

### Erklärung der Abbildungen.

Taf. IV. Fig. 1—4.

- Fig. 1. Schnitt aus der Blase des Falles 2. — Zahlreiche Distomeneier in der Submucosa, weniger in der Muscularis. 100fache Vergrösserung. Nach einer Photographie.
- Fig. 2. Schnitt des Rectums des Falles 1. — Viele Eier in der Submucosa, einige in der Schleimhaut. 100fache Vergrösserung. Nach einer Photographie.
- Fig. 3. Schnitt aus der Leber des Falles 1. Methylenblaufärbung. a und  $\alpha$  In den Venen des Portalsystems Distomeneier, einige in der Mitte durchschnitten. b Frisches Ei mit gefärbtem Protoplasma. (Zeiss 3 : AA.)
- Fig. 4. Schnitt aus der Niere des Falles 2. Gentianafärbung.  $\gamma$  g' Alte Eier im Parenchym, ihr Protoplasma verkalkt.  $\delta$  Durchschnittenes Ei.  $\epsilon$  An der Spitze durchschnittenes Ei. g Eier in den Capillaren. Man sieht außerdem den Durchschnitt eines arteriellen Gefäßes. (Zeiss 2 : DD.)

## VII.

### Ueber Riesen-Amöben (?) bei chronischer Darmentzündung der Aegypter.

Von Dr. Kartulis,

Arzt im griechischen Hospital von Alexandrien.

(Hierzu Taf. IV. Fig. 5.)

Bei einer Anzahl an chronischer Darmentzündung leidender Aegypter fand ich bei mikroskopischer Untersuchung der Stuhlausleerungen eigenthümliche, meistens kuglige, hellglänzende Körper, welche bei leichtem Drücken auf das Deckglas sehr langsam ihre Gestalt in eine ovale oder elliptische veränderten. Ihre Grösse schwankte in allen Fällen, jedoch waren sie im Durchschnitt 0,00015—0,000222 mm gross.

Frische Stühle bieten das schönste Bild dieser Körper. Wenn man einen Tropfen von dem schleimigen Theil des Stuhles auf dem Objectträger mit dem Deckglas zusammendrückt, so sieht man sie fast rein, meistens nebeneinander liegend, während sie

in Präparaten von nicht schleimigen Partien des Stuhles nur in sehr geringer Anzahl vorhanden sind und nur durch ihr glänzendes Aussehen hervortreten. Im frischen Zustande untersucht, ist ihr Contour schwer zu unterscheiden. Lässt man sie jedoch einige Tage im Wasser liegen, dann erkennt man einen feinen Contour und ihr glänzender Körper fängt an ein netzförmiges Aussehen anzunehmen. In einem Falle nur waren einige der Körper doppelt contourirt. Diese amöbenartigen Gebilde nehmen die Anilinfarben sehr schlecht an. Am schönsten färben sie sich mit Eosin und behalten in Dauerpräparaten diese Farbe vorzüglich.

Einige Versuche, diese Körper zu cultiviren, haben zu keinem Resultat geführt. Im Sumpfwasser sterben sie sehr leicht ab, während man sie, im feuchten Zustande aufbewahrt, noch nach 14 Tagen wieder finden kann und zwar stets charakterisiert durch ihr glänzendes Aussehen. Letzteres kann man, wie es mir scheint, als ein sicheres Zeichen betrachten, dass das Leben in diesen Körpern noch nicht erloschen ist; erscheinen sie dagegen nicht mehr glänzend und zeigt ihr Protoplasma ein netzartiges Aussehen, so sind sie offenbar bereits abgestorben.

Diese amöbenähnlichen Körper habe ich bei sechs Personen, welche an chronischer Darmentzündung resp. Diarrhoe litten, gefunden, dagegen nur zweimal bei anderen Kranken und zwar in viel geringeren Mengen. In dem einen der letzterwähnten zwei Fälle handelte es sich um einen an Anchyllostomiasis leidenden Europäer, in dem anderen um einen an Bilharzia erkrankten Aegypter. Dagegen vermisste ich diese Körper in zahlreichen, sorgfältig von mir untersuchten Fällen von Dysenterien, Diarrhöen, Cholera und anderen Krankheiten, sowohl bei Aegyptern als auch bei Europäern.

Ich werde hier nur in Kürze die drei Fälle erwähnen, von denen ich noch Präparate besitze:

Der erste Fall betraf einen 3jährigen ägyptischen Knaben, der im December 1882 poliklinisch behandelt wurde; er soll mehrere Monate vorher bereits an Diarrhoe gelitten haben; der kleine Pat. sah schlecht aus, die Conjunctiven der Augen erschienen blass und die Haut des Körpers anämisch; er entleerte mehrmals täglich Stuhl und zwar bestand derselbe regelmässig aus schleimig-eitrigen Massen mit etwas Blut gemengt. Die durch mehrere Tage fortgesetzte mikroskopische Untersuchung der Stühle zeigte jedes Mal viele der beschriebenen amöboiden Körper, von denen einige dop-

pelt contourirt waren. Der Knabe starb nach ungefähr 8 Tagen. Obdunction wurde nicht gemacht.

Der zweite Fall betraf einen 21jährigen Syrier, der leider nur 2 Tage im Hospital blieb (25. und 26. Januar 1884). Er soll seit 2 Jahren an Diarrhöe leiden; durch dieselbe war er allmählich so heruntergekommen, dass er sich endlich genöthigt sah im Hospital Hülfe zu suchen. Patient ist sehr abgemagert, das Gesicht gedunsen, Conjunctiven stark anämisch. Er führte in 24 Stunden 9mal ab; die Stühle sind dünn und gelb, mit kreide-weissen Flocken gemengt. Brust und Unterleibsorgane gesund. Jeder Stuhl enthält grosse Mengen von amöboiden Körpern, welche sich ebenso verhalten wie die oben beschriebenen.

Der dritte Fall war ein 34jähriger ägyptischer Bauer, welcher wegen multipler Perinealfisteln am 20. Februar 1884 aufgenommen wurde. Er leidet seit ungefähr 10 Jahren an Diarrhöe und Hämaturie, ist sehr abgemagert und anämisch. Untersucht wurde zuerst der Urin, welcher viele Distomeneier zeigte. Die Stühle waren dünn und mit schleimig-eitrigen Flocken gemengt. Unter dem Mikroskop zeigten sich auch hier einige Distomeneier, daneben aber unsere Riesen-Amöben. — Nach 20tägiger Milch- und Eisendiät war die Diarrhöe beseitigt und in den Stühlen konnte ich keine Amöben mehr finden, während die Distomeneier immer noch vorhanden waren.

Ob diese amöboiden Körper mit den Nahrungsmitteln in den menschlichen Organismus gelangen und ob sie durch Reizung der Darmschleimhaut in der That chronische Diarrhöen hervorzurufen vermögen, wage ich nicht mit Sicherheit zu behaupten, halte es jedoch für sehr wahrscheinlich. Leider fehlen mir bis jetzt Obdunctionen, so dass ich nicht habe feststellen können, ob diese Körper in Beziehung stehen zu einem bestimmten Theil des Darmes, und ob sie in die Darmschleimhaut eindringen können.

Hervorheben möchte ich zum Schluss noch, dass gerade in denjenigen Fällen, in denen diese Körper am zahlreichsten zu sehen waren, das Allgemeinbefinden am stärksten gelitten hatte, sehr viel mehr, als in denjenigen Fällen, in welchen jene Gebilde sich spärlich fanden.

### Erklärung der Abbildung.

Taf. IV. Fig. 5.

Riesen-Amöben (?) aus dem Stuhl eines 3jährigen arabischen Knaben. Eosinfärbung. (Ungefähr 100fache Vergrösserung.)

## VIII.

### Untersuchungen über Koch's *Kommabacillus*.

Von Dr. Victor Babes aus Budapest.

---

Als zur Zeit meines Aufenthaltes in Paris im November 1884 die Cholera asiatica in grösserem Maasse auftrat, ward mir besonders durch die Güte des Herrn Prof. Cornil, in dessen Laboratorium ich den grössten Theil der hier zu beschreibenden Versuche ausführte, Gelegenheit geboten, diese Krankheit insbesondere mit Bezug auf deren Aetiologie und pathologische Anatomie zu studiren. Die Resultate meiner Untersuchungen habe ich in der Sitzung vom 21. November der „Société anatomique“ vorgelegt<sup>1)</sup>, und die Arbeiten über diesen Gegenstand im Berliner pathologischen Institute fortgesetzt.

Bei der Fülle der Fragen, die sich bei der Betrachtung unseres mangelhaften Wissens über diese Krankheit darbieten, und bei der Vielseitigkeit der modernen Forschungsmethoden ist es wohl selbstverständlich, dass eine Arbeit über diesen Gegenstand, welche mehrere der sich bietenden Fragen wenigstens berührt, in der mir gebotenen kurzen Zeit nicht vollständig sein kann. Nichtsdestoweniger aber hielt ich es für gerathen, dieselbe zu veröffentlichen, da in derselben mehrere Resultate niedergelegt sind, die von practischem Werthe sein dürften, und solche, welche die Richtung bezeichnen, in welcher die Untersuchung über diesen Gegenstand erfolgreich fortgesetzt werden dürfte.

Die von mir untersuchten Fälle stammen aus den Spitälern Pitié, Hôtel-Dieu, Cochin und Lariboisière.

Zunächst beschäftigte mich die Frage, ob, wie dies Koch<sup>2)</sup> behauptet, die Kommabacillen einen constanten Befund im Darminhalt bei Cholera darstellen, was bekanntlich von verschiedenen Untersuchern bezweifelt wird. Es standen mir 10 frische und 5

<sup>1)</sup> Progrès médical vom 6. December 1884.

<sup>2)</sup> Conferenz z. Erörterung der Cholerafrage.

ältere Fälle zur Verfügung. In allen diesen untersuchte ich zunächst den Darminhalt unter dem Mikroskope. Nur einmal fand ich hier ein ganz charakteristisches Bild, indem in jedem Gesichtsfeld zahllose Kommabacillen, hie und da zu Wellenlinien vereinigt, vorlagen. In etwa 5 Fällen fand sich in kleinen Flocken des Darminhalts fast keine andere Bakterienart als mässig viel Kommabacillen. In den anderen Fällen hingegen waren die Kommabacillen mit den gewöhnlichen Fäcesbacillen oder auch mit einem eigenthümlichen, fast lanzettförmigen, Diplokokken bildenden Bakterium vermengt und oft in so geringer Zahl und so wenig charakteristischer Form vorhanden, dass ich es nicht wagen würde, aus einem derartigen Befunde auf Cholera zu schliessen. In 2 älteren Fällen endlich fand ich absolut nichts, was ich als Kommabacillus hätte ansprechen können<sup>1)</sup>.

Culturversuche. Ganz anders aber gestalten sich die Befunde, wenn man Theile der Fäces oder aus der Leiche die der Schleimhaut zunächst anliegende weissliche Masse, namentlich den Peyer'schen Haufen entsprechend, zur Anfertigung von Culturen benützt. Bei diesem Verfahren fand ich unter 10 frischen Fällen neunmal die charakteristischen Culturen des Kommabacillus, und es ist nicht ausgeschlossen, dass der eine negative Fall auf irgend einen Versuchsfehler zurückzuführen sei. Unter 5 älteren, 6 bis 10 Tage alten Fällen hingegen konnte ich 2 mal in Culturen, selbst indem ich von einem Falle mehrere Platten anlegte, keine Bacillencolonien entdecken. Um Reinculturen zu erhalten, wurde wesentlich nach Koch vorgegangen. Nur habe ich es oft vortheilhaft gefunden, eine kleine weisse Flocke des Darminhaltes nicht direct in Gelatine zu bringen, sondern dieselbe zunächst mit 5 g destillirten Wassers zu mischen und einen Tropfen dieses Wassers dann mit 10 g Gelatine zu vermischen, welche dann auf Platten ausgegossen wurde;

<sup>1)</sup> Ausser bei Cholera asiatica fand ich im Darminhalt nie die Kommabacillen, nur in einem Falle von Cholera nostras traf ich einen ähnlichen Bacillus, welcher aber grösser und dicker ist, als jener (Orvosi hetilap 31. August 1884). Ausserdem finden sich gekrümmte Bacillen im Speichel, manchmal im Wasser, in faulenden Eiweissubstanzen, im Kothe, doch sind alle diese Arten von Koch's Kommabacillus in Bezug auf Gestalt und Cultur wesentlich verschieden.

manchmal combinirte ich beide Verfahren. (Später theilte mir Herr Koch mit, dass auch er dieses doppelte Verfahren anwende.) Werden nun die Platten einer Temperatur von etwa 17—21° C. ausgesetzt, so entwickeln sich nach 20 Stunden in der Gelatine Culturen in Form feiner opaker Punkte, und andere, in Form bis mohnkorngrosser Einsenkungen, welche den Eindruck kleiner Luftbläschen hervorbringen. Aus letzteren, die oft nur in geringer Zahl vorhanden sind, entwickeln sich die charakteristischen Culturen, deren Form je nach der Concentration der Gelatine verschieden ist. In 6—8 prozentiger Gelatine sind die bläschenähnlichen Gebilde kaum angedeutet, und die Cultur besteht aus einem kreisrunden, etwas eingesunkenen Fleck, in dessen Mitte ein gelblichweisser Punkt besteht. Wenn die Culturen nicht zu dicht stehen, was bei dem erwähnten Verfahren vermieden wird, sind dieselben nach 2 Tagen am meisten charakteristisch: sie bestehen dann aus einer, etwa 2—3 mm im Durchmesser haltenden, peripherischen, scharfen, weisslich-opaken Kreislinie, und innerhalb derselben aus einer zweiten, aus feinen Körnern zusammengesetzten Kreislinie, innerhalb welcher dann die Gelatine trübe und verflüssigt ist. Inmitten der Cultur unterhalb des Niveaus der Gelatine liegt der erwähnte gelblichweisse Punkt, welcher bei Loupenvergrösserung unregelmässig sternförmig, bröcklig, etwas durchscheinend erscheint. Je dünner die Nährflüssigkeit ist, desto schneller entwickelt sich die Cultur, desto flacher ist dieselbe; je härter dieselbe, desto ausgeprägter ist die der Cultur entsprechende Vertiefung. So findet sich in einer 10prozentigen Gelatine nach 2 Tagen eine etwa 0,5 im Durchmesser haltende, halbkuglige, blasenförmige Vertiefung, am Grunde welcher die erwähnten Details unklar erscheinen. Blos die centrale Bacillenmasse ist hier oft scharf umschrieben. Dasselbe Verhältniss findet sich bei den von den Plattenculturen abgeimpften Reagenzgläschenculturen. Auch hier hängt die Form der Cultur von der Art des Substrates ab. Während in etwa 5 prozentiger Gelatine sich nach 2 Tagen aus dem Impfstiche ein, einen grossen Theil (etwa  $\frac{1}{2}$ ) der Gelatine einnehmender länglich-conischer oder schlauchförmiger opaker Verflüssigungsheerd gebildet hat, an dessen Grund sich eine weissliche, gewöhnlich S-förmige oder knollige Masse befindet, erscheint die Cultur in etwa

8 procentiger Gelatine nach derselben Zeit viel dünner, fadenförmig. Dem Eintritte des Stiches entsprechend befindet sich eine flache,  $\frac{1}{2}$ —1 cm im Durchmesser haltende, blasenförmige Vertiefung, welche von einer, nach unten zu trichterförmig verlängerten, trüben Verflüssigungszone umgeben erscheint, welche sich nach unten in einen dicken knotigen weissen Faden fortsetzt. Die Cultur erscheint gegen die normale Gelatine hin wie von einer durchscheinenden Hülle umgeben. Während manche andere Bakterien der beschriebenen ähnlichen Culturen bilden können, ist die Cultur der Kommbacillen auf 10 prozentiger Gelatine ganz charakteristisch. Hier findet sich bei etwa 18° C. nach 2 Tagen, von der Oberfläche beginnend, eine längliche blasige Einziehung von kaum 5 mm Durchmesser, und hierauf folgt, dem Impfstiche entsprechend, ein etwa 1 mm dicker weisser gewundener oder wulstiger Faden, welcher oft in eine hakenartige oder kuglige Verdickung endet. Auf Agar-Agar entwickelt sich der Bacillus fast nur oberflächlich; er überzieht in wenig erhabener, etwas feuchter und wulstiger, weisslich gelblicher, etwas durchscheinender Schicht, bei 36° C. schon binnen 14 Stunden, die gesammte Oberfläche. Die gewöhnlich über dem starren Agar-Agar stehende Flüssigkeitsschicht wird zugleich milchig getrübt und bildet einen weissen Bodensatz. Auf Blutserum bildet sich bei Körpertemperatur während 12 Stunden, dem Impfstich entsprechend, ein die Hälfte des Inhaltes einnehmender blasiger, globulöser, trüber Sack, welchem entsprechend das Serum erweicht ist. Später verflüssigt sich von obenher das Serum und am Grunde der verflüssigten Schicht findet sich ein leichtes gelbliches Sediment.

Die Verschiedenheit der Form der Colonie ist noch von der Günstigkeit des Nährbodens, sowie von der Menge der eingebrachten Bakterien abhängig. In einer Gelatine, welche 1:90000 Sublimat enthält, entwickelt sich innerhalb 8 Tagen vom Impfstiche ausgehend eine 6 mm im Durchmesser haltende blasige Einziehung und am Grunde des Impfstiches eine bis hanfkorn grosse rundliche weisse Colonie. Die Gelatine selbst ist nicht verflüssigt. Die Colonie vergrößert sich später nicht und Abimpflinge derselben bleiben steril. In manchen Versuchsreihen bilden sich auch bei stärkerer Concentration ähnliche kümmern-

liche Colonien, ja manchmal selbst eine Verflüssigung der Gelatine im Verlaufe des Impfstiches, die Flüssigkeit bleibt in diesen Fällen immer klar. Die Ursache dieser ungleichen Entwicklung ist mir nicht klar geworden, dieselbe hängt wohl von der ungleichen Mengung der Gelatine mit der Sublimatlösung ab.

Wird eine Colonie langsam bis zu  $60^{\circ}$  erwärmt und dann überimpft, so entstehen aus einzelnen noch nicht getöteten Bacillen innerhalb 2—3 Tagen im Verlaufe des Impfstiches eine oder mehrere eigenthümliche blasenförmige Colonien, welche ganz Cysticercusblasen mit nach unten gerichtetem (eingezogenem) Kopfe ähneln und die später zu gewöhnlichen Culturen zusammenfliessen.

Die Kommabacillen wurden noch mit Erfolg bei  $36^{\circ}$  cultivirt auf Milch, frischem Fleisch, gekochten Eiern, Bouillon, gekochten Kartoffeln, Mohrrüben, Kohl, ganz kümmerlich auf angefeuchtetem Brode, auf Hülsenfrüchten (alle diese Substanzen wurden nach Möglichkeit sterilisirt; unsterilisirte Nährsubstrate gaben keine sicheren Resultate).

Die Bacillen blieben während 48 Stunden lebensfähig, ohne erkennbare Culturen zu bilden, auf Koth, Käse, frischen Gemüsen, Kartoffeln, Fruchtsäften, Zuckerwasser, Seinewasser, Chocolade und Kaffee; aus Seinewasser, sowie aus dem Wasserleitungswasser der pathologischen Anstalt in Berlin konnten noch 7 Tage nach der Beschickung Culturen erzielt werden. Nach 24 Stunden konnten keine Culturen mehr erzielt werden aus Impfstrichen auf sauren Früchten, sauren Gemüsen, Senf, Zwiebel, Knoblauch, Bier, Wein, destillirtem Wasser. Schon nach 12 Stunden waren die Bacillen im destillirten Wasser abgestorben. Eine Cultur wurde langsam während 4 Stunden bis auf  $85^{\circ}$  C. erhitzt und successive Proben derselben auf Gelatine verimpft. Bis  $45^{\circ}$  entwickelten sich die abgeimpften Culturen vollkommen gut, ja eine Cultur, welche während 3 Tage einer Temperatur von  $40$ — $41^{\circ}$  ausgesetzt war, hatte sich noch entwickelt. Eine während 2 Tagen einer Temperatur von  $46$ — $48^{\circ}$  ausgesetzte Cultur war nicht mehr entwicklungsfähig. Bei  $50^{\circ}$  abgeimpfte Culturen entwickelten sich wie schon erwähnt als Blasen, was unzweifelhaft auf das Absterben fast aller Bacillen mit Ausnahme ganz weniger hinweist. Bis  $64^{\circ}$  dauert diese Erscheinung, später entwickelt sich

aus den erwärmten Culturen nichts mehr, die auf 85° erhitzte Cultur selbst wurde nächsten Tages klar und nahm einen röthlichen Farbenton an. Eine Cultur, die schnell auf 85° erhitzt wurde, war ebenfalls sterilisiert. Wasser, welches mit Bacillen beschickt wurde, war, einmal aufgekocht, steril. Bei rascher Erwärmung waren Culturen erst bei 75—80° C. völlig sterilisiert. Reine Gelatineculturen sind seit fast 2 Monaten noch nicht abgestorben, ebensowenig Agar-Agarculturen. Eine Gelatinecultur hingegen, welche eben so lange Zeit mit Fäulnissbacillen gemengt war, enthielt keine entwicklungsfähigen Kommabacillen mehr. Im hängenden Tropfen fand ich einmal nach 8 Tagen schwach gefärbte Bacillen lebensfähig. Bereitet man sich eine Reihe von Reagenzgläsern, die 1:10000, 1:20000, 1:30000 etc. Sublimat in Gelatine enthalten, und impft in dieselben reines Bacillenmaterial, so findet man, dass sich selbst bei einer Lösung von 1:30000 noch Spuren einer Entwicklung des Kommabacillus nach einigen Tagen nachweisen lassen. Gewöhnlich hat sich an der Stelle des Impfstiches eine Blase gebildet, und am Grunde des Impfstiches findet sich ein weisses Conglomerat, welches aus Kommabacillen besteht. Noch nach mehreren Tagen finden sich hier manchmal lebensfähige Bacillen. Eine Verflüssigung der Gelatine tritt aber erst bei einer Verdünnung von 1:100000—1:150000 ein. Die Flüssigkeit bleibt aber auch hier im Gegensatze zu einer normalen Cultur klar. Abimpfinge 14 Tage nach der Beschickung aus einer kümmerlichen Cultur von 1:60000 Gelatine entwickelten sich auf Platten und in Gelatine vollkommen gut. Erst eine Lösung von 1:15000 verhinderte mit Sicherheit jede Entwicklung.

Setzt man zu einer in Gelatine entwickelten Kommabacillencultur 0,5 g einer 1 p. m. Sublimatlösung, so klärt sich bald der flüssig gewordene Antheil, am Grunde aber schreitet die Entwicklung und Verflüssigung noch kurze Zeit weiter. Giesst man auf den Grund des die Plattenculturen aufnehmenden Gefäßes statt Wasser eine 1 p. m. Sublimatlösung, so entwickelt sich dennoch die hineingebrachte Plattencultur.

Folgende Desinfectionsmittel wurden auf ihre Wirkung auf die Kommabacillen geprüft, indem Gelatine, resp. Bouillon mit

bestimmtem Percentzusatz der Desinfectionsmittel bereitet und dann mit Bacillenreinculturen beschickt wurden:

In 1 Theil Carbolsäure zu 1000 Theilen Gelatine entwickeln sich die Kommabacillen eben noch, die Cultur stirbt aber nach wenigen Tagen ab.

Dasselbe findet statt bei einem Gehalte

- von Cuprum sulfuricum von 1:3000—5000,
- von Salicylsäure bei 1:800—900,
- von Thymol bei 1:9000—10000,
- von Jod bei 1:600—800,
- von Brom bei 1:600,
- von Alkohol 1:15,
- von Acidum aceticum 1:2000<sup>1)</sup>,
- von Chin. sulfur. 1:800 (?).

Bei einem höheren Gehalte des Desinfectionsmittels entwickelt sich in der Regel die Cultur gar nicht. Bei einem niederen Gehalte an Desinfectionsmittel entwickelt sich die Cultur besser und ist nach einigen Tagen nicht abgestorben, aber noch bei einer sehr bedeutenden Verdünnung, so z. B. bei 300000facher Verdünnung von Sublimat, zeigt sich noch eine Behinderung. Auf dem von mir eingeschlagenen Wege gelang es mir nicht einen Zustand des Latentbleibens der Bacillen im Substrate darzustellen: Wo sich nach 2—4 Tagen keine Cultur entwickelte, da konnten auch keine lebensfähigen Bacillen weiter verimpft werden; wo sich die Bacillen nach weiteren 2 Tagen nicht augenscheinlich vergrösserten, da waren sie abgestorben. Diese Versuche müssen wiederholt und erweitert werden, da sich bei Wiederholung die Resultate nicht immer deckten und es fraglich ist, ob die mir zur Verfügung stehenden Lösungen wohl immer genau bereitet waren.

Kali hypermanganicum verursacht einen braunen Niederschlag in der Gelatine, welcher die Entwicklung der Bakterien aber nicht hindert; die Bakterienmassen am Grunde der Cultur färben sich intensiv braun. Ein Tropfen Senföl auf den Grund einer Glasglocke gebracht verhindert vollständig die Entwicklung

<sup>1)</sup> Schon in schwach saurer Gelatine entwickelt sich der Kommabacillus sehr kümmerlich.

der darunter gebrachten eingesäten Platte. Eine schon entwickelte Plattencultur aber verflüssigt sich trotz des Einbringens von Senföl in die Glocke. Eine ausgebildete Reagensglascultr wird durch Befeuhen des Wattepropfes mit Ol. sinapis, ja selbst durch Einbringen von Ol. sinapis mitten in die Cultur nicht sogleich in ihrer Entwicklung gehemmt, namentlich die Verflüssigung der Gelatine und auch die Ausbreitung der Colonie am Grunde des Impfstiches schreitet noch kurze Zeit vor, nach etwa 24 Stunden aber entwickelt sich die Cultur nicht weiter. Die verflüssigte Gelatine klärt sich auf und ist nicht weiter verimpfbar. Oleum menthae pip., Ol. cariophylli, bergamotti und therebintinae haben bedeutend geringere Wirkung, die Dämpfe von Ol. menthae verzögern wohl, verhindern aber nicht das Aufgehen von Plattenculturen.

**Thierversuche.** 2 weisse Mäuse wurden an der Wurzel des Schwanzes mit 0,1 und 0,05 g einer verflüssigten Gelatine-reincultur geimpft. Beide Thiere starben nach wenigen Stunden. Aus dem Blut und aus der Milz konnten Reinculturen des Cholerabacillus herangezüchtet werden. In einem Falle (Tod nach 12 Stunden) fanden sich auch Kommabacillen in mässiger Menge im flüssigen weisslichen Darminhalt.

Eine Maus wurde mittelst einer Nadel an der Wurzel des Schwanzes geimpft, dieselbe war mehrere Tage lang wie betäubt, schlief viel und bewegte sich, wenn sie gereizt wurde, sehr träge.

Einem Kaninchen injicirte ich in Gemeinschaft mit Prof. Cornil nach Eröffnung der Bauchhöhle 0,2 g einer Reincultur in's Duodenum. Das Kaninchen erholte sich schnell und blieb gesund.

2 Meerschweinchen wurde auf dieselbe Weise 0,1 und 0,05 g einer Reincultur in's Duodenum eingebracht; eines der selben starb nach 3 Tagen mit Diarröe, und der Darm bot das Bild der Cholera mit reiswasserähnlichem Inhalt und Injection der Peyer'schen Haufen. Im Darminhalt fand sich eine mässige Menge von Kommabacillen. Das andere Meerschweinchen erholte sich nach 3 Tagen vollständig.

Dieser Versuch wurde in derselben Weise wiederholt, ohne positive Resultate zu geben. Bei der geringen Zahl der Versuche bin ich geneigt, einstweilen das Ausbleiben des Erfolgs einem bisher nicht eruirten Versuchsfehler zuzuschreiben.

Ich will hier noch bemerken, dass ich im Dünndarm der Maus manchmal kommaähnliche Bacillen fand, welche aber auf Gelatine nicht wachsen. Bei einer durch Jequirity-Injection erzeugten Diarrhoe des Meerschweinchens fand ich eine eigenthümliche Vibrioform, etwas grösser als der Cholerabacillus, in Schlangenform, sehr flexil, oft kreisrund zusammengerollt, mit spitz verjüngten Enden. Es handelte sich fast um eine Reincultur in grosser Masse. Die ganz eigenartige Form dieser Bildungen liess Dr. Koch in denselben eine Art kleinster Monaden vermuten.

Morphologie und Entwicklung der Kommabacillen. Im Darm und in einer bei  $20^{\circ}$  gewachsenen Cultur von einigen Tagen haben die uns interessirenden Bakterien die Form eines Kreissegmentes von etwa  $0,4-0,5 \mu$  ziemlich constanter Breite und  $1-2 \mu$  Länge. Dieselben erscheinen bei mässiger Vergrösserung homogen, auch ihre Dicke erscheint im ganzen Verlauf des Stäbchens ziemlich gleichmässig.

Bei stärkerer Vergrösserung,  $\frac{1}{12}$  Verick oder  $\frac{1}{4}$  Hartnack und Ocul. 4 bei ausgezogenem Tubus, namentlich wenn man noch lebende, gefärbte Bacillen betrachtet, erkennt man an ihnen 3 Substanzen: eine gefärbte Hülle, einen farblosen Inhalt und eine stark gefärbte Masse, welche gewöhnlich an den Enden der Stäbchen, oft in rundlichen, mehr oder minder scharf begrenzten Massen, angehäuft ist, so dass in der Mitte dann 1 oder 2 blasse Stellen erscheinen, welche den Eindruck von Sporen machen. Da aber die Spore kein blos morphologischer, sondern ein entwicklungsgeschichtlicher Begriff ist, so können wir diese Form, die auch an anderen Bacillen oft nicht Sporen entspricht, nicht ohne Weiteres als solche ansprechen.

Es wäre wohl möglich, dass diese Gebilde den Anfängen der Sporenbildung entsprächen. Manchmal erkennt man am Ende mancher Bacillen spitze Enden, wodurch die Bacillen wirklich halbmondförmig erscheinen, in anderen Fällen ist ein Ende oder beide etwas verdickt, selten sind Verdickungen in der Mitte der Bacillen. Oefter ist die Mitte (im Beginn der Theilung) verschmälert. Neben diesen Formen findet man häufig 2 in der Form eines S oder mehrere als Spiralen zusammenhängende Stäbchen. Die Spiralen sind oft dicker, dunkler gefärbt und mehr homogen als die einzelnen Stäbchen.

Indem man von einer Agar-Agar-Cultur zeitweise auf einen im Deckglase hängenden Tropfen Bouillon abimpft, der mit einer sehr verdünnten Lösung von Methylviolett B (Baseler Fabrik) gefärbt ist und nun in feuchter Kammer (mit Vasilin verschlossen und auf 35° C. erwärmt) untersucht, so kann man einzelne Entwicklungsstadien der Bacillen verfolgen.

Eine 10stündige Agar-Agar-Cultur enthält oft nur ganz kurze Bakterien von 0,5 Breite und 0,7 Länge. Dieselben sind nichtsdestoweniger charakteristisch, indem eine Seite immer etwas concav ist, so dass dieselben einem Mohnkorne oder einer Bohne ähneln. Oft finden sich hier diplokokkenähnliche Gebilde mit alternirender Concavität.

In ihrer ferneren Entwicklung verlängern sich die Stäbchen. Die chromatische Substanz in ihrem Innern ist mobil, findet sich bald an den Enden, bald in der Mitte. Haben die Stäbchen eine bestimmte Länge erreicht, so sammelt sich dieselbe in der Längsmitte des Stäbchens, verursacht selbst manchmal eine Verdickung des Stäbchens und in deren Mitte tritt ein heller Querstreifen auf, welchem entsprechend die Theilung vor sich geht. War das Stäbchen vor der Theilung an den Enden zugespitzt, so entstehen nun 2 kommaförmige Bacillen mit einander zugekehrten verdickten, stärker gefärbten Enden. Schon bevor sich das Stäbchen zur Theilung anschickt, wird es gewöhnlich S-förmig oder besser gesagt spiraling. Während der schlängelnden Bewegung wechseln beständig die Höhe und Länge der Spirale. Während der Bewegung der Stäbchen findet sich eine charakteristische wirbelartige Bewegung der Flüssigkeit an den Enden der Stäbchen, welche für die Anwesenheit von Geisseln spricht. Wenn nun die Theilung erfolgt, sind die Theilungsstücke natürlich wieder S-förmig zu einander gestellt. Zunächst erkennt man nun ein S mit verdünntem Mittelstück, später hängen die 2 Theilungsstücke nur durch eine doppeltcontourirte, ungefärbte Linie zusammen, welche lang und biegsam den Bewegungen der Theile freien Spielraum lässt und lange Zeit fortbesteht.

Diese Zwischensubstanz bleibt oft so lange erhalten, dass die Theilung der Theilstücke erfolgt, ohne dass letztere freigeworden wären, so dass nun Ketten lose vereinigter Stäbchen zu Stande kommen, welche wellige oder spirale Form besitzen. Oft

sind aber die Theile der Kette so angeordnet, dass die Concavität der Stäbchen auf eine Seite fällt, so dass dann die Ketten mehr zackige als spirale Form zeigen. Die Bewegung dieser Ketten ähnelt jener der Spermatozoen und erfolgt gewöhnlich in einer Richtung. Manchmal verlängern sich die Bacillen ohne sich zu theilen. In solchen Fällen zeigen entweder die entstehenden Fäden dunkle Punkte an den Stellen, an welchen die Theilung erfolgen sollte, oder aber sind die entstandenen Fäden scheinbar ganz homogen, höchstens gelingt es bei stärkster Vergrösserung dunklere und hellere Stellen in ihrem Innern zu erkennen, diese Spiralen besitzen eine schnelle energische Bewegung, während welcher die Höhe und Länge der Stäbchen variiert. Später werden diese Spiralenträger, dicker, glänzend, und färben sich intensiver als die Stäbchen. Betrachtet man die in verschiedenen Nährsubstraten gebildeten Formen des Bacillus, so findet man dem entsprechend bedeutende Unterschiede in der Form und Grösse. So fand ich die Stäbchen in Blutserum oft wenig gekrümmt, etwas dünner als in Gelatine, die dort gebildeten kurzen Fäden zeigen erst bei sehr starker Vergrösserung wellige Form. In sehr langsam sich entwickelnden Culturen findet man oft ein wechselvolles Bild, in welchem ganz kurze Stäbchen mit typischen Formen und oft ganz langen verschlungenen welligen Fäden abwechseln. In einer Cultur auf 5 pCt. Alkohol enthaltender Gelatine, entwickelten sich die Bakterien äusserst langsam; nach 8 Tagen fanden sich am Grunde des Impfstiches fast ausschliesslich lange, wellige, verschlungene Fäden, lose Knäuel bildend, deren Bruchstücke genau der Spiralenform, der S-Form oder der Kommaform des Bacillus entsprachen; durch Ueberimpfung wurde eine reine Kommabacillencultur erzeugt. Die Fäden zeigten im Innern nur bei starker Vergrösserung (Hartnack Oc. 4, Obj. 18, ausgez. Tubus) Andeutung heller Stellen. Andere Formen, welchen etwa die Bedeutung von Sporen zu kämen, konnte ich nicht finden.

Was ist nun wohl die Bedeutung dieser verschiedenen Formen, handelt es sich bei der Verlängerung der Stäbchen um weitere Entwicklungsstadien, um die Entwicklung von Dauerzuständen? — Einstweilen kann ich nur Folgendes aus dem

Vorhergehenden Ersichtliche über diese Fragen bemerken: Einer schnellen Entwicklung entsprechen isolirte und kurze Formen, je langsamer die Entwicklung, je ungünstiger der Nährboden für dieselbe, desto häufiger findet man längere Formen, Ketten von Bacillen und wahre Fäden. Der Umstand, dass die welligen Fäden oft bedeutend dicker sind als die Bacillen, hängt wohl ebenfalls mit den ungünstigen Entwicklungsbedingungen, unter welchen dieselben sich entwickeln, zusammen, und weist vielleicht auf einen Involutionszustand hin. Der Grund der Fadenbildung scheint darin zu liegen, dass in deren Verlängerung der Stäbchen auch Ansätze zu einer Theilung derselben erfolgen, dieselbe aber nicht ausgeführt wird, weil den Stäbchen die Energie, wohl die kräftige Bewegung mangelt, welche zur Lostrennung der Stäbchen erforderlich ist. In der That kommt diesen Fäden eine nur langsame Wellenbewegung zu. Hiermit soll aber nicht gesagt sein, dass namentlich die von mir gefundenen Fäden nicht dennoch zur Entwicklung eines Dauerzustandes führen können. Wir sehen ja auch bei anderen niederen Organismen, dass eben ungünstige Entwicklungsbedingungen einen Dauerzustand herbeiführen können. Um mir nun über diese Frage einiges Licht zu verschaffen, stellte ich mit jenen Culturen, in welchen sich die erwähnte Fadenform entwickelt hatte, einige Versuche an. Antheile derselben wurden aufgekocht, in destillirtem Wasser längere Zeit aufbewahrt oder endlich auf Anrathen Koch's getrocknet. Diesen Versuchen gegenüber verhielten sich die Fäden wie die Bacillen.

Zur Herstellung von Dauerpräparaten verwendete ich eine mässig concentrirte wässrige Lösung von Metylviottet B der Baseler Fabrik. Nach 5 Minuten langem Aufenthalt in derselben wird das getrocknete aber nicht erwärmte Präparat (aus Agar-Agar) gewaschen und abermals getrocknet in Balsam eingeschlossen.

Verhältniss der Bacillen zu den Geweben des Körpers. Schon vor einem Jahre hatte ich etwa 10 Jahre alte Cholera-Darmpräparate mikroskopisch untersucht und an dünnen Schnitten der gut gefärbten Präparate die Anwesenheit der Kommabacillen constatirt, und dieselben in der Sitzung vom 1. December 1883 in der Gesellschaft der Aerzte in Budapest

demonstriert. Dieselben waren in einer concentrirten alkoholischen Fuchsinslösung während einer Stunde gefärbt und durch Alkohol zum Theil entfärbt worden. Zur Untersuchung von Schnittpräparaten verwende ich jetzt dieselbe Lösung in erwärmten Zustände. Der überflüssige Farbstoff wird dann mittelst schwacher Sublimatlösung ausgezogen. Auch eine schwache Jod-Jodkaliumlösung leistet zu diesem Zwecke gute Dienste. Nach dem Entfärben kommen die Schnitte in Alkohol, Nelkenöl und endlich in Canadabalsam. Die Kommabacillen färben sich in Schnitten weniger scharf als andere Bakterien, namentlich in älteren Präparaten gelingt es nur schwer, namentlich in sehr feinen Schnitten, die Bacillen sichtbar zu machen. Ich betonte schon damals den Sitz der Bacillen in den oberflächlichsten Schichten der Schleimhaut des Ileums, die eigenthümliche Verblassung der oberflächlichen Mucosaschichten, die hyaline Entartung der Darmdrüsenepithelien, die Anhäufung von Mastzellen in der Schleimhaut und die reichliche Anhäufung von Granulationsgewebe um die Gefässe und an der Grenze des veränderten Gewebes. Beiläufig dieselben Veränderungen fand ich neuerdings wieder. Das Darmepithel selbst ist abgelöst, doch nicht verändert, die Veränderung betrifft besonders die oberflächlichste Schicht der Mucosa und besteht in einer mässigen Quellung des Gerüstes und der Zellen, welche homogen geworden sind, und den Farbstoff nur schwer und mehr diffus annehmen, so dass die darin reichlich angehäuften Mastzellen desto deutlicher hervortreten. Je älter der Prozess, desto mehr tritt in der Tiefe eine kleinzellige Wucherung in den Vordergrund. Die Bacillen, gewöhnlich mit Fäcesbacillen gemengt, liegen grösstentheils oberflächlich oder unter dem gequollenen hyalinen Epithel der Drüsen; im Innern der Mucosa sieht man die Kommabacillen wie zufällig hingelangt ohne bestimmte Anordnung. Später, wenn den dysenterischen ähnlichen Prozesse an Stelle dieser Veränderungen getreten, dringen massenhaft Bacillen in die Tiefe, welche dort dichte Haufen bilden können; dieselben sind gewöhnlich etwas grösser als die Cholerabacillen und ähneln einigermassen den Typhusbacillen. In seltenen Fällen sieht man Mikrokokkencolonien in der nekrotischen Schleimhaut.

Trotz sorgfältiger Untersuchung der inneren Organe, in

welchen — namentlich in den Nieren — immer bedeutende parenchymatöse Veränderungen aufgetreten sind, fanden sich keinerlei Bakterien. Wohl aber sieht man hier kleinzellige Wucherung um die Gefäße, sowie zahlreiche Mastzellen. Um zu erfahren, ob wirklich keine Kommabacillen im Blute und in den inneren Organen bei Cholera vorhanden sind, unternahm ich eine Reihe von Culturversuchen, indem ich Blut oder Theile innerer Organe unmittelbar nach dem Tode mit Gelatine behandelte und dann die Gelatine auf Platten ausgoss oder in Tuben cultivirte. Einmal entwickelte sich aus einem unter allen Cautelen entnommenen Stücke einer Niere eine Verflüssigung der Gelatine, aus welcher dann Reinculturen von Kommbacillen gewonnen wurden. In allen anderen Fällen (12 Culturen aus 4 Fällen) entwickelte sich entweder nichts oder namentlich in einem älteren Falle während 10 Tagen 2 Arten von Kokken, welche die Gelatine nicht verflüssigen, deren eine rein gezüchtet bei Zimmertemperatur im Verlaufe einer Woche flache gelbe Plaques bildet und auf Thiere überimpft, dieselben unter septischen Erscheinungen tödtet, während die andere, flache, glatte, weisse, schneller wachsende Cultur Thiere nicht tödtet. Beide Formen bestehen aus mittelgrossen rundlichen Kokken und Diplokokken. Den Befund von Kommbacillen in einem Falle bin ich einstweilen geneigt, trotzdem ich mit minutiöser Genauigkeit vorgegangen war, einem Versuchsfehler zuzuschreiben; das letzterwähnte Resultat ist wahrscheinlich auf die Invasion septischer Bakterien durch den hochgradig veränderten Darm zurückzuführen.

Schlussbemerkungen. Es wäre wohl verfrüht, aus den erwähnten Versuchen weitgehende Folgerungen zu ziehen. Im Ganzen bestätigen meine Versuche Koch's Angaben über den Kommbacillus und sprechen im Verein mit jenen van Ermengem', Rietsch' und Nicati's für den causalen Nexus zwischen diesem Bacillus und der Cholera asiatica. Es war mir zunächst darum zu thun, die morphologischen Verhältnisse der Culturen und Bacillen genau zu beschreiben, und zu bestimmen, in wiefern die Form der Cultur und der Mikroorganismen charakteristisch ist. Wir haben gesehen, dass die von Koch gegebenen Beschreibungen und Zeichnungen nur für eine Cultur in einer Gelatine von genau bestimmter Zusammensetzung und für

Bakterien, die sich unter bestimmten Verhältnissen befinden, Gültigkeit haben, dass unter diesen bestimmten Verhältnissen die Culturen und Bacillen am meisten charakteristisch sind, dass aber nichtsdestoweniger die Bacillen sich auch unter anderen bestimmten Verhältnissen ganz eigenartig verhalten. Manche Irrthümer und Verwechslungen sind wohl durch Ausserachtlassen dieser Verhältnisse entstanden.

Durch verschiedene Modification der Nährverhältnisse des Bacillus gelingt es, Einsicht in die Ursache geringer Formverschiedenheiten desselben zu gewinnen.

Ferner erschien es mir dringend geboten, Versuche über das Verhalten des Bacillus zu unseren Nahrungsmitteln anzustellen, besonders aber über dessen Verhalten zu Wasser, wobei sich die interessante Thatsache herausstellte, dass, während die Bacillen in destillirtem Wasser nur ganz kurze Zeit lebensfähig bleiben, dieselben im Wasserleitungs- oder Flusswasser sich 7 Tage und unter Umständen vielleicht auch länger lebend erhalten können. Ueberhaupt haben wir Zustände des Bacillus kennen gelernt, unter welchen derselbe Wochen, ja Monate lang lebensfähig bleibt. Herr Geheimrath Dr. Koch theilte mir mit, dass seine ersten Culturen auf Agar-Agar noch nach vielen Monaten Entwicklungsfähig geblieben seien.

Wir haben gesehen, dass die Bacillen hohe Temperaturen schlecht vertragen und bei 80° C. getötet sind.

Bei langsamer Erwärmung erreicht man aber dies Resultat schon bei 70° C.

Interessant ist das Verhältniss des Bacillus Desinfectionsmitteln gegenüber, und hat sich nach einem Verfahren, welches eben den Bacillen möglichst vortheilhafte Bedingungen für ihre Entwicklung bot, ein von anderen Bakterien verschiedenes Verhalten herausgestellt, indem im Allgemeinen stärkere Concentrationen der Desinfectionsmittel zur Verhinderung der Entwicklung erforderlich waren, als für andere Bakterienformen festgestellt wurde. Im Ganzen haben sich flüchtige Desinfectionsmittel als für practische Zwecke vortheilhafter erwiesen als solche, welche nur in unmittelbarer Berührung mit den Bakterien wirksam sind, — eine Bedingung, die selbst in künstlichen Culturen nur schwer zu erfüllen ist.

Meine wenigen Thierversuche gaben weniger sichere Resultate, als die der erwähnten Forscher, trotzdem ich auf dieselbe Weise vorgegangen war; auch andere Forscher hatten weniger positive Resultate zu verzeichnen. Es erscheint mir demnach gerathen, die Thierversuche gründlich zu wiederholen, um so den positiven Beweis für die pathogene Wirksamkeit der Cholerabacillen über allen Zweifel zu stellen.

Die pathologischen Veränderungen der Organe bei Cholera sind in den Werken Andral's, Cruveilhier's, Förster's, Rokitansky's und Virchow's so vollständig beschrieben, dass die abermalige Beschreibung überflüssig erscheint. Die histologischen Veränderungen bieten wenig Eigenthümliches, so dass dieselben nur einer kurzen Skizzirung bedurften. Nochmals will ich hier die oberflächliche Necrose der Schleimhaut des Ileums, die hyaline Entartung des Drüseneipithels, die Zellenwucherung um die Gefäße auch anderer innerer Organe, parenchymatöse Prozesse, besonders der Niere, und endlich die auffallende Vermehrung der Mastzellen, besonders in der Darmschleimhaut, hervorheben. Im Blut und in den inneren Organen konnte ich in der Regel keine entwicklungsfähigen Keime constatiren.

Zum Schlusse sei mir noch gestattet, Herrn Geheimen Regierungsrath Dr. Koch meinen innigen Dank für die werthvollen Rathschläge, welche mir derselbe in liberalster Weise bei der Zusammenstellung dieser meiner Arbeit ertheilte, so wie für die Durchsicht meiner Präparate auszusprechen.

---