurem Natron 1 pro Mille (also in demselben Verhältniss, wie das kohlen-saure Natron auch im Blut vorkommt), auf Anilinfarbstoffe einwirken lassen. Bei diesen Versuchen stellte sich in der That heraus, dass, wenn man z. B. eine Lösung von Anilinbraun in derselben Concentration, wie dieselbe gewöhnlich zum Färben der Blutpräparate angewandt worden war, mit kohlen-saurem Natron 1 pro Mille behandelt, im Laufe weniger Minuten die vorher völlig klare Lösung sich trübt und in reichlichster Menge eine Ausscheidung feinsten Körnchen erfolgt; der Niederschlag besteht mikroskopisch aus dunkelrothbraunen Körnchen, die oft von der gleichmässigsten Grösse sind, einzeln oder in lockeren Haufen liegen, in letzterem Falle in einer hellerbraunen Zwischenmasse eingebettet, und in diesen Gestalten kleinsten Micrococcen durchaus ähnlich sehen können.

Dieselbe Ausfällung der Farbstoffbase in Gestalt feinsten Körnchen erfolgt etwas langsamer bei Behandlung von Methylviolett-lösung mit kohlen-saurem Natron 1 pro Mille.

Dass es sich aber in der That um ausgeschiedene Farbstoffbase auch bei den Versuchen mit kohlen-saurem Natron handelt, zeigt hier, wie bei den obigen Ammoniakproben, der Zusatz von einer Spur Essigsäure; die Farbstoffkörnchen lösen sich alsdann vollkommen auf, auch mikroskopisch sind keine mehr sichtbar und es entsteht die frühere violettblaue resp. rothbraune klare Lösung wieder. Salzsäure verhält sich beinahe ebenso, doch würde es zu weit führen, die Abweichungen hier näher auseinander zu setzen.

Hinzufügen möchte ich schliesslich noch, dass einige Versuche mit Mischungen von phosphorsaurem Natron 0,15 + kohlen-saurem Natron 0,21 pro Mille, also mit noch schwächern alkalischen Lösungen, die denen ähnlich sind, wie sie Hoppe-Seyler allerdings nur von einer Analyse des Menschenblutes gewonnen hat, im Wesentlichen hinsichtlich der körnigen Farbstoffausscheidungen dasselbe Resultat ergaben, wie die Lösungen von kohlen-saurem Natron 1 pro Mille.

Ich glaubte die vorstehenden Versuche deshalb etwas ausführlicher mittheilen zu müssen, weil sie einmal beweisen, dass ausgeschiedene Farbstoffkörnchen (Farbstoffbase) der Anilinfarbstoffe hinsicht-

lich Gestalt, Grösse und gewisser Anordnungen sehr leicht mit Kugelbakterien verwechselt werden können, und weil sie zweitens zeigen, dass das Gewebe (Blut) selbst, das wir der Untersuchung auf etwa vorhandene Kugelbakterien unterziehen, vermöge seiner Alcalescenz die Verantwortlichkeit, wenn ich mich so ausdrücken darf, für jene Fehlerquelle trägt.

Es ist nun aber sehr wahrscheinlich, obwohl, wie bereits erwähnt, noch nähere Untersuchungen erforderlich sind, dass auch in anderen Geweben, als im Blut, derartige Ausscheidungen von Farbstoffbase erfolgen, denn auch die anderen Gewebe des Körpers reagiren frisch und unmittelbar nach dem Tode alkalisch, mit Ausnahme des Nervensystems, über das die Angaben hinsichtlich der Reaction schwankend sind. Diese alkalische Reaction der Gewebe nimmt bekanntlich erst allmählich nach dem Tode ab und geht in saure Reaction über; je besser man die Organe conservirt (Eis), um so länger bleiben sie alkalisch, und um so länger werden sie mit Wahrscheinlichkeit demgemäss Ausfällungen der zu Verwechselungen veranlassenden Farbstoffbase verursachen.

Diese Ausscheidung der Farbstoffbase, über die wir soeben berichtet und die so leicht zu irrthümlicher Annahme von Kugelbakterien führen kann, ist nun wohl zu unterscheiden von den durch Verdunsten der Flüssigkeit ausgeschiedenen oder überhaupt nicht zur Lösung gekommenen Farbstoffpartikelchen des Methylvioletts oder des Anilinbrauns selbst. Die ungelösten Farbstoffpartikelchen des Salzes selbst, um die es sich in letzterem Falle handelt, sind allerdings vielfach von unregelmässiger, eckiger Gestalt und ungleicher Grösse und geben so zu Irrthümern keinen Anlass, allein darunter können sich auch, wie ich wiederholt gesehen, ganz regelmässige kleinste runde und ovale Pigmentkörnchen, die Einzelindividuen von Micrococcen verzweifelt ähnlich sehen, vorfinden. Ich habe es mir nun stets zur Regel gemacht, jedes Mal vor der Anwendung auf Blut meine Farbstofflösungen zu filtriren und zwar wiederholt durch Doppelfiltra, was, wie ich weiss, nicht allseitig geschieht. Man macht nun hier dieselbe Erfahrung, die ich früher (Ctbltt. 1873 No. 8) mit Bakterien haltigen Flüssigkeiten selbst bereits gemacht hatte, dass ein für das blosse Auge vollkommen klares Filtrat mikroskopisch immer noch nicht körperchenfrei zu sein braucht. Wie dort (l. c.) 12maliges Filtriren

derselben Bakterien haltigen Flüssigkeit durch Filterpapier kein mikroskopisch vollkommen bakterienfreies Filtrat geliefert hatte, so wurden hier bei wiederholtem Filtriren allerdings der ganz überwiegende Theil des ungelösten Farbstoffes und besonders die kantigen, eckigen Farbstoffpartikelchen sämmtlich abfiltrirt, aber gerade von den feinsten runden und so leicht zu Verwechslungen Veranlassung gebenden Pigmentkörnchen fanden sich immer noch vereinzelte im Filtrat vor. So zeigte z. B. eine gekochte Anilinbraunlösung 2,0 : auf Glycerin und Wasser \overline{aa} 25,0, die mehrere Tage lang ruhig gestanden, dann vorsichtig abgegossen und zweimal durch ausgewaschenen Doppelfiltra filtrirt worden war, bei unmittelbar darauf vorgenommener Untersuchung nichtsdestoweniger noch isolirte, runde, braunrothe Körperchen von vollkommenster Identität mit Monococcen; in einer gekochten Lösung von Methylviolett, die dreimal durch Doppelfiltra filtrirt war, zeigten sich ebenfalls vereinzelte runde blaue Körnchen isolirt, auch zu 3—4 bei einander liegend; eine mit Essigsäure angesäuerte Methylviolettlösung in der Anfangs beschriebenen Concentration zweimal filtrirt, zeigte ebenfalls immer noch vereinzelte blaue runde Farbstoffkörnchen.

Dieses Durchschlüpfen der feinsten Farbstoffkörnchen durch Filtra, glaube ich, wird jeder bestätigen, der genau mikroskopisch nachsucht und die hier besprochene Fehlerquelle (Ausscheidung von Farbstoff selbst durch Verdunsten des Wassers) wird noch erhöht durch die Methode der Herstellung der gefärbten Blutpräparate, die, wenn man die Blutpräparate später in Canadabalsam untersucht, vorher vollkommen getrocknet werden.

Wir haben bisher nur von den Fehlerquellen gesprochen, die Veranlassung zur Verwechslung mit Kugelbakterien geben können; es ist jedoch damit die Reihe der Irrthümer, vor denen man sich bei den vorliegenden Untersuchungen zu schützen hat, noch nicht erschöpft, indem auch die Stäbchenformen, als Fehlerquellen in Betracht kommen.

Die Anilinfarbstofflösungen können nemlich selbst „verpilzen“ und ich habe neben Kugelformen auch Stäbchen und Hefezellen auf Methylviolett- und Anilinbraunlösung angetroffen. Durch Anwendung von eben destillirtem Wasser, durch wiederholtes Aufkochen der Farbstofflösung, durch Untersuchung der färbenden Flüssigkeit vor der Anwendung, was jedes Mal in ausgedehntester

Weise geschehen muss, kann man allerdings sich vor diesen Fehlerquellen in jeder irgend wie erheblichen Menge schützen, allein vereinzelte Bakterien, wie dies Koch bereits hervorhebt, können trotz aller Cautelen bei der ersten Darstellung sich in den zum Färben, Auswaschen u. s. w. gebrauchten Flüssigkeiten nichtsdestoweniger einfinden und zu Irrthümern Anlass geben, da diese Formen meiner Erfahrung nach den bei infectiösen Wundkrankheiten vorkommenden Bakterien gleich sein können. Unter solchen Umständen darf man also auf ein einziges oder vereinzelte Stäbchen, die man in pathologischen Fällen bei der Durchsicht vieler Blutpräparate etwa antrifft, keinen besonderen Werth legen.

Vorstehend sind also an normalem mit Anilinfarbstoffen gefärbtem und mit dem Abbe'schen Beleuchtungsapparat untersuchtem Blut die Fälle erörtert, die zu irrthümlichen Schlüssen auf Microorganismen bei Untersuchung pathologischer Fälle Veranlassung geben können. Die hier mitgetheilten Fehlerquellen habe ich nicht gesucht, sondern dieselben haben sich mir aufgedrängt, wie wohl ich seit mehr als 8 Jahren viele Tausende von mikroskopischen Organismen der verschiedensten Formen gesehen habe. Ich brauche nicht hervorzuheben, dass ich weit davon entfernt bin, das vorstehende „Cavete“ den bekannten ausgezeichneten Forschern in der Pilzfrage vorzuhalten; ich sah mich aber zu dieser Auseinandersetzung veranlasst denen gegenüber, die eben anfangen, sich mit der Pilzfrage zu beschäftigen und die, wie ich dies erst jüngst noch oft genug in Discussionen und in persönlichem Verkehr vielfach gehört habe, in jedem einzelnen Körnchen, das „so eigenthümlich tanzt“ oder das Licht „so stark bricht“ oder das sich mit Anilinfarbstoffen färbt, sofort einen Micrococcus zu entdecken vermögen.

Besonders muss ich vor dem neuerdings wieder mehrfach gemachten Versuch warnen, aus den Bewegungserscheinungen solcher runden oder ovalen Einzelkörnchen oder Doppelkörnchen den Schluss auf die parasitäre Natur derselben ziehen zu wollen. Seit langer Zeit habe ich mich davon überzeugt, dass Fettkörnchen, Eiweisskörnchen, Zerfallskörperchen der verschiedensten Art genau dieselben Bewegungen machen können, wie zweifellose Monococcen und Diplococcen.

In Rücksicht auf alle diese Verhältnisse hebe ich schliesslich noch einmal hervor, dass meiner Erfahrung nach auch nach der

neuen Untersuchungsmethode, wie nach den bisher gebräuchlichen zur sichern Diagnose auf „Pilz“ Elemente verlangt werden müssen, die sich ohne Weiteres morphologisch durch besondere andersartige Gestalt (deutliche, regelmässige Kettenform, dichte Zoogloeaform mit dem bekannten chagrinartigen Aussehen, zweifellose Stäbchenform oder Stäbchenhaufen) als Organismen documentiren; isolirte im Gewebe zerstreute Körnchen und Kugeln, Doppelkörnchen so wie lockere Körnchenaggregate, wenn dieselben auch noch so deutlich die Anilinfärbung angenommen haben, und wenn sie auch noch so gleichmässig an Gestalt und Grösse erscheinen, und wenn sie auch noch so eigenthümlich tanzen, sind auch nach der neuen Methode, ebenso wie nach den alten, als unsichere Befunde ausserhalb der Discussion zu lassen¹⁾.

II. Beobachtungen am Blut bei infectiösen Wundkrankheiten.

Nachdem wir uns von den Fehlerquellen im normalen Blut Kenntniss verschafft hatten, wurde das Blut unter pathologischen Verhältnissen nach der Methode der Anilinfärbung und Abbe'schen Beleuchtung untersucht. Es dienten hierzu 7 Fälle von accidentellen

¹⁾ Es war mir sehr lehrreich in den letzten Tagen ein Präparat durchzusehen von E. Klein in London, dessen Verdienste um die Infectionsfrage allseitig mit Recht anerkannt werden. — In seiner Arbeit über Schafpocken (Philosophical Transactions of the Royal Society Vol. 165. p. 215) macht Klein die sehr bemerkenswerthe Mittheilung von einem *Micrococcus ovinae*, dessen Mycelium und Sporen er in Form feinsten Fäden und Kügelchen, die den Fäden anliegen oder dazwischen liegen, abbildet. Das durchgesehene mit Hämatoxylin behandelte Präparat zeigt diese Gebilde sehr schön gefärbt. — In einer zweiten Mittheilung über diesen Gegenstand (Reports of the med. off. of the Privy Council. New Series No. VIII. 1876. p. 23) bekennet Klein, dass er sich überzeugt habe, dass die Formen, welche er für das Mycelium und die Sporen des *Micrococcus ovinae* gehalten habe, auf Rechnung von Gerinnungen zu setzen ist, Gerinnungen von Plasma oder ähnlichen Eiweisssubstanzen. Mich erinnerten bei Durchsicht des Präparates dieses Pseudomycelium und diese Pseudosporen auch an Farbstoffausscheidungen, wie ich sie bei Anwendung von Anilinfarben ebenfalls mehrfach gesehen habe. — Wie dem auch sei, wenn ein so vorsichtiger und erfahrener Forscher, wie Klein, sich hier in dieser Weise geirrt hat, wird die obige ausführlichere Auseinandersetzung der drohenden Fehlerquellen gewiss gerechtfertigt erscheinen.

Wundkrankheiten und zwar 3 Fälle von Septico-Pyämie (Embolie), 2 Fälle von reiner Septicämie, 2 Fälle von Erysipel, die sämtlich während des Winters 1879 zur Beobachtung gekommen sind.

Das Blut wurde methodisch in vielen Dutzenden von Präparaten bei jedem Fall intra vitam und post mortem untersucht; bei den Pyämischen wurde hierbei noch besonders auf die Zeit der Schüttelfröste, bei den Erysipelatösen auf den Erysipelrand besonders Rücksicht genommen. Ich lasse die Beschreibung der betreffenden Fälle zunächst folgen.

Fall 1. Septico-Pyämie.

Der erste hierher gehörige Fall betrifft eine Patientin mit einer incidirten Phlegmone am linken Oberschenkel, die bei der in diesem Falle sehr schwierigen Lister'schen Behandlung einen stark stinkenden mit nekrotischen Fetzen vermischten Eiter lieferte. Der Eiter zeigte bei wiederholter mikroskopischer Untersuchung ausser stark granulirten Eiterkörperchen sehr reichliche Organismen verschiedener Form; Doppelmicrococcen, Ketten von 3—4 Gliedern und sehr reichliche exquisite Zoogloeahaufen aus Kugelbakterien; von Bakterienformen enthielt der Eiter sehr kurze cylindrische Stäbchen, einfach, doppelt, zu dreien an einander gelagert; ferner einzelne Individuen von längeren Stäbchen, mit Uebergängen zu sehr langen Bacillenformen, die lebhaft durch's Gesichtsfeld hindurch schossen. Alle diese Formen sind in eingetrockneten Eiterpräparaten durch Methylviolett färbbar. Die Patientin hatte zweimal Schüttelfröste gehabt, und ging unter hohem Fieber und Durchfällen auf's Aeusserste abgemagert zu Grunde.

Section ergab diffuse jauchige Phlegmone am linken Oberschenkel; das subcutane und intermusculäre Gewebe von der Hüfte bis zum Knie in eine missfarbige Masse verwandelt. Lunge: am rechten unteren Lappen mehrfache keilförmige Heerde. Herz: blass, schlaff. Leber: parenchymatös geschwollen, blass, icterisch. Niere: geschwollen, weich, blass. Milz: sehr weich, vergrössert.

Von dieser Patientin wurden nun an 14 auf einander folgenden Tagen jedesmal mehrere Dutzend Blutproben durch kleine Incisionen nach vorhergehender sorgfältigster Reinigung der Haut mit Carbolsäure entnommen. Von den an den einzelnen Tagen aufgenommenen Protocollen über die Blutproben theile ich nur das

gemeinsame Resultat mit und zwar zunächst in Bezug auf die farblosen Blutkörperchen.

Die Zahl der farblosen Blutkörperchen ist in auffälliger Weise vermehrt; ihr Protoplasma erscheint an den mit Anilinbraun oder Methylviolett gefärbten Präparaten blassbraun oder blassblau, gleichförmig oder höchst feingetüpfelt, nirgends von gröber granulirtem Aussehen. Die dunkelblauen oder dunkelbraunen Kerne sind einfach, rund oder hufeisenförmig, oder zu mehreren vorhanden und in den Kernen finden sich in verschiedenen Präparaten dunkelbraun oder dunkelblau gefärbte Nucleinkörnchen (Kernkörperchen) von kreisrunder Gestalt, die Micrococcen an Aussehen völlig gleichen; diese runden Elemente in den Kernen habe ich jedoch, wie bereits früher beschrieben, auch in den Kernen ganz normalen Blutes gesehen. Die genaueste Untersuchung der farblosen Blutkörperchen hat also ergeben, dass das Protoplasma und die Kerne derselben in diesem Falle absolut frei von eingedrungenen zweifellosen Micrococcenformen oder Bakterien waren.

Ausserhalb des Zellbereichs der farblosen Blutkörperchen, freiliegend im Präparat, kommen ebenfalls dunkelblau oder dunkelbraun gefärbte Elemente vor, von derselben Grösse und Gestalt, wie die eben innerhalb der Kerne beschriebenen. Auch feinste violettblaue oder dunkelbraune runde Körperchen, viel kleiner als die intranucleären, an Grösse den Protoplastmakörnchen der farblosen Elemente gleichend, werden ausserhalb des Zellbereichs, also dem Blutserum angehörig, angetroffen. Alle diese extracellulären Körper, die grösseren, wie die kleineren sind einzelstehend, ganz isolirt, nirgends zu aggregirten Formen vereinigt. Dass man diesen einzelstehenden grösseren und kleineren Körnchen nicht den Werth von Micrococcen zulegen durfte, zeigten nochmals ad hoc angestellte Controlversuche mit eben gewonnenem normalem Hunde-, Kaninchen- und Menschenblut und derselben Farbstofflösung. Diese Versuche ergaben ganz dieselben isolirten dunkelbraunen und violettblauen kugeligen Elemente, wie in dem Blute der pyämischen Patientin.

Nach Ketten oder regelmässigen Haufen der genannten runden gefärbten Körperchen, also nach zweifellosen Formen von Kugelbakterien, habe ich *intra vitam*

in dem Blute dieser Septico-Pyaemica vergebens gesucht.

Ich habe dagegen mehrfach im Blute dieser Septico-Pyaemica deutliche Stäbchen von der feinsten und kleinsten Form gesehen, von derselben Art und Grösse, wie sie Koch bei der septicämischen Maus abgebildet hat. Die Stäbchen sind durch Methylviolett und Anilinbraun färbbar, sind an verschiedenen aufeinander folgenden Tagen gefunden, und zwar fand ich, dass die Stäbchen gegen Ende des Lebens, in Blutproben, die 12 Stunden vor dem Tode entnommen waren, in grösserer Anzahl aufgetreten waren, als an den Tagen vorher, wo ihre Zahl im Ganzen doch immerhin keine bedeutende gewesen war.

Ein höchst interessantes Ergebniss lieferten die Blutproben aus der Leiche, die sowohl aus der Vena cruralis, als, wie ich ausdrücklich hervorhebe, ebenfalls aus Hautvenen, also aus analogen Stellen, wie intra vitam, entnommen waren. Es zeigten sich in jedem Blutpräparat zahlreichste Ketten von Kugelbakterien zu 4—20 Gliedern, vielfach gewunden, aber auch lang gestreckt, in Anilinbraun und noch besser in Methylviolett färbbar. Dieses Sectionsresultat ist deshalb so bemerkenswerth, weil intra vitam nur Stäbchen, keine einzige Kette zur Beobachtung gelangt war; ich komme auf letzteren Punkt später zurück.

Fall 2. Septico-Pyämie.

Der zweite hierher gehörige Fall betrifft eine Patientin mit exstirpirtem Carcinom des Muttermundes. Einige Zeit nach der Exstirpation stellte sich ein Drüsencarcinom in der rechten Iuginalgegend ein. Bei der Exstirpation musste die Vena saphena unterbunden und die V. femoralis in grosser Ausdehnung freigelegt werden wegen Verwachsung des Carcinoms mit der Gefässscheide. Am achten Tage nach der Operation zeigte die Patientin die ersten Erscheinungen der Infection, Collaps, icterische Färbung, Trockenheit der Wunde. Am 10. Tage trat der erste Schüttelfrost ein; die Schüttelfrüste wiederholten sich innerhalb der nächsten 12 Tage ein Dutzend Mal, die Patientin collapsirte rapide und unter Lungenkatarrh, Icterus, Temperatur bis 41,8 ging Patientin zu Grunde.

Section 6 h post mortem. In der Regio inguinalis dextra handtellergrosser Defect der Haut; in der Mitte der Wunde liegt

die Art. femoralis in der Ausdehnung von 4 Cm. frei; die Wunde übelriechend, mit icterischen Fetzen bedeckt. Herz: schlaff. In der rechten Pleurahöhle einige Tassenköpfe voll dicker eitrig gelblicher Flüssigkeit. Lungen retrahiren sich nicht; beiderseits alte Synechien; an der hinteren Fläche des linken Lappens, ebenso im unteren Lappen mehrere bohnen- bis wallnussgrosse keilförmige Heerde, zum Theil noch derb auf dem Durchschnitt, zum Theil bereits central eitrig erweicht. In gleicher Weise enthält die rechte Lunge etwa ein halbes Dutzend theils frischer, theils schon abscedirender Infarcte. Milz vergrößert, von weicher Consistenz. Leber, Nieren parenchymatös verändert und geschwollen. In der Vena iliaca dextra ein gefärbter, theilweise in puriformer Schmelzung begriffener Thrombus.

Die mikroskopische Untersuchung ergab in dem intra vitam entnommenen Wundeiter zahlreiche kürzeste Stäbchen von der Länge des halben bis ganzen Durchmessers rother Blutkörperchen; vorwiegend aber Kugelbakterien in Ketten und ganz ausserordentlich reichliche Zooglocahaufen von Micrococcen.

Von dieser septico-pyämischen Patientin wurden also intra vitam aus den verschiedensten Körperstellen an 8 aufeinanderfolgenden Tagen, ebenso post mortem viele Dutzende von Blutproben nach vorhergehender sorgfältigster Reinigung der Haut entnommen.

Was zunächst die farblosen Elemente anbetrifft, so konnte ich in frischen Blutproben in diesem Falle, wie in früheren, die Beobachtung erneuern, dass ziemlich zahlreiche farblose Blutkörperchen mit 3—4 röthlich tingirten Vacuolen erschienen, in denen die rothe Färbung durch einen diffusen, nicht körnigen Farbstoff bedingt wurde. Ich habe bereits an anderen Orten (z. B. dieses Archiv I. c. Bd. 59) bemerkt, dass es sich in solchen Elementen um eine Aufnahme von Blutfarbstoff handelt, möglicher Weise vom Zerfall rother Blutkörperchen herrührend, wie letzterer gerade für septische Prozesse ja als Hypothese angenommen wird.

Die farblosen Elemente in den eingetrockneten und mit Anilinfarbstoffen behandelten Präparaten zeigten als Endergebniss zahlreichster Blutproben folgende Schwankungen. Es giebt farblose Elemente, deren Protoplasma in toto blass ist, gleichmässig matt gefärbt und ohne körnige Trübung; eine andere Reihe von Blutkörperchen zeigt die bekannte feinste Tüpfelung, die Tüpfelchen aus

blassbraun oder blassblau gefärbten Protoplasmakörnchen bestehend, wie ich sie auch im normalen Blute gesehen habe. Die farblosen Blutkörperchen enthalten mehrfache Kerne; die Kerne verschieden-fach eingeschnürt; in einzelnen Präparaten liegen innerhalb der Kerne unregelmässig eckige intensiv gefärbte, in anderen Präparaten innerhalb der Kerne ganz regelmässige ovale oder runde braunroth oder violettblau gefärbte isolirte Nucleinkörnchen, die sowohl durch Färbung als Gestalt und Grösse sehr leicht als isolirte Kugelbakterien angesprochen werden könnten, wenn ich solche Gebilde nicht auch innerhalb der Kerne ganz normalen Blutes gesehen hätte. Ausserdem aber findet sich in diesem Falle noch eine Reihe von farblosen Blutkörperchen, bei denen die eben innerhalb der Kerne beschriebenen isolirten, gefärbten, regelmässig runden oder ovalen Gebilde auch ausserhalb der Kerne, im Protoplasma der Zellen selbst angetroffen werden und somit noch mehr die Erscheinungsweise von intracellulären Micrococcen vortäuschen können. Ich meine aber, dass es sich auch in letzteren Fällen um Nucleinkörnchen handelt, die im Zellprotoplasma gelegen sind und wahrscheinlich aus den Kernen in das Zellprotoplasma ausgetreten sind; wenigstens sprechen hierfür mehrfache Präparate, in denen ich Lücken, Defecte in der Kernmembran gesehen habe, durch welche die später im Zellprotoplasma gelegenen und Kernfärbung tragenden, micrococcenähnlichen Elemente hindurchgetreten sein konnten.

Nach einer wohl charakterisirten Kette, sowohl intracellulär als extracellulär, ebenso wie nach Zoogloeaformen von Kugelbakterien habe ich intra vitam im Blut dieser Septico-Pyaemia vergebens gesucht.

Dagegen fand ich ebenso wie in obigem Fall 1 intra vitam vielfach kürzeste Stäbchen im Blut, von der Grösse des dritten bis sechsten Theils vom Durchmesser rother Blutkörperchen. Besonders bemerkenswerth ist, dass ausser den extracellulär gelegenen Stäbchen, in diesem Falle die Stäbchen auch in Beziehung zu farblosen Blutkörperchen zur Beobachtung gelangten. In mehreren Präparaten lagen dicht am Rande farbloser Blutkörperchen kurze Stäbchen; verschiedene Male habe ich auch intracellulär im Protoplasma selbst feinste Stäbchen angetroffen, sehr deutlich kenntlich durch ihre

violettblaue oder anilinbraune Färbung. Mehr wie 3 Stäbchen gleichzeitig in einer Zelle sind nicht zur Beobachtung gelangt.

Die Blutproben wurden sowohl während des Frostanfalls, als kurze Zeit nach dem Frostanfall, zur Zeit der höchsten Temperatur bis 40,8 C., als an frostfreien Tagen, an denen Pat. nur sehr mässig oder gar nicht fieberte, entnommen und jeder Zeit die beschriebenen kurzen Stäbchen gefunden. Bei der moribunden Patientin finden sich diese Organismen in etwas grösserer Anzahl vor.

Die Blutproben aus der Leiche, der Vena brachialis und dem Herzen entnommen, ergeben ebenfalls nur die beschriebenen kürzesten Stäbchenformen. — Bemerkenswerth ist der Befund im Pleuraeiter. Hier zeigten sich im Gegensatz zu der alleinigen Stäbchenform im Blut verschiedenfache Organismen, und zwar, ausser reichlichen analogen kürzesten Stäbchenformen, sehr deutliche Individuen von Gestalt des *Bact. termo*, ferner glatte kurze Stäbchen zu 3—4 aneinander gereiht, glatte einfache Stäbchen vom Durchmesser farbloser Blutkörperchen; ausserdem besonders reichlich Diplococcen und sehr schöne Ketten von Kugelbakterien sowie Zoogloeahaufen aus Kugelbakterien bestehend. Alle diese Formen sind sowohl im frischen Eiter kenntlich, als in eingetrockneten Präparaten durch Anilinfarbstoffe tingirbar.

Fall 3. Erysipelas.

In diesem Falle handelt es sich um ein Erysipelas faciei, das von einer Ohrwunde seinen Ausgang genommen hatte. Patient fieberte sehr stark, hatte Temperaturen bis 41 C.; Sensorium zeitweise benommen.

Nach den Angaben von Lukomsky (dieses Archiv Bd. 60. S. 430) fehlen die Micrococccen da, wo das Erysipel bereits im Stillstand oder Rückgang sich befindet, dieselben sollen dagegen an Stellen vorhanden sein, wo der erysipelatöse Prozess ganz frisch und noch im Fortschreiten begriffen ist. Es müssen daher in erster Reihe die Randstellen des Erysipels untersucht werden, denn hier ist der fortschreitende Prozess zu suchen. Aus diesem Grunde habe ich jedesmal Blutproben dem Erysipelrande mitentnommen und in der gewöhnlichen Weise gefärbt.

Die Untersuchung ergibt hinsichtlich der farblosen Blutkörperchen aus solchen Randstellen, dass das Protoplasma der-

selben durchaus nicht körnig, sondern gleichmässig blassbraun gefärbt erscheint. Die Zellen sind mehrkernig, die Kerne wiederum vielfach mit rothbraun gefärbten runden Kernkörperchen (Nucleinkörnchen) versehen, die, wie schon oft bemerkt, an Grösse und Aussehen Einzelindividuen von Micrococcen gleich sind, aber diese Deutung auf Organismennatur aus den bekannten Gründen nicht zulassen. — Ich finde jedoch in dem aus dem Erysipelrande entnommenen Blute auch zweifelloose Organismen vor und zwar von verschiedener Gestalt. Es zeigen sich nemlich zunächst grössere dichte Haufen von Kugelbakterien, sehr deutlich kenntlich durch Annahme der Anilinfärbung; an manchen Präparaten sind diese Haufen so gleichmässig rund und an Grösse den im Präparat liegenden farblosen Blutkörperchen so gleich, dass es den Anschein hat, als wenn letztere Zoogloeahaufen aus farblosen Blutkörperchen hervorgegangen wären. Unmittelbar neben den grösseren Zoogloeahaufen liegen dann noch kleinere Anhäufungen von Micrococcen zu 4—8 und Diplococcen. Ausser diesen runden Formen kommen nun aber auch in den Blutproben in die Länge gezogene Formen vor, kürzeste Stäbchenformen vom halben bis ganzen Durchmesser rother Blutkörperchen des Menschen. Mehrfach zeigen diese Stäbchen eine centrale Einschnürring; in letzterem Falle handelt es sich mit Wahrscheinlichkeit um Elemente, die vor der Theilung begriffen sind.

Fall 4. Septicämie.

Der betreffende Patient, um den es sich hier handelte, hatte nach einer schnellen Umdrehung auf dem rechten Fuss, während er eine schwere Last trug, sofort Schmerzen in der rechten Hüfte bekommen. Im Laufe der nächsten drei Wochen (Januar 1879) bildete sich ein grosser Abscess in der Mitte des rechten Oberschenkels, aus dem sich bei der Incision eine grosse Menge blutigen Eiters entleerte. Der Eiter nahm bald eine jauchige Beschaffenheit an; im Januar trat der erste Schüttelfrost mit 41° C. ein. Ende Januar bildete sich eine Anschwellung des rechten Kniegelenks; das Kniegelenk wurde eröffnet, drainirt und gelistert. Anfangs Februar stellten sich Diarrhöen ein; der Lister'sche Verband der Kniewunde muss wegen Verunreinigung mit Koth fortgelassen werden. Eiter des Kniegelenks ebenso wie des Hüftgelenks von ranzigem

Geruch. Patient fiebert im Februar continuirlich mit abendlicher Exacerbation bis 40° C. Anfangs März stellen sich Schüttelfröste mit den charakteristischen Temperaturverhältnissen ein; die Frostanfälle wiederholten sich täglich, öfters mehrmals an einem Tage. Patient stirbt am 15. März 1879 auf's Aeusserste collabirt.

Section: Am rechten Oberschenkel sehr grosser Eiterheerd mit vielen nekrotischen Fetzen von der Mitte des Oberschenkels bis zur Incisura ischiadica hinaufreichend. Rechtes Kniegelenk total zerstört, Herz schlaff; Leber, Nieren parenchymatös getrübt, geschwollen; Milz weich, vergrössert; Vena iliaca und femoralis nicht thrombirt. Nirgends beim genauesten Nachsuchen metastatische Heerde zu finden.

Mikroskopische Untersuchung des Eiters aus der Kniegelenkwunde ergab Tausende von verschiedenen Organismen in jedem Tropfen und zwar Diplococcen, Ketten aus 4—8 Gliedern, kleinste Stäbchen und längere Bacillen.

Von diesem Septischen werden nun intra vitam zahlreichste Blutproben aus verschiedenen Körperstellen entnommen und hierbei, wie in den anderen Fällen, auch die Zeit der Frostanfälle besonders berücksichtigt.

Die farblosen Blutkörperchen ergeben die schon mehrfach beschriebenen Verhältnisse. Dieselben sind einkernig oder mehrkernig; die mit einem grossen Kern versehenen sind in toto kleiner, als die mehrfach gekernteten; das Protoplasma der einkernigen getüpfelt, das der mehrkernigen gleichmässig. Die gefärbten Kerne enthalten vielfach ganz regelmässig runde, dunkeltingirte Kernkörperchen, die an Einzelindividuen von Micrococccen frappant erinnern, aber keine sind. Ausserdem finden sich in den Blutpräparaten, auch extracellulär gelegen, isolirte runde, blau oder braun gefärbte Körnchen, die ebenfalls Einzelindividuen von Micrococccen an Aussehen gleichen, die wir aber aus den mehrfach erörterten Gründen ebenfalls als Organismen nicht ansprechen können.

Mikroskopische Organismen von zweifelloser morphologischer Gestalt fehlen vollkommen; weder Stäbchen, noch Ketten, noch Haufen von Kugelbakterien werden intra- oder extracellulär angetroffen. — Ich hebe ausdrücklich hervor, dass das Blut sowohl in frostfreier Zeit, als während des Frostanfalles, als kurze Zeit, 1 Stunde etwa nach dem Frostanfall entnommen wurde und

dass diese Zeitverhältnisse an dem negativen Befunde hinsichtlich der Organismen nichts änderten.

Unterstützt wurde die mikroskopische Untersuchung durch Züchtungsversuche, die mit dem Blute des Patienten angestellt wurden. Zu dem Zweck wurden nach sorgfältigster Reinigung der Haut zunächst einige Tropfen des eben durch Einschnitte entnommenen Blutes auf Objectträger eingelackt und 24 Stunden bis 5 Tage in den Brütöfen bei 37° C. gelegt. Bei der mikroskopischen Untersuchung dieser eingelackten Blutpräparate fanden sich bereits am folgenden Tage am Rande der Objecte sehr zahlreiche isolirte, oder zu zweien, hier und da auch einmal zu vier aneinanderhängende tanzende und Ortsveränderungen machende Körperchen, die, je mehr man sich dem Centrum des Präparates näherte, immer sparsamer wurden und schliesslich in der Mitte des Präparates, wo die rothen und farblosen Blutkörperchen noch völlig erhalten waren, ganz verschwanden. Ich glaubte anfangs, dass es sich hier in der That um Micrococcen handle und zwar deshalb, weil die im frischen Blute vorhandenen spärlichen runden Körperchen in den eingelackten und bei Brüttemperatur aufbewahrten Präparaten in erheblich grösserer Menge sichtbar waren. Als ich nun aber normales Blut von einem ganz gesunden Menschen, das ebenfalls bei der frischen Untersuchung isolirte tanzende Körnchen nur in spärlicher Anzahl gezeigt hatte, in derselben Weise, wie das septische Blut, einlakte und bei derselben Temperatur in den Brütöfen legte, fand ich ganz so, wie in dem septischen Blutstropfen, bereits nach 24 Stunden am Rande des Präparates zahlreiche tanzende Körperchen isolirt, zu 2 oder auch hier und da einmal zu 4 aneinanderhängend und diese Körperchen ganz in derselben Weise nach dem Centrum des Präparates hin, wo die Blutkörperchen völlig erhalten waren, an Menge abnehmend. Es konnte sich also hiernach in dem eingelackten septischen Blut offenbar nicht um Micrococcen handeln, sondern um durch die Methode (Eintrocknung bei Erwärmung) bedingte Zerfallskörperchen rother und farbloser Blutkörper.

Ein anderer Theil des Blutes wurde in ausgeglühten und mit absolutem Alkohol sorgfältig abgewaschenen Capillarröhrchen, die in kleine Hautincisionen hineingesteckt wurden, aufgefangen. Die Füllung der Röhrchen ging rasch vor sich, die Enden der Röhr-

chen wurden sorgfältig mit Siegelack und Carbolwatte verschlossen und dann in den Brütöfen bei 37° C. gestellt. Die Röhrchen wurden nach 4—6 Wochen eröffnet; es hatte sich keine Spur von Bakterien oder deutlichen Micrococcenformen darin entwickelt.

Eine dritte Probe des Blutes wurde in vorher $\frac{3}{4}$ Stunden gekochte Cohn'sche Flüssigkeit gebracht und ebenfalls 4 bis 6 Wochen im Brütöfen stehen gelassen. Diese Proben sind völlig klar und durchsichtig geblieben und erwiesen sich bei der mikroskopischen Untersuchung sämmtlich als organismenfrei. Diesem negativen Ergebniss mit Blut gegenüber ist hervorzuheben, dass mit dem Eiter desselben Patienten inficirte Cohn'sche Lösung nach 8 Tagen trübe, reichlich Ketten- und Stäbchenhaltig war.

Den mitgetheilten Versuchen zu Folge kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, dass in diesem Falle von Septicämie *intra vitam* keine Organismen vorhanden waren.

Die mikroskopische Untersuchung des Leichenblutes wurde 16 Stunden *post mortem* bei Lufttemperatur von — 2° R. vorgenommen, also innerhalb der Zeit, in der gewöhnlich Sectionen gemacht werden und zwar wurde das Blut, wie *intra vitam*, ebenfalls aus Hautvenen entnommen. — Es fanden sich im Leichenblut zahlreiche kurze feinste Stäbchen vom Durchmesser $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{2}$ rother Blutkörperchen vor; hier und da auch ein dickeres längeres Stäbchen oder auch zwei Doppelstäbchen, in letzterem Falle den ganzen Durchmesser rother Blutkörperchen überragend. In mehreren Präparaten habe ich die Stäbchen in einem Winkel um ein farbloses Blutkörperchen lagern sehen, in einigen Präparaten habe ich Stäbchen unmittelbar an den farblosen Blutkörperchen und 2—3 Stäbchen im Protoplasma der farblosen Elemente angetroffen.

Bemerkenswerth ist in diesem Falle gegenüber dem völligen Fehlen von Organismen *intra vitam* der Befund an Organismen *post mortem*.

Fall 5. Septico-Pyämie.

Es handelt sich in diesem Falle um eine Wöchnerin, die gegen Ende der ersten Woche mit Erscheinungen puerperaler Intoxication erkrankt war und innerhalb 5 Tagen unter hohem Fieber, vielfachen

Schüttelfrösten, Haut- und Retinalblutungen zu Grunde gegangen war.

Section: Diphtherie der Placentarstelle, zahlreiche Lymphgefässe und Venen des Uterus mit eitrigen Thromben gefüllt. In den Lungen multiple frische und bereits in Entfärbung begriffene keilförmige Heerde. Leber, Nieren geschwollen, schlaff. Milz weich, vergrössert.

Mikroskopische Untersuchung des Blutes an Anilinbraun- und Methylviolettpräparaten:

Farblose Blutkörperchen nicht vermehrt, mehrkernig; Protoplasma derselben gleichmässig, nicht körnig. Das Blut enthält freiliegende isolirte Kügelchen durch Anilinfarbstoff matt tingirbar; ausserdem finden sich mehr eckige, unregelmässige Häufchen von mattblauer oder mattbrauner Protoplasmafärbung, die als Zerfallsproducte farbloser Blutkörperchen aufzufassen sind.

Stäbchen oder wohlcharakterisirte Kugelbakterien fehlen absolut in diesem Blute sowohl extracellulär als intracellulär.

Fall 6. Erysipel.

Patient mit amyloider Erkrankung der Leber und des Darms bekam von einem Decubitus am Kreuzbein ausgehend ein Erysipel, das nach dem rechten Oberschenkel weiterwandert. An letzterem werden wiederholt zahlreiche Blutproben zu den verschiedensten Zeiten aus den Erysipelrändern entnommen. Mikroskopische Untersuchung des Blutes ergab sehr zahlreiche farblose Blutkörperchen mit fein getüpfeltem Protoplasma, einzelne Körnchen im Protoplasma durch ihre Grösse etwas stärker hervortretend und dunkler tingirt, wie man dies auch an farblosen Blutkörperchen normalen Blutes zu sehen Gelegenheit hat. Mikroorganismen fehlen durchweg im Blut.

Fall 7. Septicämie.

Es handelt sich um einen Potator, der sich eine Splitterfractur der Patella zugezogen hatte. Naht der Patella unter Lister'schem Verband. Delirium potatorum, Verband wird abgerissen, in Folge dessen nicht aseptischer Verlauf. Wegen andauernd hohen septischen Fiebers mit Schüttelfrösten wird Amputation des Oberschenkels gemacht. Patient stirbt 8 Tage nach der Amputation.

Section: Jauchigblutiger Erguss unter dem Amputationslappen; Pneumonia duplex; Hepatitis et Nephritis parenchymatosa; Tumor lienis recens.

Mikroskopische Untersuchung des Blutes (Trockenpräparate) intra vitam und post mortem ergiebt keine Spur von Organismen. Das Blut wird post mortem aus Hautvenen, Herz, Vena jugularis, Lebervenen und Lebercapillaren (auf Schnittpräparaten) ganz ohne Erfolg untersucht. —

Es sind also vorstehend 7 Fälle von infectiösen Wundkrankheiten des Menschen nach der neuen ausgezeichneten Koch'schen Untersuchungsmethode untersucht worden.

Als Resultat ergab sich, dass das Blut 3 Mal (2 Septico-Pyämie, 1 Erysipel) mit positivem Erfolg; 1 Mal (reine Septicämie) intra vitam ohne Erfolg, post mortem aus analoger Stelle mit Erfolg; in 3 Fällen hingegen (1 Septico-Pyämie, 1 reine Septicämie, 1 Erysipel) ganz resultatlos auf Microorganismen untersucht worden ist. Ich hebe ausdrücklich noch einmal hervor, dass die Blutproben nicht etwa sporadisch, sondern methodisch in vielen Dutzenden von Präparaten in jedem Falle entnommen worden sind.

Die Anschauung, die ich im Jahre 1873 (l. c. dieses Arch.) auf Grund der damals von mir angewandten Untersuchungsmethoden ausgesprochen hatte, „dass es Fälle von acut verlaufender Pyämie und Sepsis giebt, bei denen der Nachweis von lebenden Organismen im Blut nicht geliefert werden kann“, behält also auch nach der neueren und ausgezeichneten Untersuchungsmethode von Koch seine Berechtigung.

Ich bin in Folge dessen aber auch der Meinung, dass man für die Fälle, in denen gute Beobachter nach den alten Methoden keine Organismen im Blute bei den hierhergehörigen Infectionskrankheiten gefunden haben, nicht ohne Weiteres die Unvollkommenheit der bisher angewandten Untersuchungsmethoden anschuldigen darf, sondern dass man dieses Resultat, zum Theil wenigstens, mit grosser Wahrscheinlichkeit auf den effectiven Mangel an Microorganismen in den betreffenden Fällen zurückführen muss.

So giebt z. B. Eberth, der bei septischen Krankheiten bekanntlich vielfach Bakterien nachgewiesen hat, an, dass die deutlichste Septicämie auch ohne Bakterien im Blut vorkommt. Nach Orth, der das Vorkommen von Micrococcen im Blut hauptsächlich

bei infectiösen Wundkrankheiten hervorhebt, ist dieser Befund an Microorganismen daselbst durchaus kein constanter.

Den Untersuchungen von Tillmanns zu Folge (Verhdlgen der Deutschen Gesellschaft f. Chirurg. 1878 S. 211) ergab das Blut septisch infectirter Thiere neben 3 positiven, 1 negatives Untersuchungsergebniss. Die Angaben von Billroth („Coccobacteria septica“ Monographie S. 144) sind dem Vorkommen von Microorganismen ganz besonders ungünstig. Seine ziemlich zahlreichen Untersuchungen auf Micrococcen im Blute lebender Menschen, die an Pyämie, Septicämie etc. litten, sind alle negativ ausgefallen, obgleich er Blut sowohl von rasch verlaufenden, als langsam verlaufenden Fällen in verschiedenen Stadien des Verlaufs, auch einige Male von agonisirenden Pyämischen untersucht hat. Auch im Leichenblut Septo-Pyämischer hat Billroth mit wenigen Ausnahmen vergeblich nach Organismen gesucht.

Die Sache liegt also für Pyämie und Septicämie jedenfalls so, dass Microorganismen bei diesen Wundkrankheiten im Blute vorkommen, aber bei ganz analogen Fällen auch fehlen können, mag man das Blut nach den früheren Methoden (directe mikroskopische Untersuchung mit Zuhilfenahme chemischer Reactionen, Züchtung, Ueberimpfung auf die Hornhaut, s. meine obigen Fälle) — oder nach dem neuen Koch'schen Verfahren (s. obige Fälle) untersuchen. —

Auch die Zeit der Blutuntersuchungen in meinen obigen Fällen ändert an diesem Satz nichts. Bei Pyämikern sind bekanntlich die Schüttelfröste das am meisten in die Augen fallende klinische Symptom; mit jedem Schüttelfrost erfolgt höchst wahrscheinlich der Import neuer septischer Substanzen in's Blut. Bei der Entnahme der Blutproben wurde deshalb besonders auf die Schüttelfröste Rücksicht genommen.

Es stellte sich nun z. B. in dem Falle 2 (Septico-Pyämie nach Carcinomoperation) heraus, dass sowohl während des Frostanfalls, als kurze Zeit nach dem Frostanfall zur Zeit der höchsten Temperatur (40,8) ebenso wie in der Remissionszeit, an Tagen, wo überhaupt kein Schüttelfrost vorhanden und das Fieber nur sehr mässig gewesen war, oder ganz fehlte, die beschriebenen kurzen Stäbchen in den Blutproben gefunden wurden. — Umgekehrt ergab sich in dem Falle 4 (reine Septicämie) der, wie dies bei

reiner Septicämie sehr selten ist, ebenfalls mit Schüttelfrösten einhergehend, dass die mikroskopischen Organismen im Blut fehlten, sowohl während als kurze Zeit nach dem Frostanfall (an den Fiebertagen) ebenso wie an den Tagen, wo überhaupt kein Frost und Fieber vorhanden war; das negative Resultat der directen mikroskopischen Untersuchung wurde in diesem Falle ausserdem noch durch die ausgeführte Züchtung des Blutes bestätigt (s. oben).

Bei den accidentellen Wundkrankheiten trifft also jedenfalls nicht das Verhältniss zu, das wir beim Typhus recurrens kennen, wo die Spirillen nur während der Recurrens-Anfälle constant im Blute vorhanden sind, in der Intermissionszeit aber fehlen. Bei den Wundkrankheiten gelangen vielmehr die mikroskopischen Organismen, wenn sie überhaupt im Blute vorhanden sind, sowohl an den Fieberfreien als an den Fieber-Tagen zur Beobachtung. —

Was nun die zweite hierhergehörige accidentelle Wundkrankheit, das Erysipel, anbetrifft, so liegen hier die Verhältnisse in Bezug auf das Vorkommen der mikroskopischen Organismen nicht anders, als bei den septischen und pyämischen Fällen. Es ist bereits oben darauf aufmerksam gemacht, dass besonders die Randstellen des Erysipels bei der Untersuchung zu berücksichtigen sind. Hier ist der Prozess frisch und im Fortschreiten begriffen und deshalb sind hier die Microorganismen am ehesten zu vermuthen. — Die Untersuchung des Blutes nach der Koch'schen Methode aus solchen Randstellen ergab nun (s. oben) in einem Falle sehr deutliche Microorganismen, in dem zweiten Falle hingegen aus analoger Hautstelle keine Spur davon.

Vor Bekanntwerden der Koch'schen Methode habe ich bereits früher bei 5 Erysipelkranken ebenfalls directe Blutuntersuchungen gemacht und dabei 2 Mal beim lebenden Menschen Micrococcen im Blute der erysipelatösen Cutis gefunden. In gleicher Weise fanden Nepveu, Hüter u. A. ebenfalls früher Micrococcen im Blute Erysipelatöser, und zwar besonders reichlich in den Blutproben, die aus den erysipelatösen Hautstellen entnommen waren; weniger ergiebig war der Befund in denjenigen Präparaten, welche aus nicht erysipelatösen Stellen der Cutis herstammten. Ebenso wies Tillmanns (l. c.) einmal am lebenden Menschen, 4 Mal bei Erysipel-Kaninchen theils durch Cultur, theils direct Micrococcen im Blut nach.

Diesen positiven Befunden an Micrococcen im Blut bei Erysipelatösen nach früheren Methoden steht nun aber eine ganze Anzahl negativer Untersuchungsergebnisse gegenüber, die zum Theil von denselben Beobachtern herstammten. — Ich selbst habe, wie bereits erwähnt, bei 5 Erysipel-Fällen nur 2 Mal Organismen gesehen; in 3 Fällen hingegen, obwohl ich Dutzende von Präparaten den lebenden Individuen vom ersten Tage des Erysipels an bis zu Ende desselben entnahm, weder im Blute aus der erysipelatösen Cutisstelle noch von anderen Körperstellen her Organismen in kenntlicher Form angetroffen. — Pfleger und Czerny (Arch. f. klin. Chir. Bd. XIV) haben bei den Blutuntersuchungen Erysipelatöser stets negative Resultate in Bezug auf Organismen gehabt. — Billroth (l. c. S. 188) fand im ganz frischen Leichenblut Erysipelatöser ebenfalls keinen Coccus. — Aus den Angaben von Tillmanns (l. c.), der unter 8 Fällen von menschlichem Erysipel nur in drei Fällen mikroskopisch und durch Cultur Coccen in den Gewebsflüssigkeiten nachweisen konnte, ist mir nicht ganz ersichtlich, in wie vielen Fällen das Blut überhaupt untersucht worden ist; jedenfalls ergaben 2 ausführlicher mitgetheilte Culturversuche mit Blut, das dem Erysipelrande des lebenden Menschen entnommen war, nach langer Beobachtungszeit keine Spur von Bakterien-Entwicklung.

Ich darf wohl an dieser Stelle, obwohl nicht zum „Blut“ gehörig, noch einige andere Pilzbeobachtungen über Erysipel beifügen. — In den geschlossenen Blasen habe ich bei directer Untersuchung von 7 Fällen von Erysipelas bullosum 3 Mal Kugelbakterien theils in längeren Ketten, theils als Diplococcen vorgefunden; 4 Fälle ergaben mir negatives Resultat. Bei Billroth (l. c. S. 90) halten 5 positive Befunde von langgliedrigem Streptococcus im Inhalt der Erysipelblasen, 5 negativen Ergebnissen ebendasselbst das Gleichgewicht. — Tillmanns (l. c. S. 288 ff.) theilt in 2 Fällen Culturversuche mit Blaseninhalt mit; in dem ersten Falle ergaben mehrfache Züchtungen keine Spur von Bakterien, in dem zweiten Falle das bemerkenswerthe Resultat, dass bei demselben Kranken der Inhalt zweier Erysipelblasen Coccenhaltig war, in dem Inhalt einer dritten Blase aber weder durch Culturversuche noch durch das Mikroskop Bakterien nachgewiesen werden konnten. — In einem Falle von Erysipel-Pusteln beim Menschen fand Tillmanns den Inhalt Coccenhaltig.

In Bezug auf die Abscesse, die sich an solchen Stellen entwickelten, über die kurz zuvor ein Erysipel hinweggegangen war, fand ich in einem derartigen subcutanem eben eröffnetem Abscess in dem dicken gelben geruchlosem Eiter sehr schöne lange Ketten bis zu 20 Gliedern und darüber, aus *Mesococcus* bestehend. Bei Züchtung in Cohn'scher Flüssigkeit vermehrten sich diese Organismen in erheblicher Menge. — In gleicher Weise erhielt Tillmanns (l. c.) bei Culturversuchen mit Eiter von einem abscedirenden Erysipel positive Resultate in derselben Nährflüssigkeit, die ich angewandt hatte. — Billroth hingegen (l. c. S. 91) fand in derartigen Abscessen, wo kurz zuvor ein Erysipel gestanden hatte, in 2 Fällen den Eiterinhalt völlig Coccosfrei.

Hinsichtlich der inneren Organe (Herz, Leber, Lungen bes. Nieren) von Individuen, die an Erysipel gestorben, fand Lukomsky (l. c. Fall 1 u. 3) in 2 Fällen, Billroth (v. Langenbeck's Arch. Bd. XX S. 423) ebenfalls in 2 Fällen Micrococccenmassen theils im Gewebe, theils als Thromben die Blutgefässe obturirend. Den zwei positiven Befunden gegenüber hebt jedoch Billroth (l. c. S. 423) selbst hervor, dass die Zahl seiner negativen Befunde in inneren Organen von Individuen, die an Erysipel, Septicämie und Pyämie gestorben waren, eine sehr grosse gewesen ist. — In gleicher Weise fand Tillmanns bei einem lethal endenden Erysipel die Bakterien nur in der erysipelatösen Cutis, nicht in den inneren Organen; bei 2 Erysipelkaninchen (Fall 5 u. 6) war nur das Blut Coccenhaltig, die Haut und die inneren Organe, (Herz, Leber, Nieren, Milz) hingegen Coccosfrei.

Besonders bemerkenswerth ist aber das cutane Gewebe, als Ausgangspunkt der erysipelatösen Erkrankung. — Lukomsky (dies. Arch. Bd. 60. S. 418) verzeichnet unter 9 Fällen von menschlichem Erysipel in 5 Fällen im erysipelatösen Cutisgewebe (cutan und subcutan) zahlreiche Micrococccen in den Saftkanälchen, Lymphgefässen und Bindegewebsinterstitien — in 4 Fällen, die Lukomsky als regressiv bezeichnet, fehlten die Micrococccen im cutanen Gewebe. Billroth und Ehrlich (v. Langenbeck's Arch. Bd. XX S. 418) theilen 3 Fälle von menschlichem Erysipel mit positivem Befunde von Coccus, theils intravasculär, theils extravasculär, im erysipelatösen Cutisgewebe mit; auch hier stehen diesen 3 positiven Befunden jedoch vielfache misslungene Untersuchungsergebnisse Billroth's

und seiner Assistenten gegenüber, wie Billroth selbst l. c. S. 416 hervorhebt. —

Die Erfahrungen von Tillmanns (l. c. 234 u. 244) besagen, dass Bakterien im Gewebe des Erysipelheerdes nur selten vorhanden sind. Bei erysipelatösen Kaninchen gelang es Tillmanns niemals Microorganismen im Gewebe nachzuweisen, auch dann nicht, wenn der Erysipelrand dem lebenden Thiere extirpiert wurde; es zeigte sich nur die gewöhnliche erysipelatöse zellige Infiltration. Bei Menschen, die an Erysipel gestorben, beobachtete Tillmanns nur in einem einzigen Falle Cocceneinlagerungen in den Blut- und Lymphbahnen und im Gewebe, in den anderen Fällen ist es Tillmanns nicht gelungen, Coccen nachzuweisen, so zahlreiche Schnitte auch angefertigt wurden und obwohl in erster Linie immer die Randstellen des Erysipels und zwar möglichst bald nach dem Tode untersucht wurden.

Die eben mitgetheilten klinisch-anatomischen Beobachtungen ergaben also, dass auch beim Erysipel Microorganismen vorkommen können im Blut, im erkrankten Cutisgewebe, in den Erysipelblasen, in den Abscessen, in den inneren Organen, — dass aber in denselben Geweben nicht minder häufig, nach einigen Beobachtern sogar häufiger die genannten Organismen vermisst werden.

Der Befund an Organismen bei Erysipel ist also kein constanter und zwar ist diese Inconstanz nach den früheren Methoden für alle erwähnten Gewebe, nach der neuen Koch'schen Methode vorläufig für Blut des menschlichen Erysipels (s. meine obigen Fälle) nachgewiesen.

Dass diese Differenz der anatomischen Ergebnisse in Bezug auf Organismen nicht durch örtliche Verhältnisse bedingt sein kann, ergeben die oben mitgetheilten Befunde; die Differenz findet aber auch in den zeitlichen Verhältnissen nicht ihre Erklärung.

Nach Lukomsky (l. c. S. 430) sollen nemlich, wie bereits mehrfach erwähnt, die Micrococcen fehlen, wenn das Erysipel bereits im Stillstand oder Rückgang sich befindet, dieselben sollen aber vorhanden sein, wenn der erysipelatöse Prozess ganz frisch und noch im Fortschreiten begriffen ist.

Wir bestreiten das Factum gewiss nicht, dass zur Zeit, wo der Prozess frisch ist, die Micrococcen am leichtesten gefunden werden,

allein einerseits ist in Bezug auf ältere Erysipele zu bemerken, dass unter den von Lukomsky selbst mitgetheilten Erysipel-Fällen sich 2 Fälle befinden, in denen das Erysipel sich bereits seit einigen Tagen im Stillstand befand und dennoch das subcutane Gewebe grosse Massen von Micrococcen enthielt, und andererseits ist in Bezug auf frische Fälle von Tillmanns (s. oben) ausdrücklich hervorgehoben, dass er bei Kaninchen-Erysipelas niemals, bei menschlichem Erysipelas nur in einem einzigen Falle Cocceinlagerungen im cutanen Gewebe gefunden, obwohl in erster Linie immer die frischesten Stellen, die Randstellen des Erysipels, untersucht wurden. —

Auch für andere Erkrankungsstellen bei Erysipel, als das cutane Gewebe, kann man in den zeitlichen Verhältnissen keine Erklärung finden für die positiven oder negativen Untersuchungsergebnisse auf Microorganismen.

So fand ich in einer Erysipelblase, die sich am 3. Tage eines Erysipelas im Gesicht entwickelt hatte, 36 Stunden nach Entstehung der Blase sehr reichliche Coccosketten im Blaseninhalt vor; in einem anderen Falle hingegen fehlte in einer Blase, die ebenfalls am 3. Tage eines Erysipelas faciei entstanden war und die ebenfalls 36 Stunden nach ihrer Bildung eröffnet worden war, jede Spur von Coccus; der dritte oben erwähnte positive Befund des Blaseninhaltes ist 10 Stunden nach der Entstehung der Blase gewonnen. Die 4 negativen Blasenbefunde (s. S. 234) stammen 8, 24, 30 und 40 Stunden nach Entstehung der Blasen her, so dass also positive und negative Befunde von Organismen in den Blasen in ziemlich gleichen Zeiträumen erhalten worden sind.

Dasselbe Resultat hinsichtlich der Zeit gilt auch von den früheren Blutuntersuchungen (s. S. 234), die täglich vom ersten Auftreten des Erysipels bis zum Ende desselben angestellt worden sind und bei denen dennoch die Untersuchungen nur 2 Mal ein positives, 3 Mal aber ein negatives Resultat ergeben haben. Auch neuerdings ergaben die nach der Koch'schen Methode untersuchten Erysipele (s. oben) in einem Falle ein positives, im anderen hingegen ein negatives Resultat, wiewohl in beiden Fällen ebenfalls zur Zeit als der Randprozess am frischesten war, die Proben entnommen worden sind.

Die vorstehenden klinischen und anatomischen Beobachtungen sind also der Grund gewesen, weshalb ich der Meinung bin, dass ebenso wenig wie die örtlichen, auch die zeitlichen Verhältnisse als genügende Erklärung der positiven in einer Reihe und der negativen Untersuchungsergebnisse in Bezug auf Organismen bei Erysipel in einer anderen Reihe von Fällen herbeigezogen werden können. Ich meine vielmehr, dass diese Differenz der mikroskopischen Befunde hinsichtlich der Organismen nur die eine Erklärung zulässt, dass für die Entstehung des Erysipels das Vorhandensein von Microorganismen im Körper nicht erforderlich ist. Das erysipelatöse Gift muss vielmehr selbständig, ohne Bakterien im Körper, die charakteristischen Krankheitserscheinungen hervorzubringen vermögen.

In Bezug auf das Verhältniss des Erysipelgiftes zu den Bakterien ist durch die negativen mikroskopischen Untersuchungsergebnisse jedenfalls die Nothwendigkeit der Annahme einer Production dieses Krankheitsgiftes von Seiten der Bakterien innerhalb des Körpers ausgeschlossen. Diese Thatsache sollte vorläufig genügen, denn die allerdings übrig bleibende Annahme, dass das Erysipelgift etwa von den Bakterien ausserhalb des Körpers producirt werde und dass dann dieses giftige Product den Körper isolirt und selbständig inficire, ist bisher durch keine Thatsachen erwiesen. Die Entstehung des Erysipelgiftes bleibt also noch in dubio. Die grosse Bedeutung der mikroskopischen Organismen liegt meiner Meinung nach darin, dass sie das erysipelatöse, ebenso wie das septische Gift in sich aufzunehmen vermögen, dass sie somit als „Gift-Träger“ functioniren, dass das Gift in gewissen Fällen z. B. beim Menschen vielleicht sogar besonders leicht haftet, wenn es vermittelt der mikroskopischen Organismen übertragen wird. Auf diesem Wege als „Gift-Träger“ glauben wir, dass die oben mitgetheilten positiven anatomischen Befunde von Microorganismen ihre Erklärung finden.

Indem wir so innerhalb der eben bezeichneten Grenzen den schädlichen Einfluss der Bakterien völlig anerkennen, halten wir auch alle therapeutischen Maassregeln zur Abhaltung derselben Behufs Verhütung des Erysipels selbstverständlich für dringend geboten; nur muss man eben festhalten, dass Erysipel auch ohne

Bakterien im Körper vorkommt. Auf vorstehenden Gegenstand müssen wir weiter unten noch einmal näher eingehen.

III. Ich komme nun mit einigen Worten auf die Formen von Organismen, die wir in den oben mitgetheilten 7 Fällen von Wundkrankheiten intern beobachtet haben. — Es handelt sich nur um 2 Formen in diesen Fällen, um kürzeste feinste Stäbchen und um Kugelbakterien. Die Kugelbakterien treten theils in langen Ketten, theils in Haufen auf; die feinsten Stäbchen sassen meist extracellulär, mehrfach haben wir sie jedoch auch intracellulär gesehen. Im Fall 1 (Septico-Pyämie) fanden sich intra vitam im Blute kürzeste Stäbchen, die gegen Ende des Lebens an Zahl zugenommen hatten; post mortem trafen wir in Blutproben, die ebenfalls aus Hautstellen entnommen waren, zahlreichste Ketten von Kugelbakterien zu 4—20 Gliedern. — Im Fall 2 (Septico-Pyämie s. o.) zeigten sich im Blute intra vitam und post mortem kürzeste feinste Stäbchen extracellulär und intracellulär; im pleuritischen Eiter sahen wir reichliche analoge Stäbchenformen wie im Blute, daneben aber auch sehr deutliche Bct. termo, ferner glatte kurze Stäbchen zu 3—4 aneinandergereiht, glatte einfache längere Stäbchen vom Durchmesser farbloser Blutkörperchen; ausserdem besonders reichlich Micrococccenformen (Diplococccen, Ketten, Zoogloeahaufen). — Fall 3 (Erysipel s. o.) ergab in den Blutproben aus dem Erysipelrande intra vitam, neben kleineren und grösseren Haufen von Kugelbakterien, kürzeste Stäbchenformen; von den Stäbchen zeigten verschiedene Individuen eine mehr oder weniger tief eingreifende centrale Einschnürung und es handelte sich bei letzteren Gebilden mit Wahrscheinlichkeit um vor der Theilung begriffene Elemente.

Die vorstehenden Fälle, in denen bei demselben Individuum verschiedene Pilzformen im Blut sich vorfanden, veranlassen zu einigen Worten hinsichtlich der morphologischen Pilzfrage überhaupt.

Cohn vertritt bekanntlich unter den Botanikern vorwiegend die Anschauung, dass die Bakterien sich in ebenso gute und distincte Arten gliedern, wie andere niedere Pflanzen und Thiere und dass nur ihre ausserordentliche Kleinheit, das meist gesellige Zusammenwohnen verschiedener Species, sowie die Variabilität der Arten die Unterscheidung in vielen Fällen für unsere heutigen Mittel un-

möglich macht. (S. Cohn, Beitr. zur Biologie der Pflanzen Heft II S. 133.)

Von dieser Annahme ausgehend hat Cohn mit grösstem Scharfsinn ein Gattungs- und Artenreiches System aufgestellt, in welchem die Bakterien theils nach morphologischen Unterschieden, „gute“ Species, theils nach ihren verschiedenen physiologischen Thätigkeiten gesondert werden; bei den „physiologischen“ Species sind Formunterschiede gar nicht vorhanden oder nur in sehr unwesentlichem Grade; die biologische Erscheinungsweise oder Wirkung liefert hier das Eintheilungsprincip.

Gegenüber diesem System von Cohn sprechen sich die meisten neueren Bearbeiter der Bakterien (Pertz, Hoffmann, Karsten), wie Cohn l. c. S. 133 selbst angiebt, mehr oder minder entschieden gegen eine Sonderung der Bakterien in Arten nach den zur Beobachtung gelangenden Formunterschieden aus. Nach diesen Autoren sind alle möglichen Bakterienformen nur Entwicklungszustände eines und desselben Pilzwesens und man kann leicht alle Zwischenstufen selbst zwischen den an Grösse und Bildung am meisten abweichenden Gestaltungen auffinden. Auch Billroth lässt Coccusformen in verschiedene Bakterienformen übergehen und umgekehrt. — Naegeli, der neueste Pilzbearbeiter, tritt sehr energisch gegen die Species-Durchführung auf. Eine generische und specifische Unterscheidung der Spaltpilze ist nach Naegeli durch die uns bekannten morphologischen Eigenschaften derselben nicht gerechtfertigt. Naegeli hat wohl Tausende von verschiedenen Spalthefformen untersucht und er kann nicht behaupten, dass auch nur zur Trennung in 2 specifisch verschiedene Formen Nöthigung vorhanden sei. Alle Spaltpilze sind nach Naegeli kurze Zellen, alle zeigen sich bald schwärmend, bald ruhend; die Verschiedenheiten bestehen bloß in der ungleichen Grösse und darin, dass die Zellen nach der Theilung sich von einander lostrennen oder dass sie zu Stäbchen und Fäden verbunden bleiben, welche bald grade, bald mehr oder weniger schraubenförmig gewunden sind. Die Micrococcenform, Bakterienform, Vibrionenform, Spirillenform sind sehr wenig constante Objecte und verlieren sich fortwährend in einander.

Ebensowenig aber wie morphologisch lässt sich nach Naegeli eine specifische Unterscheidung der Spaltpilze auf Grund

ihrer verschiedenen physiologischen Thätigkeiten, nach ihrem Vermögen verschiedene Zersetzungen zu bewirken, rechtfertigen. Gegen die Annahme einer besonderen Species für jede Zersetzung spricht nach Naegeli die Thatsache, dass sich die bestimmte Hefenatur eines Pilzes durch verschiedene Behandlungsmethoden in eine andere umwandeln kann und dass man diesen umgestimmten Formen durch Cultur das ursprüngliche Vermögen wieder anzuzüchten im Stande ist. — Hinsichtlich der Infectionspilze, die für uns ein besonderes Interesse haben, sagt Naegeli, es sei überflüssig zu zeigen, dass die Beweise, die man etwa für die specifische Verschiedenheit der Infectionspilze anführt, ihren Namen nicht verdienen. „Dem nüchternen physiologischen Bewusstsein kommt die Theorie der specifischen Krankheitspilze nahezu phantastisch naiv vor; sie erinnert an die Personificationen, mit denen ursprüngliche Völker grosse Erscheinungen und Krankheiten im Völkerleben sich klar zu machen suchten.“ — Die verschiedenen äusseren Verhältnisse sind nach Naegeli das Maassgebende für die verschiedenen Formen und die verschiedenen physiologischen Wirkungen der Spaltpilze. Die gleiche Species kann unter dem Einfluss verschiedener äusserer Verhältnisse ihre morphologische und physiologische Constitution ändern; indem der nemliche Spaltpilz an jedem Orte seine Natur den neuen Verhältnissen nach und nach anpasst („Acclimatisationsvermögen“), geht aus dieser Anpassung eine nach morphologischer wie physiologischer Seite geänderte Constitution des Spaltpilzes hervor.

Mit den ebengemachten Angaben einer grossen Anzahl bedeutender Botaniker, nach denen also dieselbe Pilzspecies einen weiten Formenkreis, als *Micrococcus*, *Bacterium*, *Vibrio*, *Spirillum*, zu durchlaufen und verschiedene biologische Wirkungen auszuüben vermag, contrastiren eigenthümlich die Anschauungen der meisten Aerzte und pathologischen Anatomen, welche mit Cohn für jede besondere Infectionskrankheit ihre besondere Pilzspecies als Krankheitsursache annehmen. Die Bestrebungen der letzteren Richtung gehen dahin, den Beweis zu liefern, dass einer jeden besonderen Krankheit als ätiologisches Moment ein Pilz von besonderer Form und besonderer Fermentwirkung entspricht und dass Uebergänge zwischen den Pilzformen der einzelnen Krankheiten nicht existiren.

Was die morphologische Seite der Pilzfrage anbetrifft, so bin ich ebenfalls auf eigene Erfahrungen hin nicht der Anschauung, dass alle möglichen Spaltpilzformen nur Entwicklungsstufen eines und desselben Pilzwesens sind. Ich habe trotz zahlreichster Versuche nach dieser Richtung hin in den Jahren 1873—1877 niemals gesehen, dass in einer pathologischen Flüssigkeit, die mikroskopisch nur eine Pilzform, also z. B. Kugelbakterien, enthielt, ein *Bacillus ulna*, eine *Vibrio*form oder eine *Spirobakteria* sich einstellte, auch wenn ich die betreffende Flüssigkeit, selbstverständlich unter den bekannten Cautelen, monatelang im Brütöfen hatte stehen lassen. In gleicher Weise trat auch beim Wechsel des Nährmaterials eine derartige Entwicklung niemals ein, mochte ich die betreffende Kugelbakterienform in Pasteur'scher oder Cohn'scher Lösung in Eiweisshaltigen oder in einfacheren Nährlösungen aussäen und im Brütöfen wochenlang bei 37,5° C. anstellen. Es existiren also auch meiner Erfahrung nach in der That unter den Spaltpilzen gewisse unvermittelte, nicht durch Zwischenstufen in einander übergehende Formen.

Für zwei Formen jedoch, die uns von pathologischer Seite insonders interessiren und auch bei meinen obigen Fällen zur Beobachtung gelangten, muss ich allerdings einen genetischen Zusammenhang annehmen; es sind dies die Kugelbakterien und die kürzesten Stäbchenformen, unter welchen letzteren ich solche verstehe, die an Grösse den Durchmesser eines menschlichen rothen Blutkörperchen nicht übertreffen, meist viel kleiner sind und nur $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{6}$ vom Durchmesser menschlicher rother Blutkörperchen erreichen.

Für die genetische Zusammengehörigkeit dieser beiden Formen sprechen mir verschiedene Gründe und zwar zunächst das Vorkommen von Uebergangsformen zwischen beiden Gebilden in derselben Flüssigkeit. Man trifft nemlich, wie ich mehrfach gesehen habe, neben den exact runden oder ovalen und exact stäbchenförmigen Gebilden längliche Körperchen von derselben Grösse, wie die Stäbchen, aber mit abgerundeten Enden und mit mehr oder weniger tief greifenden welligen Seitenconturen, welche letzteren Gebilde dem Aussehen nach wohl zweifellos als Entwicklungsphasen von Kugel- zu Stäbchenformen zu betrachten sind. Insonders aber spricht für den entwicklungsgeschichtlichen Zusammenhang beider Gebilde die wiederholt von mir constatirte

Thatsache, dass man bei einer Aussaat ausschliesslich runder Formen unter allen Cautelen die genannten kurzen Stäbchenformen durch Züchtung erhalten kann.

So wurde z. B. am 10. November 1874 von einer puerperalen Peritonitis aus der Bauchhöhle unter allen Cautelen Eiter in ein ausgeglühtes Reagensglas aufgefangen; der Eiter hatte bei sofort angestellter und vielfach wiederholter mikroskopischer Untersuchung ausschliesslich nur Micrococcen und zwar einfach, in Dumbbelform, in Ketten zu 3—4 Gliedern und in Zoogloeaform ergeben. Dieser Eiter wurde nun zur Züchtung verwandt und zu dem Zwecke eine $\frac{3}{4}$ Stunden gekochte Cohn'sche Flüssigkeit ¹⁾ am 10. Nov. im ausgeglühnten Reagensglase mit einigen Tropfen des puerperalen Eiters besät, die Flüssigkeit mit Carbolwatte verschlossen und im Brütoven bei 37° C. angestellt. — Am 17. Nov. ist die inficirte Cohn'sche Lösung bereits stark getrübt, zeigt aber bei der an diesem Tage unter allen Cautelen vorgenommenen Untersuchung ausser Micrococcen noch keine andersartigen Formen, als in dem ursprünglichen Eiter, also insonders noch keine Stäbchenformen; der einzige Unterschied zwischen der Einsaat und den heute zur Beobachtung gelangenden Micrococcen ist der, dass die letzteren wohlbeleibter geworden sind, als sie in der Einsaat waren. — Am 11. December wurde die zweite Untersuchung der inficirten Cohn'schen Flüssigkeit vorgenommen. — Die Trübung der Lösung ist noch stärker geworden und mikroskopisch sind ausser den bereits am 17. Nov. gefundenen Micrococcenformen in der Flüssigkeit jetzt neu hinzugekommen zahlreiche kurze cylindrische Stäbchen, die den Durchmesser rother Blutkörperchen nicht erreichten, einfach und zu zweien zusammenhängend. — Ganz die-

¹⁾ Im Laufe der Jahre ist die Cohn'sche Flüssigkeit sehr vielfach zu Kochversuchen verwandt worden. Aus allen diesen Versuchen ergab sich als übereinstimmendes Resultat, dass bei einem $\frac{3}{4}$ —1stündigem effectivem Erhitzen der genannten Lösung (ebenso wie der Pasteur'schen Flüssigkeit) auf 100° C. in allen Fällen die Entwicklung von Bakterienkeimen verhindert worden ist; die Beobachtung ist bis über 7 Monate ausgedehnt worden. Mit dieser Angabe ist selbstverständlich nicht gesagt, dass nicht andere Manipulationen z. B. Kochen im zugeschmolzenen Rohr schneller als obiges Kochen in offenen Kolben die Bakterienkeime tödtet. Auch widerspricht die bekannte Resistenzfähigkeit gewisser Pilze, wie der Heupilze, wenn dieselben einmal zur Entwicklung gelangt sind, gegen Siedhitze obiger Angabe nicht.

selben Microbakterien finden sich ausser den eingesäten runden Formen auch in einer zweiten Cohn'schen Probe vor, die gleichzeitig mit der ersten am 10. Nov. mit demselben puerperalen Eiter inficirt worden war und am 11. Dec. überhaupt zum ersten Male behufs mikroskopischer Untersuchung eröffnet wurde. —

Als Controlversuch diente eine nicht inficirte, übrigens aber ebenso behandelte Cohn'sche Lösung, die, an demselben Tage angestellt, bis zum 11. Dec. vollkommen klar und organismenfrei geblieben war, zum Beweis, dass in den mit Eiter inficirten Proben keine sonstige Verunreinigungen stattgefunden haben. — Ich hebe hier gleich hervor, dass auch der Eiter bei der Gewinnung selbst aus der Bauchhöhle durch etwa hineingefallene andere Keime nicht verunreinigt sein konnte; denn, abgesehen von den angewandten Cauteleu bei der Gewinnung fanden sich in dem Eiter selbst, der nach beinahe 4 wöchentlichem Stehen im Brütöfen noch mehrfach untersucht worden ist, absolut keine andere Pilzformen vor, als die auch bei der ersten Untersuchung am 10. Nov. bereits gefundenen Micrococcenformen. Erst mit der Aenderung des Nährmaterials (Transplantation in Cohn'sche Lösung) ging also die Entwicklung der Kugel- zu Stäbchenformen in diesem Falle vor sich.

11. März 1875. Drei Monate nach der zweiten mikroskopischen Untersuchung, also in toto 4 Monate nach der ersten Inficirung der Cohn'schen Lösung mit dem puerperalen Eiter, wird die Probe, die während der ganzen Zeit im Brütöfen bei 37° C. gestanden hatte, noch einmal untersucht, um zu sehen, ob sich vielleicht ausserdem noch neue Spaltpilzformen in der Züchtungsflüssigkeit im Laufe dieser 12 Wochen entwickelt haben. Die Cohn'sche Lösung ist inzwischen gelblich geworden, zeigt einen dicken bröckligen gelblichen Bodensatz, hat einen sehr angenehmen Apfelgeruch angenommen, und ergiebt bei der mikroskopischen Untersuchung im Bodensatz ausserordentlich reichliche Diplococcen und Ketten von Kugelbakterien zu 3—6 Gliedern und, weniger reichlich im Bodensatz, desto reichlicher aber in der darüber stehenden Flüssigkeit Microbakterien, höchstens von der Grösse des halben Durchmessers rother Blutkörperchen. Neue Spaltpilzformen, etwa lange Fadenbakterien oder Schraubenbakterien, sind im Laufe von 4 Monaten in der Züchtungsflüssigkeit also nicht aufgetreten.

Die eben beschriebene, durch Organismen stark getrübt Cohn'sche Lösung wird nun am 11. März von Neuem in eine frisch dargestellte, $\frac{3}{4}$ Stunden gekochte, völlig klare Cohn'sche Probe ausgesät. Bis zum 26. März ist diese letztere Probe völlig undurchsichtig, am 2. April wird dieselbe geöffnet und zeigt bei der mikroskopischen Untersuchung ebenfalls nur die eingesäten Formen, d. h. Microbakterien weit unter dem Durchmesser rother Blutkörperchen und Kugelbakterien als Diplococcen, als kurze Ketten und, was in der Einsaat weniger in die Augen fiel, als dichte Zoogloeahaufen, die an der Peripherie mehrfach von den kurzen Stäbchenformen umgeben sind. Neue Formen, Schraubebakterien, Fadenbakterien sind also auch bei fortgesetzter Cultur nicht aufgetreten.

Ich habe noch vielfach im Laufe der Jahre derartige Transplantationsversuche ausschliesslich von Kugelbakterien vorgenommen und wiederholt die beschriebenen kurzen Stäbchen durch Züchtung erhalten. Der eben ausführlich mitgetheilte Versuch, bei dem durch Controlversuche Verunreinigungen mit andersartigen Keimen ausgeschlossen sind, reicht meiner Meinung nach hin für den Nachweis der morphologischen Zusammengehörigkeit der Kugelbakterien und kürzesten Stäbchenformen.

Es giebt aber ausser den bisher angegebenen Gründen (Uebergangsformen, Züchtungsversuchen in künstlichen Nährflüssigkeiten) noch einen dritten Beweis für den genetischen Zusammenhang zwischen Kugelbakterien und kürzesten Stäbchenformen und zwar ist dies der Versuch am lebenden Thier.

Man kann nemlich, ebenso wie im Reagensglase, auch im subcutanen Gewebe des lebenden Thieres nach der Injection ausschliesslich runder Formen die Stäbchenformen von der erwähnten Grösse erhalten.

Zum Beweis diene folgender Versuch.

Von einer Peritonitis suppurativa pyaemica, die nach einer Ellenbogengelenksresection entstanden war, wurde der Eiter am 28. Juli 1873 unter allen Cautelen in einem ausgeglühten Reagensglase aufgefangen. Der Eiter zeigte mikroskopisch bei vielfach wiederholter Untersuchung ausser stark granulirten Eiterkörperchen ausschliesslich nur sehr schöne lange Ketten von Kugelbakterien bis zu 8 Gliedern und zwar in ganz ausser-

ordentlicher Menge. Dieser Eiter wurde am 29. Juli vier Meerschweinchen in der Dose von $\frac{3}{4}$ Pravaz'scher Spritze subcutan am Rücken injicirt und zwar nach vorhergehender wiederholter sorgfältigster Reinigung der bisher nicht gebrauchten Pravaz'schen Spritze mit absolutem Alkohol und nach sorgfältigstem Abwaschen der Haut mit Carbolsäure. — Das erste Meerschweinchen stirbt im Laufe des zweiten Tages nach der Injection. Der Sectionsbefund, der hier nur soweit mitgetheilt wird, als derselbe uns für vorliegende Frage interessirt, ergab im Bereiche der Injectionsstelle ein weitverbreitetes, blutig seröses, subcutanes Oedem mit wenigen Eiterkörperchen und in diesem Oedem fast gar keine von den so massenhaft mit dem Eiter injicirten schönen langen Ketten, sondern nur Diplococcen und, neu hinzugekommen, in grösster Menge kurze cylindrische Stäbchen, einfach oder zu zweien aggregirt; die einfachen höchstens vom halben Durchmesser rother Blutkörperchen. Ich hebe ausdrücklich hervor, dass das Thier in der Nacht vom 30. bis 31. Juli gestorben und am 31. Juli Morgens 7 Uhr secirt worden ist, dass die Cutis über der ödematösen Stelle völlig intact und nicht, wie man dies öfters sieht, nekrotisch abgestossen war, dass also weder Fäulnisserscheinungen (wie auch die Section zeigte) nach Verunreinigung von Aussen mit Stäbchenkeimen stattgefunden haben konnte.

In gleicher Weise gingen die 3 anderen injicirten Meerschweinchen schnell, innerhalb der nächsten 2 Tage nach der Injection zu Grunde und die Untersuchung des subcutanen Oedems an der Injectionsstelle ergab ganz denselben Befund wie bei No. 1, nemlich nur spärliche Formen von den injicirten schönen langen Ketten, vorwiegend Diplococcen und kleinste Stäbchen höchstens vom halben Durchmesser rother Blutkörperchen.

Auf Grund aller dieser eben mitgetheilten Erfahrungen bin ich also der Meinung, dass die Kugelbakterien und die beschriebenen Stäbchen, wenigstens soweit diese Formen bei den accidentellen Wundkrankheiten vorkamen, genetisch zusammengehören. Die Kugelbakterien können in Stäbchenformen übergehen, eine weitere Entwicklung der Kugelbakterien jedoch zu Faden- oder Schraubenbakterien findet unserer Erfahrung nach niemals Statt. Die Stäbchen, die wir bei den accidentellen Wundkrankheiten gefunden und durch Züchtung erhalten haben, sind zwar meist viel kleiner, kom-

men aber im Uebrigen den Formen am nächsten, die Cohn l. c. Taf. II Fig. 8—10 als *Bact. termo* abbildet. Mit der morphologischen Aehnlichkeit aber des *Bact. termo* und der Stäbchen, wie sie bei accidentellen Wundkrankheiten vorkamen, wird von uns die Gleichartigkeit beider auch hinsichtlich der biologischen Wirkung selbstverständlich nicht behauptet; denn *Bact. termo* ist das Ferment der Fäulniss nach Cohn, von Fäulniss aber war z. B. in dem oben beschriebenen Fall 3 (Erysipel) oder in dem Falle 2 (Septico-Pyämie) mit kürzesten Stäbchenformen gar keine Rede.

Nach den mitgetheilten Erfahrungen kann ich also das Pilzschema von Cohn, der die Kugelbakterien von den Stäbchenbakterien scharf trennt, jede Form einer besonderen Gruppe zuweist und die Stäbchenbakterien niemals aus den Kugelbakterien entstammen lässt, nicht durchweg acceptiren, sondern ich muss zum mindesten die Kugelbakterien und die kleinsten Stäbchen, wie sie bei den accidentellen Wundkrankheiten des Menschen und der inficirten Meerschweinchen (s. o.) vorkamen, zu einer Gruppe vereinigen.

Hierdurch komme ich der Auffassung von Klebs näher, der sich ebenfalls gegen die von Cohn eingeführte Trennung der Kugel- und Stäbchenbakterien aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen ausspricht (s. Arch. für experim. Path. Bd. I. S. 62). Klebs hält es für nothwendig, die beiden ersten Tribus (Gruppen) der Bakterien Cohn's, nemlich die Kugelbakterien (*Sphaerobacteria*) und die Stäbchenbakterien (*Microbacteria*) zu einer Tribus zu verschmelzen und als „*Microbacteria*“ zu bezeichnen. — Soweit kann ich allerdings vorläufig noch nicht gehen wie Klebs, der die ganze Tribus „*Microbacteria*“ Cohn's mit der Tribus „*Sphaerobacteria*“ Cohn's zu einer Tribus vereinigt und zwar deshalb kann ich nicht soweit gehen, wie Klebs, weil unter der Tribus „*Microbacteria*“ Cohn auch eine Art das „*Bacterium Lineola*“ (l. c. S. 170) aufzählt, die ich aus Kugelbakterien in obigen Versuchen niemals habe entstehen sehen. Abgesehen davon nemlich, dass dieses *Bact. Lineola* viel grösser ist, als die Stäbchen, die wir aus Kugelbakterien sich entwickeln sahen, besitzt dasselbe nach Cohn einen stark lichtbrechenden, weichen, mit fettartigen Körnchen reichlich durchsetzten und daher dunkelpunctirten Inhalt, der für unsere Stäbchenformen mit gleichmässigem Zellinhalt nicht zutrifft.

Wenn wir so nach den obigen Versuchen die Entwicklungsfähigkeit der Kugelbakterien zu den genannten Stäbchenformen nachgewiesen zu haben glauben, so involviret diese Entwicklungsmöglichkeit noch nicht die Nothwendigkeit, dass diese Entwicklung auch unter allen Verhältnissen vor sich geht. So sehen wir z. B. oben bei den künstlichen Züchtungsversuchen (S. 243 ff.), dass erst mit der Aenderung des Nährmaterials (Transplantation in Cohn'sche Lösung) die Entwicklung der Kugelbakterien des puerperalen peritonitischen Eiters zu Stäbchenformen zu Stande kam, während in dem Eiter selbst beinahe nach 4 wöchentlichem Stehen im Brütöfen noch keine Stäbchenformen zur Entwicklung gelangt waren, sondern nur die ursprünglichen Kugelbakterien gefunden wurden. Es scheint sogar, als wenn dieser Entwicklung von Kugel- zu Stäbchenformen in den Geweben und Flüssigkeiten des menschlichen Körpers, soweit dieselben der äusseren Luft nicht zugänglich sind, gewisse Schwierigkeiten entgegenstehen, denn sehr viele auch meinerseits früher gewonnenen Befunde zeigten bei den verschiedensten Infectiouskrankheiten nur die bekannten dichten Colonien von Kugelbakterien oder Ketten von diesen Individuen. In dieser Weise sind bekanntlich bei Pyämie, Diphtherie, Erysipelas, Puerperalfieber, infectiöser Periostitis, Hospitalbrand, Scharlach, Endocarditis, Pocken u. s. w. nach den bisherigen Untersuchungsmethoden promiscue nur die morphologisch nicht weiter unterscheidbaren Micrococcen gesehen. Ausser bei Recurrens und bei Milzbrand durfte man also auf Grund der bisherigen Methoden an eine besondere morphologische Pilzspecies für jede einzelne der erwähnten Krankheiten nicht denken. Aber auch nach der neuen Untersuchungsmethode mit Abbe'scher Beleuchtung und Anilinfärbung ergeben mir sehr verschiedenartige menschliche Wundinfectionskrankheiten die gleichen Pilzformen. Bei klinisch und anatomisch so verschiedenen Erkrankungen, wie Erysipel und Septico-Pyämie, fanden wir in gleicher Weise (s. o.) im Blut Kugelbakterien und kürzeste Stäbchenformen, welche letzteren nur eine Entwicklungsphase der ersteren sind. Wir müssen daher auch nach der neuen Untersuchungsmethode vorläufig für die menschlichen Wundinfectionskrankheiten noch an der Annahme qualitativer Verschiedenheiten („physiologischer Species“) bei morphologisch gleichem Aussehen der Pilze festhalten, wiewohl

ausdrücklich hervorzuheben ist, dass auch diese Annahme erst noch bewiesen werden muss. — Man darf nemlich nicht vergessen, dass letztere Vorstellung von in ihrer Fermentthätigkeit verschiedenen Bakterien für die verschiedenen eben aufgezählten Infectionskrankheiten nur aus Analogie mit den chromogenen und zymogenen Kugelbakterien hergeholt ist, dass dagegen der stringente und nicht bestrittene Beweis physiologischer Species unter den pathogenen Kugelbakterien, wie bereits erwähnt, ebenfalls erst noch zu erbringen ist.

Wir verurtheilen nun aber mit der vorläufigen Annahme physiologischer Species nicht, wie Naegeli dies thut (s. o.), die morphologischen Specificitätsbestrebungen. Die glänzenden Ergebnisse wohlcharakterisirter Pilzformen bei Recurrens und Milzbrand (Obermeier, Koch) lassen das Suchen nach besonderen, wenn auch nur „diagnostisch“ bemerkenswerthen Bakterienformen auch für andere Infectionskrankheiten gewiss gerechtfertigt erscheinen. Vervollkommnetere Untersuchungsmethoden werden vielleicht auch für die menschlichen Wundkrankheiten sichere morphologische Verschiedenheiten der Pilzformen in Zukunft ergeben. Andererseits muss man jedoch sehr davor warnen, in diesem Streben nach specifischen Pilzformen für jede besondere Krankheit, unwesentliche oder unbeständige Formverhältnisse in Bezug auf Grösse, Anordnung u. s. w. für specifisch zu stempeln. Namentlich auf dem Gebiete der für uns so wichtigen Kugelbakterien ist nach dieser Richtung hin, meiner Meinung nach, zu viel „Specifisches“ entdeckt worden.

IV. Ich muss nun auf gewisse Einwände eingehen, die man gegen Blutuntersuchungen, die für vorliegenden Zweck angestellt sind, erheben könnte. — Man könnte die Untersuchung des Blutes principiell für ungeeignet halten, um sich ein Urtheil über das Vorkommen mikroskopischer Organismen bei dem betreffenden Individuum zu bilden. Auf diesen Einwand muss ich bemerken, dass ich die Schwierigkeiten der Blutuntersuchung gegenüber der Untersuchung anderer Organe durchaus nicht verkenne. Ich weiss, dass Bakterien auf Schnitten im Gewebe und in localen Erkrankungsheerden leichter aufzufinden sind, als im Blut. Ein Jeder, der Bakterienuntersuchungen gemacht hat, weiss ferner, dass die mikroskopischen Organismen in Capillaren und in kleinen Gefässen

thrombotisch und embolisch stecken bleiben können, dass diese Ablagerung bisweilen in ausgiebiger Weise vor sich geht. Trotz alle dem, wiewohl also die Zahl der Micrococcen im strömenden Blut durch diese verschiedenen Arten der Ablagerungen im Gewebe und in den Gefässen geringer wird, circulirt dennoch ein sehr grosser Theil der mikroskopischen Organismen mit dem Blutstrom. Ich habe im Jahre 1873 bei Versuchen, die gerade die Durchlässigkeit der kleinsten Gefässe für mikroskopische Organismen im Auge hatten, Individuen der verschiedensten Form, darunter solche, die Riesen waren gegen die bei accidentellen Wundkrankheiten in Betracht kommenden Bakterienformen, 2 Capillarkreisläufe in grösster Menge überwinden sehen. Es wurde nemlich damals faules Blut mit Micrococcen, *Bact. termo*, daneben aber auch mit den grössten Bacillenformen („Riesenbakterien“) Hunden in die *Art. cruralis* peripherisch injicirt und ich fand alle diese Formen in ganz ausserordentlicher Menge bei den kurze Zeit nach der Injection gestorbenen Hunden im linken Ventrikel wieder vor. Die Durchlässigkeit kleinster Gefässe für diese Organismen ist daher eine sehr bedeutende und die Wahrscheinlichkeit der völligen Ausschaltung der Organismen aus dem kreisenden Blute auf thrombotischem Wege, durch Steckenbleiben derselben in kleinsten Gefässen, eine sehr geringe. —

Ferner weisen nun aber auch die Impfversuche darauf hin, dass das Blut ein sehr geeignetes Untersuchungsmaterial zur Nachforschung nach der fraglichen Krankheitsnoxe sein muss. Die Impfversuche der verschiedensten Autoren zeigen nemlich direct, dass der Giftstoff nicht etwa total in das Gewebe oder thrombotisch in kleinste Gefässe deponirt wird, sondern sehr energisch und concentrirt in der grossen frei kreisenden Blutmasse sich vorfindet. So benutzte Davaine (*Bulletin de l'Acad.* 1873) zu seinen successiven Inoculationen beständig Blut aus dem Herzen seiner septischen Thiere und fand bekanntlich, dass bei fortgesetzter Impfung mit diesem septicämischen Blut von einer Generation auf die andere schliesslich erstaunlich geringe Mengen (für die 10. Generation 1 Zehntausendstel bis 1 Zwanzigtausendstel Tropfen, für die 25. Generation sogar nur 1 Zehntrillionstel Tropfen) hinreichen, um den Tod herbeizuführen. — Clementi und Thin (Untersuchungen über putride Infection. *Med.*

Jahrb. 1873) benutzten zu ihren Weiterimpfungen ebenfalls Blut, das zum Theil lebenden Thieren mit bereits auffälligen Krankheitssymptomen entnommen war oder von Leichen der in Folge von Infection gestorbenen Kaninchen herrührte. Sie fanden ebenfalls septisches Durchgangsblut in ausserordentlich kleinen Dosen (1 Decimilligramm) noch hinreichend, um Kaninchen zu tödten. — Dreyer (Ueber zunehmende Virulenz des septischen Giftes. Arch. f. exp. Path. Bd. II. S. 149) wandte dasselbe Verfahren, wie Davaine bei Kaninchen an und hat ebenfalls septisches Herzblut zu seinen Inoculationen benutzt. Dreyer findet noch viel kleinere Zahlen in Betreff der tödtlichen Dosis mit septicämischem Blute bei den verschiedenen Generationen, als es von Davaine angegeben ist (für die 8. Generation bereits 1 Zehntausend-millionstel Tropfen); das septicämische Blut ist also nach Dreyer noch perniciöser als nach Davaine. — Koch (l. c. S. 54), der die Versuche von Davaine in nicht so ausgiebiger Weise wie die bisher genannten Autoren bei seinen pyämischen Kaninchen wiederholt hat, findet im Gegensatz zu den genannten Autoren zwar keine steigende Virulenz des successive verimpften Blutes, es genügt aber immerhin auch nach Koch's Versuchen ein sehr geringes Quantum Blut ($\frac{1}{10}$ Tropfen) aus dem Herzen eines pyämischen Kaninchens, um ein anderes Kaninchen ebenfalls pyämisch zu inficiren; ähnlich, wenn auch etwas grössere Dosen zur Infection erforderlich sind, liegen die Verhältnisse bei dem Prozess, den Koch als Septicämie bei seinen Kaninchen bezeichnet.

Alle diese Versuche weisen also jedenfalls auf eine sehr bedeutende Virulenz des frei im Herzen oder in den Gefässen befindlichen Blutes hin; sie berechtigen sehr wohl beim Suchen nach dem fraglichen Giftstoff ganz besonders das Blut in Untersuchung zu ziehen und lassen erwarten, Falls dieser Giftstoff morphologischer Natur ist, denselben stets im Blute mikroskopisch aufzufinden. Ueberdies haben wir bereits mehrfach hervorgehoben, dass bei unseren Blutuntersuchungen nicht eine beliebige Blutprobe, hier und da einmal entnommen, als Maassstab für unser Urtheil über das Vorkommen mikroskopischer Organismen galt, sondern dass viele Dutzende von Blutproben bei jedem einzelnen Individuum untersucht worden sind, dass bei den Pyämischen die klinisch wichtigen Zeitpunkte (Schüttelfröste), in denen wahrscheinlich Aufnahme septischer Stoffe

stattfindet, besonders berücksichtigt wurden, dass bei den Erysipelatösen der Erysipelrand, als Ort wo erfahrungsgemäss die Bakterien bei ihrem Vorkommen am ausgesprochensten ihren Sitz haben, der Untersuchung unterzogen wurde; und dass das Blut schliesslich auch durch Züchtung und Ueberimpfung auf die Cornea auf das Vorhandensein von Organismen controlirt wurde.

Ich muss aber noch hinzufügen, dass mir die Blutuntersuchung noch deshalb so äusserst wichtig scheint, weil sie meiner Meinung nach die sicherste Controle des todten Materials durch das lebende gewährt. Ich kann auch heute noch nicht von dem Standpunkt lassen, den ich gelegentlich der Discussion über accidentelle Wundkrankheiten auf dem IV. Chirurgencongress vertreten hatte, dass ich principiell die Untersuchung am Lebenden, wenn irgendwo, so grade in der Pilzfrage für die beste halten muss, denn jeder, der sich mit dieser Frage beschäftigt, wird wegen der Gefahr der postmortalen Verunreinigung ein gewisses Unbehagen bei Untersuchung von Präparaten aus der Leiche nicht unterdrücken können, selbst wenn dieselben unter allen möglichen Cautelen gewonnen sind.

Aus allen diesen Gründen kann ich also einen etwaigen Einwand, dass das Blut ein ungeeignetes Untersuchungsmaterial sei, für nicht zutreffend halten; ich bin im Gegentheil der Meinung — und die Blutuntersuchungen bei Recurrens weisen darauf hin — dass die methodische Untersuchung grade von diesem Gewebe geeignet ist, uns Aufschlüsse zu geben über die Frage vom Vorkommen mikroskopischer Organismen bei accidentellen Wundkrankheiten.

Die Antwort auf diese Frage nach der neuesten Methode ist bereits oben gegeben. Das in vielen Dutzenden von Präparaten entnommene Blut wurde 3 Mal (2 Septico-Pyämie, 1 Erysipel) mit positivem Erfolg; 1 Mal (reine Septicämie) intra vitam ohne Erfolg, post mortem aus analoger Hautstelle mit Erfolg; in 3 Fällen hingegen (1 Septico-Pyämie, 1 reine Septicämie, 1 Erysipel) ganz resultatlos auf Microorganismen untersucht. — In gleicher Weise, wie beim Menschen, gehen auch die Angaben der verschiedenen Autoren über das Vorkommen von Organismen im Blut bei geimpften Thieren (s. o.) auseinander.

Auf die Schlussfolgerungen aus den wechselnden Befunden von Microorganismen habe ich bereits oben (S. 238 ff.) am Ende der Erysipelfälle hingewiesen.

Ich sehe in den positiven anatomischen Untersuchungsergebnissen in Bezug auf Organismen in einer Reihe von Fällen und den negativen Ergebnissen in einer anderen Reihe identischer Fälle, auch nach der ausgezeichneten Koch'schen Untersuchungsmethode, einen erneuten Beitrag für die Vorstellung, die mir schon seit langer Zeit auf andere Erfahrungen hin wahrscheinlich scheint, dass die Bakterien bei den accidentellen Wundkrankheiten nur als „Giftträger“ functioniren, dass aber die „Entstehung“ der betreffenden Gifte noch in dubio ist.

V. Die Frage, ob die Microorganismen nur als „Giftträger“ functioniren oder ob dieselben als „Giftproducenten“ Krankheits-erregend wirken, ist practisch und theoretisch gewiss von grösster Wichtigkeit. Wenn wir auf Grund anatomischer Ergebnisse die uns wahrscheinliche Beantwortung dieser Frage bisher in ersterem Sinne gegeben haben, so erlauben wir uns jetzt noch kurz auf die experimentelle Entscheidung dieser Frage, soweit die accidentellen Wundkrankheiten in Betracht kommen und soweit wir selbst Experimente angestellt, einzugehen.

Ich würde den Bakterien nicht die Rolle als „Giftträger“ vindiciren, wenn die bisher vorliegenden Experimente den zwingenden Nachweis lieferten, dass diese Organismen entweder als „Giftproducenten“ Krankheits-erregend wirken oder als „Individuen“ die unmittelbare Krankheitsnoxe sind.

Dieser zwingende experimentelle Beweis ist aber meiner Meinung nach bisher nicht erbracht, weder für den *Micrococcus putridus* oder septischer Flüssigkeiten noch für den *Micrococcus pyaemicus*, *erysipelatosus*, *diphthericus*, wiewohl mir nicht unbekannt ist, dass manche Experimentatoren, insonders auf Grund ihrer vergleichenden Versuche mit den bakterienfreien Filtraten einerseits und den bakterienhaltenden Rückständen desselben Materials andererseits, ihre Schlussfolgerungen in Bezug auf die Parasiten in letzterem Sinne gezogen haben. Hierhin gehört vor Allem Klebs-Tiegel.

Nach Klebs (a. a. O. Beiträge zur pathol. Anatomie der Schusswunden S. 121) sollen auf Grund der von Tiegel unter seiner Leitung angestellten Vergleichsversuche mit septischem Material nur die Pilzmassen, bei Kaninchen injicirt, locale Eiterung und bis zum Tode continuirliches Fieber hervorbringen, während die Thonzellenfiltrate desselben Materials nur ein vorüber-

gehendes Fieber und niemals locale Eiterung verursachten. In dieser Differenz der Wirkung d. h. der höchst energischen Wirksamkeit des bakterienhaltigen Rückstandes gegenüber der auf's Aeusserste abgeschwächten, nur kurz dauerndes Fieber machenden Wirkung des bakterienfreien Thonzellenfiltrates sieht Klebs (Arch. für exp. Path. Bd. I. S. 34 ff.) den unbedingten Beweis für die Bedeutung der mikroskopischen Organismen in dem zuletzt erörterten Sinne, dass dieselben nemlich bei den betreffenden Prozessen, und zwar ganz allein, entweder direct oder vermöge der Umsetzungen, welche sie einleiten, als Krankheitserreger functioniren.

Dem gegenüber muss ich nun bemerken, dass ich dieser Schlussfolgerung von Klebs hinsichtlich der Function der Bakterien nicht beitreten kann und zwar deshalb nicht, weil die Versuche von Tiegel, welche die Grundlage zu dieser Schlussfolgerung abgeben, keineswegs einwandfrei sind.

a) Wir gehen hier zunächst auf die von Klebs zu seiner Schlussfolgerung benutzte, angeblich auf's Aeusserste abgeschwächte Wirkung der Thonzellenfiltrate ein.

Ich habe ziemlich frühzeitig ebenfalls derartige vergleichende Versuche mit Thonzellenfiltrat einerseits und Millionen von Bakterien enthaltendem Rückstand andererseits und zwar in grösserer Anzahl als Tiegel angestellt und im Gegensatz zu Tiegel gesehen, dass die Thonzellenfiltrate wesentlich in gleichem Sinne zu wirken im Stande sind, wie die stark pilzhaltigen Rückstände. Diesen im Ganzen gleichen Effect nach Injection von Filtrat und bakterienhaltigen Rückstand habe ich bei verschiedenen Thierarten, bei Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden bereits im Jahre 1872 constatirt und die gewonnenen Resultate auszüglich (1873. Centralbl. für d. med. Wiss. No. 8) mitgetheilt.

Grade für Kaninchen, an denen Tiegel ebenfalls experimentirt hat, hob ich damals l. c. ausdrücklich hervor, dass sich in meinen Versuchen keineswegs eine so eclatante Differenz in der Wirkung der pilzhaltigen Flüssigkeit und des Filtrates herausstellte, obgleich ich das Filtrat sogar in kleineren Mengen injicirte, als von Klebs angegeben wird (4—6 Ccm.) und nur 1 Mal, während dieser von wiederholten Injectionen spricht. Ausserdem habe ich aber damals gezeigt, dass selbst wenn das Thonzellenfiltrat eine schwächere Wirkung hervorbringt als der bakterienhaltige Rückstand (siehe l. c.

Blutfiltrat gegenüber dem faulen Blute selbst), sogar diese verminderte Wirkung des Filtrates keineswegs sofort im parasitären Sinne d. h. durch den mangelnden Gehalt des Filtrates an Bakterien erklärt werden darf, sondern dass diese Abschwächung des Filtrates durch andere Gründe, wie z. B. chemische Veränderung des letzteren bedingt sein muss. Als Beweis hierfür dienten mir die Versuche mit Blutfiltrat, zu dem Bakterien direct zugesetzt waren (s. l. c. Versuchsreihe No. 5). — Hinsichtlich des letzteren Punktes, der chemischen Veränderungen des Filtrates, wies ich nemlich damals am faulen Blute nach, dass gewisse sehr deletär wirkende Stoffe des Faulblutes z. B. H_2S durch die porösen Thonzellen bei der Filtration zurückgehalten werden, dass somit durch die Methode der Filtration durch Thonzellen an und für sich nachweislich Veränderungen ausgelöst werden, in Folge deren der Rückstand sich nicht bloß durch den Gehalt an Bakterien, sondern auch in chemischer Beziehung vom Filtrat unterscheidet. Dieser Nachweis liess den Schluss sehr wohl zu, dass auch ein Theil des gelösten putriden und septischen Giftes selbst in den Poren der Thonzellen gebunden wird, eine Möglichkeit, die auch Panum zugiebt (dieses Archiv Bd. 60. S. 319).

Auf alle diese Erfahrungen hin, die ich im Jahre 1872 gemacht hatte, war ich also der Meinung, dass es irrtümlich ist, eine eventuelle Abschwächung der Wirkung des Bakterienfreien Thonzellenfiltrates gegenüber der Wirkung des Bakterienhaltigen Rückstandes in der Weise von Klebs als „zwingend“ für die Anschauung zu verwerthen, dass die mikroskopischen Organismen allein als Krankheitserreger functioniren.

Von anderen Autoren (Panum, Bergmann, Raison, Anders, Küssner, Clementi, Thin u. s. w.) sind ebenfalls zahlreiche Versuche mitgetheilt, die in der Absicht angestellt waren, die Wirkung putriden und septischer Flüssigkeiten nach Entfernung der Bakterien zu prüfen.

Als übereinstimmendes Resultat aller dieser Versuche stellte sich heraus, dass die vollkommen Bakterienfreien oder nur sehr vereinzelt Bakterien enthaltenden Filtrate, Diffusate und durch Sedimentirung oder Ueberschütten mit thierischer Kohle oder Gefrie-

ren geronnenen wasserklaren oberflächlichen Flüssigkeitsschichten zweifellos die Symptome der putriden und septischen Infection auszulösen vermögen. Auch bei diesen Experimentatoren treten die giftigen Wirkungen nach der Injection der Bakterienfreien Flüssigkeiten in einer Reihe von Versuchen so entschieden und heftig als nur irgend möglich in die Erscheinung, in einer anderen Reihe von Experimenten blieb die giftige Wirkung der Filtrate ebenfalls keineswegs aus, wiewohl sich eine gewisse Abschwächung gegenüber der Wirksamkeit des ursprünglichen Bakterienhaltigen Materials nicht verkennen liess, eine Abschwächung, die jedoch nach den obigen Erörterungen sehr wohl auf die angewandten Isolationsmethoden selbst zurückgeführt werden kann.

Jedenfalls weisen die mitgetheilten Versuche übereinstimmend darauf hin, dass die Filtrate septischer und putrider Flüssigkeiten keineswegs nur ein kurzdauerndes Fieber machen, wie Klebs aus den Versuchen von Tiegel schliesst, und dass dieselben keineswegs ihre vergiftende Wirkung eingebüsst haben.

Die Wirkungslosigkeit oder auf's Aeusserste abgeschwächte Wirkung der Bakterienfreien Filtrate d. h. der flüssigen Bestandtheile putriden und septischen Materials können wir also nicht zulassen. Hiermit fällt der erste von Klebs oben angeführte Punkt fort, der uns unbedingt nöthigen soll, auf die mikroskopischen Organismen allein als Krankheitserreger zu recurriren.

Wir deuten in Uebereinstimmung mit anderen Autoren die den Klebs-Tiegel'schen Resultaten entgegengesetzten Ergebnisse mit Bakterienfreien Filtraten, Diffusaten u. s. w. vielmehr so, dass das wirksame Gift in den putriden und septischen Flüssigkeiten in gelöster Form existiren muss und unabhängig von der Gegenwart der Bakterien im thierischen Körper seine charakteristischen Wirkungen zu äussern im Stande ist. Die Möglichkeit, dass die Bakterien die Production dieser wirksamen Gifte und somit indirect die putride und septische Infection veranlassen, ist durch die vorstehenden Versuche mit den Filtraten allerdings nicht widerlegt, ein zwingender Beweis aber, wie Klebs behauptet, für diese Leistung der Bakterien liegt in den Ergebnissen der Filtratinjectionen keineswegs vor. Hierzu sind andere Experimente erforderlich.

Bekanntlich sind nun im Laufe der Jahre mehrfach Experimente angestellt, um direct die in Rede stehende Giftproducirende Fähigkeit der Parasiten innerhalb des thierischen Organismus zu beweisen. Die hierhergehörigen Versuche gehen sämmtlich darauf aus, die Bakterien von den in Lösung befindlichen, ihnen anhaftenden wirksamen giftigen Stoffen der faulenden und septischen Flüssigkeiten zu befreien und die Mikroorganismen alsdann selbst in chemisch möglichst indifferenten Flüssigkeiten (destillirtem Wasser, Pasteur'scher, Cohn'scher Lösung u. s. w.) auf den Thierkörper einwirken zu lassen. Liesse sich der Nachweis führen, dass die so isolirten Bakterien stets oder in der grössten Anzahl der Fälle die Erscheinungen der putriden und septischen Infection auszulösen vermögen, so könnte man allerdings gegen den Schluss nichts einzuwenden haben, dass die Organismen allein als Krankheitserreger functioniren.

Diese Schlussfolgerung ist in der That von Klebs auf Grund der zweiten Reihe der hierhergehörigen Tiegel'schen Versuche gemacht worden. „Die enorme Wirksamkeit der septischen Micrococcen nach ihrer Trennung von der ursprünglichen Flüssigkeit und Reinigung durch Waschen mit H_2O beweist, dass die Uebertragung der betreffenden Prozesse nur durch die körperlichen Theile vermittelt wird, die entweder direct oder vermöge der Umsetzungen, welche sie erfahren resp. einleiten, wirksam werden“ (Klebs, Arch. f. exp. Path. Bd. I S. 35).

Dem gegenüber muss ich nun bemerken, dass ich die „zwingende Natur“ auch dieser Schlussfolgerung von Klebs nicht anerkennen kann: denn eine grössere Anzahl anderer Experimentatoren fand auf Grund zahlreicherer Versuche durch Waschen mit destillirtem Wasser gereinigte Bakterien keineswegs enorm wirksam, sondern stets oder in gewissen Fällen völlig wirkungslos.

Zunächst haben Hiller, Anders und ich mit ausgewaschenen, in Aq. destill. suspendirten „Fäulnissbakterien“ experimentirt. — Hiller (a. a. O. allgem. med. Ctrltztg. 1874 No. 1 u. 2) hat die Auswaschungsversuche mit Bakterien aus putriden und Züchtungs-Flüssigkeiten in ausgiebiger Weise angestellt und begründet auf diese Versuche hin wesentlich seine Anschauungen über die Bedeutung der parasitären Organismen. Die Resultate der Hiller'schen Injectionsversuche bei Thieren mit derartig isolirten, von allen an-

haftenden chemischen Substanzen befreien und in Aq. destill. suspendirten Bakterien sind übereinstimmend negativ ausgefallen. Die Thiere ertrugen den Eingriff durchweg gut, blieben nach über 2monatlicher Incubationszeit ohne Ausnahme am Leben, bekamen weder locale Entzündung oder Abscessbildung noch allgemein Fieber, Schüttelfrost oder sonstige Störungen des Allgemeinbefindens.

In ähnlicher Weise ist später Anders (Deutsche Zeitschrift f. Chirurg. 1877 S. 31) mit Fäulnisbakterien verfahren; nach ihm sind die ausgewaschenen Bakterien ebenfalls stets völlig wirkungslos gewesen.

Ich selbst habe nun im Jahre 1874 auf gleichartige Fäulnisflüssigkeiten, wie Hiller z. B. auf faules Blut stundenlang, 24—36 Stunden, destillirtes Wasser in grossem Ueberschuss, unter sehr häufigem Umschütteln einwirken lassen, das Wasser durch Thonzellen abfiltrirt, wieder erneuert und nochmals abfiltrirt etc. und die so durch anhaltendes Auswaschen gereinigten Bakterien Meer-schweinchen injicirt. Im Gegensatz zu Anders und Hiller habe ich nun damals wiederholt gefunden, dass das 36 Stunden mit destillirtem Wasser gereinigte Bakterienhaltige faule Blut seine deletäre Wirkung auf den thierischen Organismus nicht eingebüsst hatte, sondern ganz ausserordentlich giftig wirkte, so dass kaum ein Unterschied vorhanden war nach Injection von ausgewaschenem faulem Blute einerseits und von unverarbeitetem faulem Blute andererseits.

Die Versuche mit den ausgewaschenen Fäulnisbakterien gleichartigen Fäulnismaterials ergaben also nach den verschiedenen Beobachtern in einer Reihe von Fällen negative, in einer anderen Reihe positive Resultate.

Es handelt sich aber bei den oben erwähnten Angaben von Klebs über die enorme Wirksamkeit ausgewaschener Micrococcen um „septisches“ Material, um ausgewaschene „septische“ Micrococcen. Der von Hiller gelieferte Nachweis, dass die in Fäulnisflüssigkeiten vorkommenden Bakterien nach Auswaschen mit Aq. destill. unschädlich sich erweisen können, — nicht immer erweisen, wie H. meinte — ist noch keineswegs ein Beweis, dass auch alle anderen Bakterien ebenfalls unschädlich sind. Deshalb

bin ich auch der Meinung, dass die verallgemeinernden Schlüsse Hiller's aus seinen negativen Resultaten mit ausgewaschenen Fäulnissbakterien sehr wohl, wie dies geschehen ist, angegriffen werden können. Ich kann, wie andere Autoren, die Berechtigung nicht anerkennen, die für die ausgewaschenen Fäulnissbakterien von Hiller gefundene Schädlosigkeit ohne Weiteres auch für andere etwaige specifisch wirkende Bakterien in Anspruch zu nehmen. Für letztere Bakterien sind besondere Versuche nöthig.

Ich habe nun im Jahre 1873 wiederholt derartige Versuche angestellt und specifische Organismen aus Eiter pyämisch und septisch gewordener Individuen nach derselben Methode wie Klebs-Tiegel durch anhaltendes Durchleiten von eben dargestelltem Aq. destill. gereinigt und die Wirksamkeit der so isolirten specifischen Bakterien bei Meerschweinchen und Katzen geprüft.

Auf diese Versuche hin, die eine viel grössere Anzahl umfassen, als die Versuche von Klebs-Tiegel, muss ich nun sagen, dass ich die von Klebs hervorgehobene „enorme Wirksamkeit“ der ausgewaschenen septischen Micrococcen ebenfalls keineswegs als allgemein gültig ansehen kann. Meine Versuche ergaben vielmehr zunächst in einer Reihe von Fällen (4), dass die ausgewaschenen Micrococcen septisch völlig unwirksam waren und keine von den bekannten septischen Erscheinungen auslösten, während nach Injection desselben unverarbeiteten Materials sämtliche Meerschweinchen (4) prompt im Laufe von 48 Stunden unter exquisiten septischen Erscheinungen (höchstem Collaps, Muskelschwäche, schnellem Sinken der Körpertemperatur, weitverbreiteter septischer Phlegmone im Bereiche der Injectionsstelle) zu Grunde gegangen waren.

Es handelte sich in dieser ersten Versuchsreihe um subcutane Injection eines unter allen Cautelen gewonnenen Eiters einer Peritonitis suppurativa pyaemica nach Ellenbogengelenkresection. Der Eiter enthielt ausser stark granulirten Eiterkörperchen ausschliesslich nur lange Micrococcenketten und zwar in ganz ausserordentlicher Menge. In gleicher Weise enthielt auch der mit eben destillirtem Wasser ausgewaschene Eiter, nach Abfiltriren des Wassers auf das angesetzte Eitervolumen, dieselben langen Micrococcenketten in grösster Menge, ohne dass neue Organismenformen etwa hinzugekommen wären. Die Einwirkung des vielfach umge-

schüttelten Waschwassers hatte nicht ganz 4 Stunden gedauert; der ausgewaschene Eiter wurde in grösserer Dosis ($\frac{3}{4}$ Pravaz'sche Spritze) injicirt, als das Muttermaterial und nichtsdestoweniger ist die septische Wirkung gleich Null gewesen. Die für septische Allgemeininfektion bei Thieren so charakteristischen Depressionsercheinungen von Seiten des Muskel- und Nervensystems fehlten nach Injection der ausgewaschenen pyämischen Organismen vollkommen; die Thiere sind, bis auf ein schnell nach der Injection vorübergehendes Fieber und kleine auf die Injectionsstelle beschränkte und schnell zur Resorption gelangende Abscesse, in allen Fällen völlig munter geblieben, hatten ihre volle Muskelkraft bewahrt, wie die energische Abwehr gegen künstliche Seitenlage bewies, und zeigten während einer 5—6 monatlichen Beobachtungszeit keinerlei septische Störungen. Bei 2 der hierhergehörigen Meerschweinchen, die nach 6 Monaten durch einen Zufall zu Grunde gegangen waren, hatte überdies die Section weder local noch in den inneren Organen irgend eine anatomische Andeutung einer vorhandenen oder überstandenen Septicämie ergeben.

In einer zweiten hierhergehörigen Versuchsreihe mit ausgewaschenem septischem und pyämischem zahlreichste Organismen enthaltendem Material habe ich nach Injection bei Thieren ein anderes Resultat, als das eben mitgetheilte gesehen. Ich sah eine deutlich abgeschwächte Wirkung gegenüber dem unverarbeiteten Eiter, es war aber in dieser 2. Reihe von Fällen nach dem viele Stunden langem Auswaschen doch noch giftig wirkende Substanz zurückgeblieben, die genügte, um einige der injicirten Thiere unter septischen Erscheinungen zu tödten.

Das Material, das in dieser zweiten Versuchsreihe (8. März 1873) injicirt wurde, war zunächst Organismenhaltiger Eiter herührend von einer subcutanen Phlegmone des Oberschenkels bei einem pyämischen Individuum. Der betreffende Patient hatte, zur Zeit als der Eiter entnommen wurde, bereits vielfache Schüttelfröste gehabt und ging mit subcutaner diffuser Phlegmone des Oberschenkels, frischer Milzschwellung, mit keilförmigen, zum Theil entfärbten Milzinfarcten, Nephritis parenchymatosa, Pleuritis suppurativa zu Grunde. Der von der subcutanen Phlegmone entnommene Eiter selbst zeigte mikroskopisch Eiterkörperchen, Micrococcen in Dumbellform, in kurzen Ketten, ferner

Stäbchen von verschiedener Länge. Die mikroskopischen Organismen sind in diesem Eiter nicht sehr reichlich vertreten. Dieser unverarbeitete Eiter wird also am 8. März 1873 und am 9. März je zwei Meerschweinchen subcutan injicirt. Alle 4 Thiere gehen bis zum 10. März zu Grunde und es finden sich übereinstimmend bei diesen 4 mit dem Eiter selbst injicirten Meerschweinchen intra vitam die Erscheinungen von höchstem Collaps, post mortem das vielfach beschriebene Bild einer diffusen subcutanen Phlegmone; ausserdem ergiebt die Section frische Schwellungszustände der Leber, Milz und Nieren. — Als Vergleichsversuch zu der eben mitgetheilten höchst giftigen Wirkung des unverarbeiteten Eiters werden am 8. März 15 Ccm. des frisch von der Wunde entnommenen pyämischen Eiters mit 300 Ccm. eben destillirten Wassers überschüttet, das Wasser unter wiederholtem Umschütteln und unter geringem Druck der Bunsen'schen Wasserluftpumpe bis zur angesetzten Quantität von 15 Ccm. wieder abfiltrirt; die Filtration dauerte bis zum 10. März. Der ausgewaschene Rückstand mikroskopisch untersucht, ergab ganz dieselben Formen von Organismen in grösster Menge, wie der Eiter selbst. Der ausgewaschene Eiter wird nun ebenfalls 4 Meerschweinchen am 10. März in einer Bosis von $\frac{3}{4}$ Prav. Spritze injicirt. Von diesen Meerschweinchen übersteht 1 Thier die Injection ohne Spur von septischen Erscheinungen während einer 3monatlichen Beobachtungszeit, 1 Meerschweinchen starb erst 15 Tage nach der Injection, die beiden anderen gingen am 4. und 5. Tage nach der Injection zu Grunde, ohne doch die intensiven Collapserscheinungen gezeigt zu haben, wie die Meerschweinchen nach Injection des Eiters selbst.

Ferner diente zu dieser zweiten Versuchsreihe Bakterien- und Kettenreicher Eiter einer jauchigen Phlegmone, ebenfalls von einem Pyämiker herrührend. Der unverarbeitete Eiter wurde 4 Meerschweinchen subcutan injicirt. Alle 4 Thiere sind am zweiten Tage nach der Injection unter weitverbreiteter jauchigeitriger Phlegmone zu Grunde gegangen, während von 6 anderen Meerschweinchen, die mit dem ausgewaschenem Eiter in grösserer Dosis injicirt worden sind, 3 Thiere Monatelang in Beobachtung geblieben waren, ohne irgendwelche septische Erscheinungen zu zeigen; bei den übrigen 3 Thieren waren die localen Erscheinungen viel geringer und der Verlauf bis zum Tode ein sehr protrahirter.

Schliesslich wurde zu den Experimenten dieser zweiten Versuchsreihe Eiter genommen, der nur Ketten von Kugelbakterien in grösster Menge enthielt und von einer Peritonitis puerperalis herstammte. Der Eiter selbst wurde einer älteren Katze unverarbeitet zu 5 Theilstrichen einer Prav. Spritze injicirt, während 2 jüngere Katzen 15 resp. 17 Theilstriche der Prav. Spritze von dem ausgewaschenen Eiter injicirt bekommen hatten. Die ältere Katze bekam trotz der geringen Injections-Dosis von Eiter Fieber bis $40,7^{\circ}\text{C.}$, starken Collaps und Wallnussgrossen jauchigen Abscess an der Injectionsstelle; die beiden anderen Katzen, trotzdem sie jünger waren und trotz der grösseren Injectionsdosis zeigten nur sehr geringe locale und allgemeine Erscheinungen (kleinste Abscesse, sehr mässiges Fieber, das schnell vorüberging) nach der Injection des ausgewaschenen Eiters.

Die Resultate meiner zweiten Versuchsreihe ergaben also, wie bereits erwähnt, keine so in die Augen springende Differenz in der Wirkung unverarbeiteter specifischer Micrococcen einerseits und ausgewaschener Micrococcen andererseits, wie dies in der hierhergehörigen Versuchsreihe I der Fall gewesen war. Zwar wirkte der nicht ausgewaschene Eiter auch hier in allen Fällen höchst giftig und hatte, bis auf die mit nur sehr geringer Dose injicirte Katze in allen Fällen in kürzester Zeit den Tod der Thiere unter septischen Erscheinungen zur Folge gehabt, allein trotz des Auswaschens war noch giftig wirkende Substanz zurückgeblieben, die genügte, um verschiedene der injicirten Thiere unter septischen Erscheinungen zu tödten. Allerdings war auch in letzteren Fällen, in denen der Tod eintrat, nicht zu verkennen, dass der ausgewaschene Eiter einen viel langsameren Verlauf und viel geringere locale Erscheinungen auslöste, als der nicht ausgewaschene Eiter.

Ausser unseren eigenen eben in der ersten und zweiten Versuchsreihe mit septischem Material mitgetheilten Ergebnissen haben wir nun das Ergebniss einer dritten hierhergehörigen Versuchsreihe, nemlich der Versuchsreihe von Klebs-Tiegel bereits mitgetheilt, das dahin geht, dass ausgewaschene septische Micrococcen enorm wirksam waren.

Wir sehen also bei den Versuchen sowohl mit ausgewaschenen Fäulnissbakterien, wie mit ausgewaschenen pyämischen und septischen Micrococcen die

Resultate bei denselben Thierspecies nach den verschiedensten Richtungen hin auseinandergehen; dieselben variiren zwischen vollkommener septischer Wirkungslosigkeit, abgeschwächter Wirkung und sehr intensiver Wirkung.

Lassen sich nun — das ist die wesentlichste Frage für uns — diese entgegenstehenden Versuchsergebnisse von dem Standpunkte aus vereinigen, dass, wie Klebs dies geschlossen, die Bakterien selbst die Krankheitserreger sind, entweder direct oder vermöge giftiger von ihnen producirter Stoffe? — Ich meine die Versuchsergebnisse lassen diese Auffassung nicht zu, denn es bleibt dabei unerklärlich, warum die aus identischen Prozessen (Fäulniss oder Pyämie oder Septicämie) herstammenden Microorganismen in den obigen verschiedenen Versuchsreihen das eine Mal die ihnen beilegte Function als Krankheitserreger ausüben (positive Resultate), das andere Mal (negative Resultate) aber nicht. —

Die Thatsache, dass es gelingt durch wiederholtes Auswaschen von Fäulnisflüssigkeiten, von Eiter pyämischer und septischer Individuen ein Material herzustellen, das in Menge fortpflanzungsfähige Organismen enthaltend, nach der Injection in den gesunden Thierkörper keine Spur von putrider oder septischer Wirkung auslöst, ist meiner Meinung nach vielmehr als ein Beweis dafür anzusprechen, dass die Fäulnisbakterien sowie die septischen Micrococcen für sich allein innerhalb des bis dahin gesunden thierischen Organismus weder als Individuen eine Noxe sind noch das Vermögen besitzen, Zersetzungsproducte zu bilden, die eine putride oder septische Intoxication nach sich ziehen.

Mit diesem aus den obigen Injectionsresultaten folgendem Ergebniss, dass also die genannten Organismen, auch wenn dieselben in grosser Zahl in's Gewebe hineingebracht werden, für sich allein keine Krankheitserreger sind, nicht primär das Krankheitsgift im gesunden thierischen Körper erzeugen, ist aber selbstverständlich nicht widerlegt, dass die Bakterien Krankheitsgifte, Infectiousstoffe in sich aufzunehmen vermögen und indem sie die Gifte in den Thierkörper mitbringen als „Gift-Träger“ bei der putriden und septischen Infection eine höchst bedeutungsvolle Rolle zu spielen im Stande sind. Die Auswaschungsversuche lassen

diese Gift-Trägerrolle der Bakterien nicht allein zu, sondern scheinen mir direct für dieselbe zu sprechen: denn von diesem Standpunkte aus lassen sich die entgegenstehenden Impferfolge nach Injection der ausgewaschenen Microorganismen meiner Meinung nach vereinigen.

Bei den negativen Resultaten nach Injection der ausgewaschenen Microorganismen, meinen wir nemlich, ist es gelungen das wirksame Gift durch Auswaschen vollkommen zu entfernen und so giftfreie, also wirkungslose Organismen zu injiciren, während in den Fällen, wo der ausgewaschene Rückstand giftig wirkte, das wirksame Gift in grösserer oder geringerer Menge von den Bakterien aufgenommen durch Auswaschen nicht mehr entfernt wurde, sondern vermittelt letzterer auch mit zur Injection gelangte.

Durch das Auswaschen nemlich wird man selbstverständlich nur die giftigen Stoffe leicht entfernen, die sich in den putriden und septischen Flüssigkeiten ausserhalb der Organismen frei in Lösung befinden. Die Bakterienzellen müssen nun aber auch diese löslichen giftigen Stoffe der betreffenden Flüssigkeiten nach und nach in sich aufnehmen, ebenso wie andere Zellen, die längere Zeit in einer Lösung leben, die löslichen Verbindungen der letzteren allmählich aufnehmen. Die Aufnahme selbst, die man sich als einen Diffusionsvorgang vorstellen muss, wird von verschiedenen Bedingungen abhängig sein. Die Bakterien werden im Allgemeinen um so mehr giftige Substanz in sich aufnehmen müssen, je längere Zeit sie sich bereits in den putriden und septischen Flüssigkeiten befinden; dabei können einige Flüssigkeiten mehr, andere weniger leicht zur Abgabe des Giftes in das Innere der Bakterien geeignet sein. Dass aber Zellen, die längere Zeit in einer Lösung leben, nach und nach die löslichen und diosmirenden Verbindungen derselben in einer Menge aufnehmen können, die von dem Gehalt der Lösung nur wenig verschieden ist, beweist das von Naegeli angeführte Beispiel, nach dem die Flüssigkeit von einzelligen Meeralgen fast soviel Salz enthält, als das Meerwasser selbst.

Wäscht demnach Jemand eine Flüssigkeit aus zu einer Zeit, wo die Bakterien noch gar keine oder wenig giftige Substanz in sich aufgenommen haben, dann wird er einen giftfreien oder nur sehr wenig wirksamen Bakterienhaltigen Rückstand bekommen, während

ein Anderer, der unter den entgegengesetzten Verhältnissen auswäscht, einen stark giftig wirkenden Bakterienhaltenden Rückstand für seine Versuche erhalten kann.

Nach den vorstehenden Auseinandersetzungen halten wir es also für möglich, wenn man die Bakterien nur als „Gift-Träger“ functioniren lässt, den Widerspruch zu lösen, der scheinbar darin liegt, dass gewisse Beobachter positive, andere negative Ergebnisse mit den ausgewaschenen Bakterienhaltigen Flüssigkeiten bei ihren Impfungen erhalten haben.

Es ist mir nun nicht unbekannt, dass der eben abgegebene Erklärungsversuch nicht überall Zustimmung finden wird, denn gegen die Beweiskraft der vorstehenden Auswaschungsversuche werden von verschiedenen Beobachtern in anderer Weise Einwendungen erhoben. Diese Einwendungen, auf die ich hier auszüglich eingehe, laufen, meines Wissens nach, im Wesentlichen darauf hinaus, dass das Auswaschungsverfahren mit Aq. destill. überhaupt unzulässig sei, für die Entscheidung der Frage über die Bedeutung der Parasiten, weil das destillierte Wasser ein für die Bakterien schädliches Medium sei, das die Organismen selbst in ihren vitalen Eigenschaften angreift und demnach ihre functionellen Wirkungen aufhebt.

Ich kann diese Einwände in der vorgebrachten Weise für die hier in Rede stehenden Organismen nicht gelten lassen.

Was zunächst die nach Behandlung mit Aq. destillata angezweifelte Lebensfähigkeit der mikroskopischen Organismen anbetrifft, so wird dieser Einwand dadurch widerlegt, dass ein Tropfen von den mit destillirtem Wasser ausgespülten Bakterien unter Anwendung aller Cautelen zu frisch gekochter Pasteur'scher Lösung oder zu Cohn'scher Flüssigkeit hinzugesetzt, in kürzester Zeit die deutlichste Trübung in den genannten Flüssigkeiten hervorbrachte, was nur durch lebhafte Vermehrung der transplantirten Bakterien geschehen konnte. Ich selbst habe oft genug in dieser Weise $\frac{3}{4}$ —1 Stunde lang gekochte Nährflüssigkeit, die ohne Zusatz Wochenlang klar und Bakterienfrei sich erhielt, nach dem Zusatz von ausgespülten Bakterien in einigen Tagen trübe und undurchsichtig werden sehen, und sich mit Tausenden von Organismen bevölkern. Dasselbe berichtet Hiller, dasselbe Anders, so dass an dem lebhaften Fortpflanzungsvermögen der ausgewaschenen Bakterien nicht zu zweifeln ist und aus etwa auf-

gehobener Fähigkeit zu Lebensäusserungen sich die negativen Resultate nach Injection ausgewaschener Bakterien nicht erklären lassen.

Was nun den zweiten oben mitgetheilten Einwurf, die Vernichtung der specifischen functionellen Eigenschaften der Bakterien durch Aq. destillata anbetrifft, so bleibt bei dieser Annahme der Wirkung des Wassers unerklärt, weshalb ich (s. oben S. 258) z. B. mit 36 Stunden lang durch Aq. destillata gereinigten Fäulnisbakterien ganz ausserordentlich giftige Wirkungen bekommen habe und, weshalb Klebs-Tiegel eine enorme Wirksamkeit der septischen Micrococcen nach ihrer Trennung von der ursprünglichen Flüssigkeit und Reinigung durch Waschen mit Wasser zu verzeichnen hatten. Auch würden die von Davaine, Dreyer, Clementi u. s. w. gemachten Beobachtungen bei fortgesetzten Impfungen von einer Generation auf die andere der Annahme einer deletären Wirkung des Wassers selbst auf die hier in Rede stehenden Organismen sehr widersprechen, denn bei diesen Versuchen wurde 1 Tropfen septischen Durchgangsblutes oftmals Millionenfach mit gekochtem oder gewöhnlichem Wasser verdünnt, und erwies sich trotz dieses colossalen Ueberschusses von Wasser bei den Impfungen dennoch höchst giftig.

Vom Standpunkt einer deletären Wirkung des destillirten Wassers im Allgemeinen auf die hier in Rede stehenden Organismen lassen sich daher die differenten Resultate nicht erklären; man könnte aber meinen, dass die vorliegenden sich widersprechenden Ergebnisse der verschiedenen Autoren speciell in der zeitlichen Einwirkung des Aq. destillata ihre Erklärung fänden. So könnte man z. B. annehmen, dass in meiner ersten Versuchsreihe (s. oben S. 259), in der die ausgewaschenen septischen Microorganismen einer Peritonitis pyaemica septisch völlig unwirksam waren, das destillirte Wasser etwa länger eingewirkt und deshalb die Organismen zerstört habe, als in Versuchsreihe 3 von Klebs-Tiegel (s. S. 257), in der die ausgewaschenen septischen Micrococcen enorm wirksam waren. Dem ist aber nicht so. Bei meiner Versuchsreihe I, war, wie l. c. erwähnt, das destillirte Wasser nicht ganz 4 Stunden in Contact mit den Microorganismen; aber auch nach Klebs währt die Prozedur des Filtrirens nach derselben Methode ebenfalls „doch mindestens einige Stunden“ (s. Arch. f.

exp. Path. Bd. I S. 35). — Ueberdies ist zu bemerken, dass in meiner zweiten Versuchsreihe mit ausgewaschenen septischen Organismen (s. S. 260) einige Thiere septisch zu Grunde gegangen waren, wiewohl das Material weit länger als 4 Stunden sogar bis 48 Stunden unter wiederholtem Umschütteln mit Aq. destill. in Contact geblieben war.

Aus allen diesen Gründen bin ich also der Meinung, dass die Erklärungen unwahrscheinlich sind, die darauf hinauslaufen, in der Behandlung der hier uns interessirenden Bakterien mit Aq. destill. als solchem die Ursache für die negativen Impferfolge nach Injection ausgewaschener Bakterien zu suchen. Vielleicht wären die berührten Möglichkeiten, dass entweder das destillirte Wasser ein Gift für die hier in Rede stehenden Bakterienformen sei oder dass die Bakterien ihre Uebertragungsfähigkeit aus destillirtem Wasser auf den Körper verloren haben oder endlich, dass sie entsprechend der Spielarten-Theorie, auf die wir später zurückkommen, in destillirtem Wasser grade ihre schädlichen Eigenschaften eingebüsst haben, gar nicht aufgestellt, wenn man die positiven Impferfolge mit ausgewaschenen Bakterien in grösserer Ausdehnung gekannt hätte.

Ich glaubte aus allen diesen Gründen mich nach einer anderen Erklärung der entgegenstehenden positiven und negativen Versuchsergebnisse nach Injection ausgewaschener Organismen umsehen zu müssen und zwar nach einer derartigen, die auf die Bakterien als solche nicht das wesentliche Gewicht legt. Eine Lösung des Widerspruchs der Versuchsergebnisse sah ich, wie oben erörtert, darin, dass die Bakterien nur als „Giftträger“ functioniren.

c) Ich habe nun im Jahre 1872 aber auch noch auf anderem Wege als mittelst der Auswaschungsmethode Aufklärung über die pathologische Bedeutung der Fäulnisbakterien und septischen Micrococcen zu erhalten versucht. Ich hatte bereits damals angefangen (s. Centralbl. 1873. No. 8, No. 32) und habe in den folgenden Jahren noch fortgesetzt die hier in Rede stehenden Microorganismen in künstlichen Nährflüssigkeiten (Pasteur'scher Lösung, Cohn'scher Flüssigkeit, 1procentiger Lösung von weinsaurem Ammoniak bloß mit Zusatz von phosphorsaurem Kali) unter allen Cautelen zu züchten. Das Material, dessen Organismen damals gezüchtet wurden, war faules

Blut, Wundsecret pyämisch und septisch erkrankter Individuen und späterhin Exsudate mit nur einer Pilzform, Kugelbakterien, aus inneren Organen und den serösen Hohlräumen von Individuen herkommend, die an Wundinfection gestorben waren. Die Tendenz, die mich, ebenso wie andere Experimentatoren bei diesen Versuchen leitete, war die, die Wirkung der genannten Mutterflüssigkeiten selbst auf den thierischen Organismus zu vergleichen mit der Wirkung der aus ihnen unter allen Cautelen in mehr indifferenten Nährflüssigkeiten gezüchteten Bakterien, und aus einem Unterschiede in der Wirkung beider Flüssigkeiten Schlüsse auf die Leistungsfähigkeit der mikroskopischen Organismen selbst zu ziehen.

Die Forderung, die zunächst bei diesen Versuchen gestellt werden musste, war die, mit den Züchtungsflüssigkeiten keine anderen Pilzformen, als mit dem Muttermaterial zur Injection zu bringen. Diese Forderung erfüllte die Züchtungsmethode: denn einmal liess die mikroskopische Untersuchung in den Züchtungsflüssigkeiten stets dieselben oder genetisch zusammengehörige Pilzformen (S. 242), wie in den ursprünglichen Flüssigkeiten nachweisen, andererseits stellten zahlreiche Controlversuche die That- sache fest, dass eine nicht inficirte, im Uebrigen aber ganz ebenso, wie die inficirte, behandelte d. h. gekochte¹⁾ und verschlossene Züchtungsflüssigkeit Wochen- und Monatelang völlig klar und mikroskopisch Bakterienfrei blieb, während die mit einigen Tropfen inficirte Lösung sich in kurzer Zeit trübte und Tausende von Bakterien erkennen liess. In diesen That- sachen liegt die Gewähr, dass die gezüchteten Organismen ganz sicher aus der Einsaat sich entwickelt haben mussten, dass aber andere Microzymen, wie sie in offen stehenden Nährlösungen durch natürliche Einsaat aus Keimen, die mit der Luft hineingelangen oder dem Glase adhäriren, bei der Injection ohne Zweifel ausgeschlossen waren.

Ich habe nun im Laufe der Jahre 105 derartige Vergleichs- versuche mit subcutanen Injectionen bei Kaninchen und Meer- schweinchen angestellt; über 67 hierhergehörige Versuche ist ausführlich Protocoll geführt und berichte ich nur über das Gesamt- ergebniss der letzteren jetzt nach Jahren.

In diesen 67 Fällen wurde 26 Mal Mutterflüssigkeit (faules Blut, Secrete septischer und pyämischer Menschen) injicirt, 41 Mal

¹⁾ Siehe S. 243 Anmerkung.

hingegen unter allen Cautelen in den obigen künstlichen Nährflüssigkeiten gezüchtete Microorganismen den Thieren beigebracht.

Die Ergebnisse der Injectionen bei den Thieren sind nun trotz der Identität der Organismen in beiden Versuchsreihen sehr different ausgefallen.

Sämmtliche mit dem faulen Blute oder den verschiedenen genannten Secreten injicirten Thiere (26 Fälle) zeigten sehr deutliche klinische oder anatomische Zeichen putrider oder septischer Infection — Impfungen hingegen mit den unter allen Cautelen gezüchteten Organismen (41 Fälle) brachten in vielen Fällen gar keine Wirkung, in anderen, wo der Tod eintrat, weder anatomisch noch klinisch putride oder septische Wirkung und nur in 6 Fällen sehr deutliche Erscheinungen putrider oder septischer Intoxication hervor.

Diese grosse Differenz in der infectiösen Wirkung der Züchtungsflüssigkeiten einerseits und des faulen Blutes, sowie der pyämischen und septischen Secrete andererseits veranlasste mich vor Jahren (s. Centralbl. 1873. No. 32) zu der Anschauung, „dass den Bakterien zum mindesten nicht ausschliesslich die deletäre Wirkung zuzuschreiben sei, die ihnen vielfach zuertheilt wird“. Auch heute kann ich auf Grund fortgesetzter Versuche in dieser Richtung weder die Fäulnisbakterien noch die specifischen Bakterien der Secrete pyämischer oder septischer Individuen eben wegen dieser grossen Differenz in der Wirkung der Züchtungsflüssigkeiten einerseits und der Mutterflüssigkeiten andererseits als „Krankheitserreger“ ansprechen, d. h. ich kann den Versuchen zu Folge in ihnen keine Individuen sehen, die im Stande sind, für sich allein den gesunden Thierkörper unmittelbar oder vermöge chemischer durch sie eingeleiteter Vorgänge unter den Symptomen der putriden, septischen oder pyämischen Infection krank zu machen. Ich glaubte vielmehr auf Grund dieser vergleichenden Versuchsergebnisse anderen ausserhalb der Bakterien befindlichen Substanzen sowohl im faulen Blute als in den verschiedenen Secreten wesentlich die deletäre putride und septische Wirkung zuschreiben zu müssen, die nach der Injection der Mutterflüssigkeiten so exact in die Erscheinung tritt.

Mit diesem Resultat, das sich mir aus den Züchtungsversuchen ergeben hat, ist aber die Theilnahme der Bakterien an der

Infectionswirkung in anderer Weise ebenso wenig ausgeschlossen, wie nach den Auswaschungsversuchen. Auch nach dem Ergebniss der Züchtungsversuche bleibt die Möglichkeit wohl offen, dass die mikroskopischen Organismen die ausserhalb ihres Körpers befindlichen giftigen Stoffe unter geeigneten Verhältnissen an sich zu fixiren, an ihrer Oberfläche zu condensiren oder in sich aufzunehmen (vielleicht auch bei ihrer eigenen Vermehrung zu vermehren — Billroth) im Stande sind und dass die Bakterien so, indem sie, ganz allgemein ausgedrückt, den Infectionsstoff in den thierischen Körper mitbringen, als „Giftträger“ wesentliche Vermittler der bekannten putriden und septischen Wirkungen werden können. — In diesem Sinne glaube ich, dass z. B. die oben S. 269 erwähnten 6 Fälle deutlicher putriden und septischer Infection, die ich nach subcutaner Injection gezüchteter Bakterien gesehen habe, ihre Erklärung finden. Von diesem Standpunkt lassen sich meiner Meinung nach auch die differirenden Versuchsergebnisse vereinigen, welche andere Beobachter erhalten haben, wiewohl sie mit denselben, in identischen oder im Wesentlichen gleichen Nährflüssigkeiten gezüchteten Bakterienformen experimentirten. Diejenigen Beobachter nemlich, welche nach Injection der gezüchteten Bakterien eine negative oder bedeutend abgeschwächte Wirkung bei den injicirten Thieren sahen, würden meiner Vorstellung nach Bakterien aus der ursprünglichen Flüssigkeit (faulem Blut, Secret pyämischer oder septischer Individuen) in die künstliche Nährflüssigkeit transplantirt haben, die noch gar kein Gift aus der giftig wirkenden Mutterflüssigkeit in sich aufgenommen haben oder dasselbe nur in einzelnen Individuen in sich fixirt haben; diejenigen Beobachter aber, die mit denselben gezüchteten Bakteriensorten sehr energische und positive Resultate erhielten, transplantirten solche Bakterien in die künstlichen Nährflüssigkeiten, die bereits sämmtlich oder in überwiegender Anzahl sich mit dem Infectionsstoff der Mutterflüssigkeit imbibirt hatten. Die möglichen Aufnahmebedingungen des Infectionsstoffes von Seiten der Bakterien selbst aber haben wir bereits oben S. 264 erörtert. Die Aufnahme wird einmal je nach den verschiedenen Flüssigkeiten differiren, einzelne Flüssigkeiten werden mehr, andere weniger zum Uebertritt von Gift aus der Lösung in die Bakterien geeignet sein, andererseits wird aber auch bei derselben Flüssigkeit, je nach Giftmenge, Zeitdauer, Temperatur die Aufnahme variabel

sein können. Auf diesen Wegen würde eine ganze Reihe von Abstufungen in der Wirkung nach Injection von Nährflüssigkeiten mit transplantierten und künstlich gezüchteten Bakterien ihre Erklärung finden können.

Wir haben also aus den zahlreichen negativen Ergebnissen mit gezüchteten Fäulnisbakterien und gezüchteten specifischen Organismen den Schluss gezogen, dass die Microorganismen allein nicht die Fähigkeit besitzen die putride und septische Infection resp. das dieselbe veranlassende Gift in dem gesunden Thierkörper zu erzeugen, während wir auf Grund der positiven Ergebnisse mit den gezüchteten Organismen derselben Art ihnen die Rolle zusprechen als Träger der betreffenden Krankheitsstoffe bei den hier in Rede stehenden Infectionszuständen functioniren zu können.

Ich weiss nun wohl, dass von mancher Seite diese aus den Versuchen mit gezüchteten Bakterien soeben gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Bedeutung der mikroskopischen Organismen für das Zustandekommen der putriden, septischen und pyämischen Infection in ihrer Beweiskraft beanstandet werden. Die gemachten Einwendungen lassen sich, meines Wissens nach, im Wesentlichen dahin zusammenfassen, dass die gezüchteten Bakterien von den in den Mutterflüssigkeiten vorhandenen Organismen in wesentlichen Beziehungen verschieden sein könnten und dass durch diese Differenz die so zahlreichen negativen Ergebnisse nach Injection der gezüchteten Bakterien ihre Erklärung fänden. Dem eben erwähnten Einwand entsprechend sollte man sich demnach vorstellen, dass die aus den genannten Mutterflüssigkeiten gezüchteten Bakterien negative Impferfolge ergeben können und dass nichtsdestoweniger die Organismen in den Mutterflüssigkeiten selbst die volle pathognomonische Bedeutung als Erzeuger der putriden und septischen Intoxication in Anspruch zu nehmen haben. Ich gehe auf diesen Einwand hier näher ein.

Für die präsumirte Verschiedenheit der gezüchteten Bakterien von den ursprünglichen und die daraus resultirende Differenz der Versuchsergebnisse sind mehrere Möglichkeiten hingestellt worden. — Zunächst sollten die Organismen, die aus den ursprünglichen Flüssigkeiten auf den thierischen Körper übertragbar wären, in den Züchtungsflüssigkeiten ihre Uebertragungsfähigkeit auf die Gewebsflüssigkeiten des thierischen Körpers

einbüßen und demgemäss unschädlich sein. — Die Möglichkeit dieses Einwandes ist gewiss für manche Züchtungsflüssigkeiten und für manche Applicationsstellen des thierischen Körpers anzuerkennen. Es ist sehr wohl denkbar, dass aus manchen künstlichen Nährflüssigkeiten die Bakterien auf den thierischen Körper übertragen stets ausgehen, dass dieselben bei Aenderung ihres Bodens nicht weiter vegetiren; für die von mir stets verwandten Nährflüssigkeiten von Pasteur'scher Lösung, Cohn'scher Flüssigkeit, einfacher Lösung von weinsaurem Ammoniak mit Zusatz von phosphorsaurem Kali und bei der für diese Vergleichsversuche stets in identischer Weise gewählten Applicationsstelle (subcutanes Gewebe) komme ich jedoch mit dieser Möglichkeit nicht weiter. Ich habe oft genug hierhergehörige Injectionsfälle mikroskopisch untersucht, bei denen sich die Uebertragungsfähigkeit der in den genannten Nährflüssigkeiten gezüchteten Bakterien auf den Thierkörper durch eine baldige eclatante Vermehrung der gezüchteten Bakterien im subcutanen Gewebe direct nachweisen liess und entwicklungsfähige Bakterien noch nach Wochen local im Bereiche der Injectionsstelle zu finden waren, — Fälle, bei denen sich nichtsdestoweniger negative Resultate hinsichtlich putrider oder septischer Infection ergeben haben. Man kann sich von der in Frage gestellten Uebertragungsfähigkeit der in unseren Nährflüssigkeiten gezüchteten Bakterien namentlich durch Injection von solchen Züchtungsflüssigkeiten, die eben erst anfangen durch Bakterien getrübt zu werden, sehr gut überzeugen; auch sind hierfür die Thonzellenfiltrate solcher Züchtungsflüssigkeiten, bei denen nur sehr vereinzelte Bakterien durch die Thonzellen hindurchgeschlüpft sind, sehr geeignet. Hier lässt sich sehr leicht die Vermehrung der gezüchteten Bakterien im subcutanen Gewebe, also ihre Uebertragungsfähigkeit, zweifellos constatiren.

In gleicher Weise lassen aber auch die Angaben anderer Autoren an der Uebertragungsfähigkeit hierhergehöriger und in ganz analogen Nährflüssigkeiten, wie den meinigen, gezüchteten Bakterien keinen Zweifel.

Aus den erörterten Gründen kann ich also zum mindesten für eine grosse Reihe hierhergehöriger Versuche die erste Möglichkeit, nemlich die supponirte Uebertragungsunfähigkeit der gezüchteten Bakterien auf den

Thierkörper, als Erklärungsgrund für die negativen Impf-
erfolge nach Injection der gezüchteten Bakterien nicht
zulassen.

Ausser dem eben erörterten hat man nun einen zweiten Ein-
wand erhoben gegen die aus negativen Impfresultaten mit ge-
züchteten Bakterien gezogenen Schlussfolgerungen auf die Bedeutung
der mikroskopischen Organismen selbst. Die Beweiskraft negativer
Impfresultate mit den gezüchteten Bakterien auch für die Bakterien
der Mutterflüssigkeiten ist nicht, wie in dem ersten Einwande durch
mangelnde Uebtragungsfähigkeit der gezüchteten Bakterien, sondern
in anderer Weise beanstandet worden. Man stellte sich vor, dass
die Bakterien durch Entwicklung in verschiedenartigen
Medien auch verschiedene biologische Qualitäten an-
nehmen und dass die Bakterien so grade die durch Entwicklung
in der ursprünglichen Flüssigkeit angenommenen schädlichen
Eigenschaften bei der Transplantation und Entwicklung in einer
anderen Nährflüssigkeit einbüßen und somit unschädlich werden
könnten. Auf diesem Wege sollten die differenten Versuchsergebnisse
nach Injection der ursprünglichen Bakterien einerseits und der ge-
züchteten Organismen andererseits ihre Erklärung finden.

Es handelt sich also, wie man sieht, bei dieser Umbildungs-
vorstellung um die Entstehung verschiedener Arten oder
Spielarten von Bakterien, abhängig von den äusseren
Ernährungsverhältnissen.

In Bezug auf vorstehende Auffassung muss ich nun bemerken,
dass die Annahme gewiss discutirbar ist, dass die äusseren Verhält-
nisse auch auf die Natur der mikroskopischen Organismen einen
umbildenden Einfluss ausüben können; man darf aber nicht ver-
gessen, dass dieser Einfluss der verschiedenen Bodenbeschaffenheit
auf die hier in Rede stehenden Pilze und in dem präsumirten
Sinne bisher nicht erwiesen ist. Ausserdem muss ich aber hier
noch folgenden Punkt hervorheben. Nach den sonstigen An-
schauungen über vorstehende Frage gehen solche Umbildungen nur
innerhalb langer Perioden vor sich und nur in langen
Zeiträumen oder während vieler Generationen fortgesetzte
Culturen dürften meiner Meinung nach somit auch bei den Bakte-
rien derartige Umwandlungen hervorzubringen vermögen. Aller-
dings giebt es nach Naegeli lebhaftes Phantasien, welche von

heute auf morgen eine Art entstehen oder in eine andere übergehen lassen „doch stimmt dies nicht mit der nüchternen und kritischen Beurtheilung aller Thatsachen überein, welche uns zeigt, dass Arten und selbst viele Varietäten die Dauer von geologischen Perioden haben, und dass seit der Eiszeit sich bloß Varietäten (kaum Unterarten oder Subspecies) gebildet haben“ (Naegeli l. c. S. 63).

Naegeli selbst bekämpft, wie bereits vorher erörtert, sehr energisch die Annahme, dass die Infectionspilze der verschiedenen Krankheiten Species im naturgeschichtlichen Sinne seien. Naegeli setzt an Stelle sehr verschiedener, für eine jede Krankheit besonderer Pilzspecies nur eine (oder höchstens einige wenige) Pilzspecies, die allerdings nach ihm unter dem Einfluss verschiedener äusserer Verhältnisse innerhalb weiter Grenzen ihre morphologische und physiologische Constitution ändern soll. Bewiesen ist dieser Einfluss jedoch auch nach Naegeli nicht und Naegeli sieht in seiner Acclimatisationstheorie auch nur eine Hypothese, die noch der Beweise harret. Selbst innerhalb derselben Species aber geht auch nach Naegeli diese Umwandlung des Pilzcharakters durch Anpassung an die verschiedenen äusseren Verhältnisse nur langsam vor sich. Der Spaltpilz bevorzugt nach Naegeli durch den Umstand, dass er während vieler Generationen die gleichen Nährstoffe aufgenommen und die gleiche Gährwirkung ausgeübt hat, morphologisch irgend eine bestimmte Form und wird auch physiologisch für die eine oder andere Zersetzung tauglicher.

Will man also, ohne zu vergessen, dass der thatsächliche Nachweis für die hier in Rede stehenden Bakterien bisher fehlt, der allerdings discutirbaren Hypothese beitreten, dass die Bakterien, abhängig von den verschiedenen Medien der Ernährung, ihre Constitution zu ändern vermögen, so muss ich doch grade, im Hinblick auf die erörterten zeitlichen Erfahrungen über die Dauer und Entstehung von Arten und Varietäten auf anderen Gebieten, die Verwerthung der Umbildungstheorie in der oben angedeuteten Richtung für unsere Impfversuche als sehr unwahrscheinlich erklären. Ich meine, dass man diese hypothetische Anpassung auf unsere Impfversuche nicht anwenden darf, um auf diesem Wege die vielfachen negativen Injectionsresultate mit den gezüchteten Bakterien gegenüber der intensiven Wirkung der bakterienhaltigen ursprünglichen Flüssigkeiten zu erklären, und zwar deshalb nicht, weil die bei unseren Trans-

plantationen in Betracht kommenden Zeiträume, innerhalb deren die äusseren Verhältnisse, das Nährmaterial, umbildend auf die Bakterien eingewirkt haben könnten, viel zu geringe sind. Es müsste in unseren Versuchen oft innerhalb weniger Tage ein Bacterium bei der Transplantation aus einem schädlichen in ein unschädliches sich umgewandelt haben, also in der präsumirten Auffassung aus einer Art oder Spielart in eine andere übergegangen sein, eine Vorstellung, die, wie bereits bemerkt, mit den zeitlichen Erfahrungen über die Dauer und Entstehung von Arten und Spielarten auf anderen Gebieten nicht im Einklang steht¹⁾.

Es stösst aber der Erklärungsversuch mittelst der Aenderung wesentlicher biologischer Qualitäten der transplantierten Organismen die so vielfachen negativen Impferfolge mit den künstlich gezüchteten Bakterien deuten zu wollen, gegenüber den von mir und Anderen so oft zu unseren Vergleichsversuchen verwandten künstlichen Nährflüssigkeiten noch aus einem zweiten Grunde auf erhebliche Schwierigkeiten. Ich weiss nicht, mit welchem Rechte man diese Umbildungstheorie für die in Pasteur'scher Lösung oder in Cohn'scher Flüssigkeit nach Transplantation gezüchteten Bakterien zur Erklärung der negativen Impfergebnisse in Anspruch nehmen darf, da bekanntlich Versuche bei den nehmlichen Thierspecies mit den in denselben Lösungen gezüchteten hierhergehörigen Bakterien verschiedenen Experimentatoren, zu denen ich ebenfalls gehöre, mehrfach auch positive Infectionsresultate geliefert haben, wobei noch ausdrücklich zu bemerken ist, dass es sich bei diesen Infectionsresultaten, sowohl den positiven als den negativen, meines

¹⁾ Erst nach Ablieferung vorstehender Mittheilung gingen mir die neuerdings erschienenen Untersuchungen Pasteur's und Buchner's zu, die sich ebenfalls mit der Frage der Umbildung des Pilzcharakters beschäftigen. Diese Arbeiten konnten nicht mehr benutzt werden. Ich bemerke nur, dass in der bisherigen Veröffentlichung Pasteur's die Methode nicht angegeben ist, durch welche er die Umbildung des „Hühnercholera“-Pilzes (ob durch einfache und nur einmalige Verpflanzung auf ein anderes Nährsubstrat? s. oben) bewirkt hat. — Die lehrreichen Untersuchungen Buchner's weisen auf die Umwandlung der Milzbrandpilze in Heupilze und umgekehrt hin; diese Umwandlung ist durch vielfachste Umzüchtungen (bis zu 1500 Generationen) erreicht worden; eine analoge Möglichkeit haben wir für die Organismen der accidentellen Wundkrankheiten oben zugegeben, wiewohl der Beweis für letztere fehlt.

Wissens nach, in den meisten Fällen um die Infection mit der gleichen Pilzgeneration d. h. mit der ersten Pilzzüchtungsprobe, nicht um Infection mit beliebig fortgesetzten späteren Culturen gehandelt hat. Das eben Gesagte gilt nicht blos für gezüchtete Fäulnissbakterien und gezüchtete septische Micrococcen, sondern auch für Erysipelasbakterien, die in identischen oder im Wesentlichen gleichen Nährflüssigkeiten von phosphorsaurem Ammoniak mit Zucker (Orth), von Cohn'scher Nährflüssigkeit (Tillmanns — ich) gezüchtet, bei den Thierimpfungen ebenfalls in einer Reihe von Fällen positive Resultate (Erysipel), in einer anderen Reihe von Fällen negative Resultate (kein Erysipel) ergeben haben.

Wie ist es also zu verstehen, dass dieselbe Pasteur'sche Lösung oder Cohn'sche Flüssigkeit in dem einen Falle modificirend auf die biologischen Qualitäten derselben Bakterien eingewirkt haben soll, in dem anderen aber nicht?

Will man nun aber trotz dieser ungelösten Frage und trotz der widersprechenden zeitlichen Verhältnisse dennoch annehmen, dass der Nährboden in so kurzer Zeit, wie dieselbe in unseren Versuchen vorliegt, die Constitution der Bakterien zu ändern vermag, so ist schliesslich doch noch darauf hinzuweisen, dass alle unsere Bakterien bei den Impfversuchen am Ende auf denselben Nährboden, nemlich die subcutanen Gewebsflüssigkeiten des thierischen Körpers und zwar derselben Thierspecies verpflanzt worden sind. Die Frage bleibt dann doch immer wieder dieselbe, warum die thierischen Gewebsflüssigkeiten auf die Bakterien der injicirten Mutterflüssigkeiten einerseits und der injicirten Züchtungsflüssigkeiten andererseits, wofern die Bakterien in beiden Fällen überhaupt weiter vegetirten, nicht in demselben Sinne umbildend eingewirkt haben.

Mit Rücksicht auf alle diese Beobachtungen und Erwägungen glaube ich also, dass es bis jetzt nicht gestattet ist, zum mindesten im Bereiche der von uns gebrauchten Nährflüssigkeiten und bei den in unseren Versuchen vorliegenden kurzen Zeiträumen, die negativen Impfesultate mit den gezüchteten Bakterien auf Grund der Acclimatisationstheorie in der erörterten Weise damit abzufertigen, dass die Bakterien durch die Züchtung

entweder als solche, als Individuen, schadlos geworden sind, oder ihre fermentirende Thätigkeit geändert haben.

Ich meine vielmehr, dass in den Fällen, in welchen die unter allen Cautelen in eine zweite Flüssigkeit transplantirten Bakterien hier schnell und energisch weitervegetirten, diesen gezüchteten Bakterien in der ersten Culturprobe gleiche oder wesentlich gleiche biologische Eigenschaften mit den ursprünglichen Bakterien zukommen.

Unter letzteren Gesichtspunkt fallen nun sämtliche Injectionsversuche, die ich bei Thieren angestellt habe mit den gezüchteten Bakterien enthaltenden Nährflüssigkeiten zum Vergleich mit den Injectionen bakterienhaltigen faulen Blutes und bakterienhaltiger Secrete verschiedener Art. In allen Fällen waren die unter den bekannten Cautelen in Pasteur'scher-Cohn'scher Lösung transplantirten Bakterien energisch und schnell weiter gewuchert und stets wurden die Züchtungsflüssigkeiten in der ersten Pilzcultur und zwar nicht erst lange Zeit nach der Transplantation zur Injection verwandt; spärliche Culturen oder Culturen, die nur langsam aufgingen, sind von unseren Injectionen überhaupt ausgeschlossen geblieben.

Aus allen diesen Gründen hielt ich mich also für berechtigt, aus der mitgetheilten Differenz in der infectiösen Wirkung der bakterienhaltigen Mutterflüssigkeiten einerseits und der bakterienhaltigen Züchtungsflüssigkeiten andererseits Schlüsse auf die Bedeutung der mikroskopischen Organismen selbst für das Zustandekommen der putriden, septischen, pyämischen Infection zu ziehen. Die gezogenen Schlussfolgerungen sind bereits oben (S. 269 ff.) mitgetheilt. Wir erkannten den hier in Rede stehenden Microorganismen die wichtige Rolle zu als Träger von Zersetzungs- oder Krankheitsstoffen bei den genannten Infectionszuständen zu wirken.

(Schluss folgt.)
