

## XXI.

**Zur Aetiologie der eitrigen Meningitis.**

Aus dem städtischen Krankenhause Moabit in Berlin.

Von Dr. H. Neumann und Dr. R. Schaeffer,  
Assistenzärzten.

Während die Mehrzahl der Infectionskrankheiten eine einheitliche bakterielle Ursache hat, sind gerade für diejenigen unter ihnen, die unter dem Bilde einer Entzündung verlaufen, verschiedene Mikroorganismen als ursächliches Moment gefunden worden. Allerdings kommt diesen Organismen verschiedene Dignität zu, sowohl was die Häufigkeit ihres Vorkommens wie ihre Infectiosität anlangt. Ein Theil der entzündungserregenden Bakterien ist bei den Entzündungen der verschiedenen Organe, so z. B. des Unterhautbindegewebes, der Lungen, der Meningen, immer wieder angetroffen worden, während andere nur bei der Entzündung des einen oder anderen Organes — nach den bisherigen Untersuchungen wenigstens — in Betracht zu kommen scheinen. Die Anzahl dieser Entzündungserreger erweitert sich zwar von Tag zu Tage, jedoch ist es bisher nicht gelungen, eine diesen Bakterien gemeinsame Eigenschaft in biologischer Hinsicht aufzufinden. Wahrscheinlich ist es, dass die Fähigkeit, Entzündung zu erregen, einen gewissen Grad der Virulenz darstellt, welchen die verschiedenen Organismen — selbst solche, die gewöhnlich nicht phlogogen sind — unter gewissen Umständen erreichen können. Jedenfalls ist zur Lösung derartiger Fragen eine möglichst vollständige Kenntniss der Organismen erwünscht, welche die einzelnen Gewebe in Entzündung zu versetzen vermögen.

Was speciell die eitrige Meningitis anlangt, so sind bereits mehrere Bakterienarten als ätiologisch verantwortlich nachgewiesen worden. Zunächst in einer Reihe von Fällen die Eiterkokken: der *Staphylococcus albus* und *aureus* zusammen mit dem *Streptococcus pyogenes* [Banti<sup>1)</sup>]. Von F. Krause<sup>2)</sup> wurde der *Strepto-*

<sup>1)</sup> Lo sperimentale. Febr. 1886. Referirt in Fortschr. d. Med. 1886. S. 548.

<sup>2)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1884. No. 43. S. 681.

coccus allein gefunden, ebenso von A. Fränkel<sup>1)</sup> und Netter<sup>2)</sup>. Letzterer fand ausserdem in einem Fall von „primitiver sporadischer“ Cerebrospinalmeningitis „Bacilles flexueux très-fins et microcoques“; eine genauere Beschreibung dieses Befundes fehlt jedoch.

In einer anderen und zwar weit grösseren Reihe von Fällen wurde der Pneumoniococcus aus dem meningitischen Infiltrat cultivirt. Hier handelte es sich theils um Meningitiden, die mit Pneumonie combinirt waren, theils um reine idiopathische Formen [Leyden<sup>3)</sup>, Fränkel<sup>4)</sup>, Weichselbaum<sup>5)</sup>, Foà und Bordoni-Uffreduzzi<sup>6)</sup>, Netter<sup>7)</sup>]. Ob übrigens alle Fälle von idiopathischer Cerebrospinalmeningitis der epidemischen Cerebrospinalmeningitis ohne Weiteres zuzurechnen sind, glauben wir mit Weichselbaum<sup>8)</sup> noch als eine offene Frage betrachten zu müssen.

Schliesslich wäre ein bisher noch unbenannter Coccus zu erwähnen, den Weichselbaum in 2 Fällen von idiopathischer Cerebrospinalmeningitis auffand.

Auch wir waren in der letzten Zeit in der Lage, 4 Fälle eitriger Meningitis bakteriologisch untersuchen zu können. 2 Mal handelte es sich um einen sporadisch vorkommenden Fall der epidemischen Cerebrospinalmeningitis, in den 2 anderen Fällen war die eitrige Entzündung auf die Pia cerebri beschränkt. Um das endgültige Resultat gleich voranzuschicken, so wurde das eine Mal der Fränkel'sche Pneumoniococcus gefunden. Bei dem 2. Falle war der bakterielle Befund vollständig negativ. Im 3. Falle wurde der Streptococcus pyogenes gefunden, und endlich im 4. Falle der im Verlauf der Arbeit näher zu schildernde Bacillus.

Der ersterwähnte Fall betraf eine 38jährige Schwangere, die in soporösem Zustande mit einer Temperatur von 39,5° C. in das Krankenhaus gebracht wurde und am nächsten Tage verstarb. Anamnestisch liess sich nur in Erfahrung bringen, dass Patientin schon mehrere Tage vor ihrer Aufnahme in das Krankenhaus in den soporösen Zustand verfallen war. Bei der Section

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. XI. S. 438; desgl. Deutsche med. Wochenschrift. 1886. No. 13 und Berl. klin. Wochenschr. 1886. No. 23.

<sup>2)</sup> Archiv. génér. de Médec. 1887. Mars et Avril.

<sup>3)</sup> Centralbl. f. klin. Medic. 1883. No. 10.

<sup>4)</sup> a. a. O.

<sup>5)</sup> Wien. med. Jahrbücher. Neue Folge. 1886.

<sup>6)</sup> Deutsche med. Wochenschr. 1886. No. 15.

<sup>7)</sup> a. a. O.

<sup>8)</sup> Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde. I. S. 507.

fand sich eine Frucht von circa 3 cm Länge; sonst waren Brust- und Bauchorgane ohne wesentliche Abnormität, im Besonderen war die Lunge überall lufthaltig und die Milz nicht vergrößert. Die Gehirnhäute hyperämisch; entlang den Gefässen eitrige Infiltration, welche theilweise die Gefässe comprimirte. Die Infiltration betraf wesentlich die Convexität und zwar vorzugsweise der linken Hirnhälfte; am stärksten war sie in den Fossae Sylvii und auf dem Kleinhirn ausgesprochen. Die Gehirnsubstanz zeigte sich auf Schnitten blutreich, fest. Bei Eröffnung des Rückenmarkkanals fand sich schon vor Eröffnung des Duralsackes auf der Rückseite desselben im Wirbelbogenperiost eitrige Infiltration. Eine Verletzung der Wirbelsäule war in keiner Weise sichtbar oder auch nur anzunehmen. Nach Eröffnung der Dura fand sich die hintere Seite des Markes in Eiter eingebettet; derselbe lag zwischen Pia und Rückenmark und zwar fast in der ganzen Ausdehnung des Rückenmarkes.

Deckglaspräparate, von der Innenseite der Pia mater cerebri und Medullae spinalis, sowie von dem peripachymeningitischen Eiter entnommen, zeigten ziemlich zahlreiche Kokken, die meist zu zweien, seltener einzeln oder zu vier lagen. Bei Färbung mit Anilingentianaviolett waren ungefärbte Kapseln wahrnehmbar; einzelne Kokken nahmen die Farbe schlecht an. In noch grösserer Zahl wurden die Kokken durch die Gram'sche oder Weigert'sche Methode gefärbt. In Schnittpräparaten durch die Pia cerebri fanden sich ziemlich spärliche Haufen von 4 bis 6 Diplokokken. Die Züchtung der Kokken schlug fehl, sei es wegen mangelhafter Reaction der allerdings schwach alkalischen<sup>1)</sup> Agar-Agar-Gelatine, sei es, dass die Kokken schon abgestorben waren, eine Annahme, welche durch die mangelnde Färbbarkeit der Kapseln vielleicht unterstützt wird<sup>2)</sup>.

In dem zweiten Falle handelte es sich um einen 7½-jährigen Knaben, der 3 Tage bevor er in das Krankenhaus gebracht wurde, plötzlich erkrankt war. Der behandelnde Arzt hatte die Diagnose „epidemische Cerebrospinalmeningitis“ gestellt. Irgend welche Ursache für die Erkrankung war nicht aufzufinden. Das Kind lag vollständig somnolent da. Starker Opisthotonus, laute cris hydrocéphaliques, daneben ausgesprochene klonische Krämpfe und heftiges Umherwälzen im Bette. 7 Stunden nach der Aufnahme trat der Tod ein. Die Section ergab eine eitrige Leptomeningitis des Gehirns wie des Rückenmarks. Sämmtliche übrigen Organe waren intact.

Wiewohl von 5 verschiedenen Stellen der eitrigen Infiltration sowie von mehreren Partien der Milz abgeimpft wurde, blieben

<sup>1)</sup> A. Fraenkel, Zeitschr. f. klin. Medic. Bd. XI. S. 440.

<sup>2)</sup> Vgl. Weichselbaum, Centralbl. f. Bakteriöl. u. Parasitenk. I. S. 85.

sowohl die zahlreich angelegten Agarplatten wie die Blutserumgläser vollständig steril. Ebenso wenig konnten in Deckglaspräparaten durch die verschiedensten Färbungsmethoden Bakterien sichtbar gemacht werden.

Der dritte Fall betraf einen 26jährigen Mann, der mit Delirien in das Krankenhaus eingeliefert wurde und nach 2 Tagen verstarb.

Bei der Section fanden sich die Lungen lufthaltig, blutreich; Herz, Nieren, Leber ohne Besonderheit; die Milz um das 3fache vergrössert. Die Pia mater des Gehirns war ausserordentlich stark eitrig infiltrirt und zwar gleichmässig auf der Convexität und der Basis. Die Infiltration erstreckte sich längs der Tela choroidea in das Hirnnere. Die Ventrikel enthielten trübe, doch nicht eitrige Flüssigkeit. Das Rückenmark war intact.

Die Cultur auf Agar-Agar und Impfung des Kaninchenohrs mit derselben bestätigte den Befund des *Streptococcus pyogenes*.

Während die 3 erwähnten Befunde (auch der negative Befund) nur Bestätigungen früherer Mittheilungen sind, so sind wir im Folgenden in der Lage, einen für die Aetiologie der Meningitis neuen Beitrag liefern zu können, indem uns der Zufall einen unseres Wissens bisher noch unbekannten pathogenen Pilz finden liess. Leider blieb die Pathogenese unseres Falles dunkel, so dass wir über den Weg, auf dem das Bacterium in die Hirnhäute eindrang, keinen Aufschluss geben können.

Die 37jährige Ehefrau St. wurde am 1. Januar 1887 von ihrem Manne dem Krankenhaus zugeführt. Gerüchtweise verlautete, dass die Frau in Folge von Misshandlung seitens ihres Mannes erkrankt sei. Der Ehemann selbst gab an, dass er sie vor 2 Tagen bei seiner Heimkehr auf dem Boden liegend vorgefunden habe, neben ihr die vom Tisch gestürzte Lampe. Die Kranke war bei der Aufnahme bewusstlos, die Augen starr, die linke Pupille weiter als die rechte, der rechte Mundwinkel etwas hängend; die Extremitäten sind bei passiven Bewegungen zuweilen straff gespannt. In der Wäsche Koth. Pat. konnte nur noch wenig schlucken. Puls sehr beschleunigt. Innere Organe normal; kein Exanthem. Therapie: Aether- und Camphor-Injectionen, Eisblase auf den Kopf, Senfteige an die Waden.

Tod den 1. Januar 1887 gegen 8 Uhr Abends.

Bei der am 3. Januar Mittags 2 Uhr vorgenommenen Section wurden die Organe der Brust- und Bauchhöhle — abgesehen von grösserem Blutreichthum der Unterlappen beider Lungen — vollkommen normal gefunden. Die Kniegelenke und scheinbar auch die übrigen grösseren Gelenke waren intact. Am Schädel nichts Besonderes. Die Pia mater ist entsprechend dem Gefässverlauf stark eitrig infiltrirt; die Convexität ist im Allgemeinen in geringerem Grade als die Basis cerebri ergriffen. Am stärksten ausgeprägt ist die Infiltration in der Gegend des Chiasma nerv. optic., der Sylvischen Gru-

ben und der oberen Seite des Kleinhirns. Beide Hirnhälften zeigen die Erkrankung in gleicher Ausdehnung. Bei Schnitten durch das Gehirn ist der Unterschied zwischen weisser und grauer Substanz weniger deutlich, die Substanz feucht. Der linke Seitenventrikel ist stark mit trüber Flüssigkeit gefüllt, der rechte weniger stark mit mehr rein eitrigen, zähem Exsudat. Der 3. Ventrikel ist leer, im 4. Ventrikel etwas eitrige Flüssigkeit. Der Dural-sack des Rückenmarks erscheint im Lendentheil dicker: nach der Eröffnung fliessen aus ihm circa 2 Theelöffel eitriger Flüssigkeit ab. Die Pia ist frei.

Nachdem das Gehirn mehrere Minuten in  $\frac{1}{2}$ procentiger Sublimatlösung desinficirt war, wurde die Pia an verschiedenen Stellen unter den bekannten Cautelen abgelöst und von dem ihrer unteren Fläche anhaftenden Eiter auf 2 Blutserumgläser und 8 mit Agar-Agar-Gelatine beschickte Objectträger abgeimpft. Ferner wurde die in den Ventrikeln befindliche Flüssigkeit zur Anlegung von Gelatineplatten benutzt. Während nun die letzteren sämmtlich steril blieben, entwickelten sich in allen den Impfstriehen, auf welche der Eiter übertragen war, in reichlicher Menge Colonien. Dieselben waren, wie die weitere Untersuchung ergab, sämmtlich unter sich identisch und bestanden aus den weiterhin zu schildernden Bacillen.

Dem entsprechend fanden sich auch in den vom meningalen Eiter hergestellten Deckglaspräparaten ausschliesslich und zwar in reichlicher Menge zarte Bacillen.

Wir geben zunächst eine Beschreibung der morphologischen Eigenschaften unseres Bacillus. Im hängenden Tropfen hat er eine lebhafte Eigenbewegung, er schiesst in allen Richtungen, zum Theil in schlangenförmigen Windungen, durch das Gesichtsfeld. Im gefärbten Deckglaspräparat (Färbung mit Anilinentianaviolett) ist seine Länge nahezu  $2\mu$ . Seine Breite beträgt etwa  $\frac{1}{3}$  der Länge. Doch wächst der Bacillus häufig zu Fäden von sehr verschiedener Länge aus, an denen weder in gefärbtem noch ungefärbtem Zustand die Zusammensetzung aus Einzelbacillen erkennbar ist. Die Fäden biegen sich meist an einem Ende um oder sind in ihrer ganzen Länge leicht gekrümmt. Sie kommen vor Allem in Gelatineculturen zur Beobachtung, wo wir eine Länge der Fäden bis zu  $28,5\mu$  constatiren konnten. In geringerer Häufigkeit werden sie in Agar-Agar-Culturen, die bei Zimmertemperatur wuchsen, gefunden. Hier sind sie übrigens zuweilen von ganz besonderer Länge. Sobald

die Culturen jedoch der Brüttemperatur ausgesetzt werden, gleichgültig ob auf Kartoffel, Agar, Bouillon oder Blutserum, so finden sich so gut wie ausschliesslich nur kurze Bacillen. Nur ganz vereinzelte Fäden sind sichtbar, und auch diese haben höchstens die 2—3fache Länge des Einzelbacillus.

Was die Färbung betrifft, so nimmt unser Bacillus die üblichen Anilinfarbstoffe leicht auf, giebt sie jedoch bei Einwirkung von absolutem Alkohol sehr schnell wieder ab. Nach der Gram'schen Methode wird er entfärbt, ebenso nach der neuen Weigert'schen Methode<sup>1)</sup>. Bei Präparaten von einer Kartoffelcultur färbten sich in Kalimethylenblau die Enden vielfach stärker, jedoch liess sich keine Sporenbildung constatiren.

Gehen wir nun zur Schilderung des Wachsthum's unseres Bacillus auf verschiedenen Nährböden über.

Auf Platten von Fleischwasser-Pepton-Gelatine (10 pCt. Gelatine) wächst der Bacillus in der Tiefe in Form kleiner grauer Punkte, die bei Zimmertemperatur nach 5 Tagen einen Durchmesser von 0,5 mm, nach 10 Tagen von 0,75 mm haben. Bei schwacher Vergrösserung erscheinen die Colonien rund oder oval mit glattem Contour und (bei durchfallendem Licht) hellbräunlicher Färbung, deren Intensität allmählich zunimmt. Eine Granulation der Oberfläche ist nicht deutlich. Eine Verflüssigung der Gelatine tritt nicht ein. Die an der Oberfläche der Platte liegenden Colonien zeigen ein schleierartiges Wachsthum. Sie haben ein feuchtes, durchscheinendes, graues Aussehen, welches am besten im Centrum ausgesprochen ist, während ein schmaler peripherischer Saum zunächst zart und ganz durchscheinend bleibt. Schon dem blossen Auge erscheint der Rand der Colonie nicht ganz glatt. Bei schwacher Vergrösserung erkennt man, dass die Begrenzungslinie der Colonie vielfach gelappt ist. Die Oberfläche zeigt viele Hebungen und Senkungen und zuweilen Strichelung. Das Centrum erscheint jetzt bei durchfallendem Lichte leicht bräunlich und granulirt. Mit fortschreitendem Wachsthum (nach etwa 10 Tagen haben auch die oberflächlichen Colonien ihr Maximum erreicht mit einem Durchmesser von 4 mm) nimmt die Lappung der Colonie ab, und die graue Färbung und Chagrinirung der Oberfläche dehnt sich bis dicht

<sup>1)</sup> Fortschr. d. Med. 1887. No. 8.

an die Peripherie aus. — Bei stichförmiger Impfung entwickelt sich der Bacillus innerhalb der Gelatine als graugelber Faden, dessen Zusammensetzung aus einzelnen kleinen Kugeln bei sparsamer Impfung noch erkennbar sein kann. Während im Stichkanale selbst das Wachstum nur langsam fortschreitet und sehr bald völlig still steht, wächst auf der Oberfläche der Gelatine von der Einstichstelle aus ein 4—8 mm breiter Schleier, der sich entsprechend dem oberflächlichen Wachstum auf der Gelatineplatte verhält. Am üppigsten entwickelt sich ein derartiges Wachstum, wenn man schräg erstarrte Gelatine strichweise impft. Es legt sich dann ein bis 1,5 cm breites, graues, durchscheinendes Band über die Oberfläche, das an der Peripherie ziemlich regelmässige primäre und secundäre Lappung zeigt.

Auf Agar-Agar-Gelatine (2 pCt. Agar) wächst der Bacillus im Wesentlichen ebenso wie auf der Fleischwasser-Pepton-Gelatine. Bei Brüttemperatur hat sich auf der Platte schon nach 24 Stunden eine zarte, in der Mitte leicht bräunliche Colonie mit leichter oberflächlicher Körnelung und glattem, stellenweise eingebuchtetem Contour gebildet. Auch die Impfung auf schrägerstarrter Agar bedarf keiner besonderen Beschreibung.

Auf Blutserum entwickelt sich in 24 Stunden bei Brüttemperatur ein ca. 4 mm breiter, feucht glänzender, an der Peripherie leicht körniger Streifen, welcher sich nach 2 weiteren Tagen noch etwas in die Breite ausgedehnt hat. An der Peripherie erscheint er dann etwas zerklüftet; auch hat er dann eine mehr graue Farbe angenommen.

Auf Kartoffelschnitten hat sich bei Zimmertemperatur nach 4 Tagen entsprechend dem Impfstrich ein feuchter weisslicher Belag von etwa 0,5 cm Breite gebildet, der weiterhin noch etwas an Breite zunimmt. Bei Brüttemperatur ist nach frühestens 2 Tagen ein geringfügiges Wachstum an der Impfstelle wahrnehmbar; dieselbe erscheint leicht feucht und bräunlich. Nach 6 Tagen hat der feuchte bräunliche Belag eine Breite von ca. 7 mm erreicht, ist aber auch dann noch zart und hebt sich erst mit beginnender Eintrocknung der Kartoffel scharf von der letzteren ab. Das Wachstum in die Breite und Dicke bleibt auch weiterhin ein beschränktes.

Schwach alkalische Bouillon trübt sich 24 Stunden nach

der Impfung (bei Brüttemperatur) gleichmässig, doch nicht sehr intensiv. Die Trübung nimmt auch weiterhin nicht wesentlich zu, doch bildet sich ein hellbräunlicher Bodensatz.

Die Culturen waren auf den verschiedenen Nährböden geruchlos.

Die Lebensfähigkeit der Culturen war eine beträchtliche; so erwies sich eine Kartoffelcultur noch nach 168 Tagen als lebensfähig, eine Blutserumcultur noch nach 172 Tagen, die Lebensfähigkeit der Agarculturen schwankte in ziemlich weiten Grenzen. Dass diese erhebliche Lebensdauer nicht etwa auf der Bildung von Dauersporen beruhte, liess sich dadurch erweisen, dass, wenn man eine wässrige Aufschwemmung einer möglichst alten, jedoch lebensfähigen Kartoffelcultur eine Stunde lang auf 70° C. erhitzte, dieselbe steril wurde.

Um das Sauerstoffbedürfniss des Bacillus zu prüfen wurde aus einer Agar-Agar-Aufschwemmung in Reagenzgläser mit verflüssigter Gelatine geimpft und die Entwicklung der Keime, die in der wieder erstarrten Gelatine gleichmässig vertheilt waren, beobachtet (vergl. Liborius, Beiträge zur Kenntniss des Sauerstoffbedürfnisses der Bakterien. Zeitschrift für Hygiene. I. S. 115). Nach etwa 3—4 Tagen liess sich feststellen, dass in der obersten 1½ cm tiefen Gelatineschicht, in welche nach den Liborius'schen Versuchen die Luft eindringt, die Bacillen zu deutlich grösseren Colonien sich entwickelten als in den tieferen, luftfreien Schichten der Gelatine. Nach weiteren 3 bis 4 Tagen, bisweilen auch erst nach längerer Zeit hatten die tieferen Colonien die Grösse der oberen erreicht, so dass ein Unterschied in der Grösse dann nicht mehr bestand.

Der Bacillus gehört hiernach zur Klasse der facultativen Anaëroben.

Eine Beimengung von Trauben- oder Milchzucker (1 pCt.) zur Gelatine blieb auf das Wachsthum des Bacillus ohne Einwirkung, speciell kam es nicht zur Gasentwicklung: Der Bacillus erregt also keine Gährung. Hingegen nahm die Gelatine in den mit Traubenzucker versetzten Gläschen eine stark saure Reaction an.

Werfen wir einen Rückblick auf die morphologischen und biologischen Eigenschaften unseres bei der Meningitis gefundenen Bacillus, so ergibt sich in vielen Punkten eine grosse Aehnlichkeit mit einem anderen für den Menschen pathogenen Pilz, dem



wohlbekannten Typhusbacillus. Diese Aehnlichkeit ist so gross, dass sie unter Umständen zu einer Verwechslung führen könnte, und dass auch aus diesem Gesichtspunkte eine genauere Kenntniss unseres Bacillus nicht ohne Interesse ist. Das übereinstimmende Aussehen beider Bacillen im gefärbten Präparat kommt hierbei wenig in Betracht, da die Gestalt des Typhusbacillus überhaupt nicht charakteristisch ist. Als einziger Unterschied zwischen den beiden Pilzen wäre in dieser Beziehung nur zu erwähnen, dass bei unserem Bacillus sich in der Gelatinecultur etwas häufiger und in grösserer Länge die Fadenform vorfindet als bei dem Typhusbacillus<sup>1)</sup>.

Auch die Eigenbewegung und tinctoriellen Eigenthümlichkeiten sind beiden Bacillen gemeinsam. (Die erstere fehlt hingegen — in dieser Lebhaftigkeit wenigstens — dem im Uebrigen ausserordentlich nahe verwandten Emmerich'schen Neapler Bacillus.) Im Wachsthum auf den meisten festen und flüssigen Nährböden besteht ebenfalls die grösste Uebereinstimmung; nur scheint unser Bacillus etwas schneller als der Typhusbacillus auf Gelatine zu wachsen. Andererseits wird er an Schnelligkeit des Wachsthums von dem Neapler Bacillus übertroffen. Eine leichte und sichere Unterscheidung unseres Bacillus durch das Culturverfahren wird allein durch sein Wachsthum auf der Kartoffel ermöglicht, und zwar nicht nur gegenüber dem Typhusbacillus, sondern auch gegenüber anderen nach den Angaben von Buchner und Weisser dem Typhus verwandten Bacillen. Denn während bei unserem Bacillus auf der Kartoffel ein schon nach wenigen Tagen sichtbarer, grauweisser, im Wesentlichen auf die Impfstelle beschränkter Belag sich bildet, ist die Kartoffelcultur des Typhusbacillus bekanntlich makroskopisch unsichtbar und über die ganze Kartoffeloberfläche ausgebreitet<sup>2)</sup>.

Auch durch das Auftreten von Sporenbildung beim Typhusbacillus lässt sich dieser von dem unsrigen differenziren.

Der schärfste Unterschied beider Bacillen liegt jedoch in der verschiedenen pathogenen Bedeutung, die sie für den Men-

<sup>1)</sup> Da keine Schnittpräparate zur Untersuchung kamen, so können wir leider über seine Lagerung im Gewebe keine Angaben machen.

<sup>2)</sup> Ueber die Verschiedenartigkeit des Wachsthums der Typhusbacillus-Kartoffelcultur cf. E. Fränkel und Simmonds, Zeitschr. f. Hygiene. II. S. 140 u. 141.

schen haben: Der Typhusbacillus erregt im Gegensatze zu dem bei der Meningitis gefundenen Bacillus niemals eitrige Entzündung. In Uebereinstimmung mit dieser Thatsache steht das Ergebniss der Infectionsversuche: während bei Injection des Typhusbacillus niemals an der Injectionsstelle eine Reaction eintritt<sup>1)</sup>, kommt dieselbe bei Injection unseres Bacillus mit grosser Regelmässigkeit zu Stande<sup>2)</sup>.

Wir geben im Folgenden einen kurzen Ueberblick über unsere an Hund, Kaninchen, Meerschweinchen und weissen Mäusen vorgenommenen Infectionsversuche.

Auf eine gut entwickelte schräge Agarcultur wurden 5 ccm sterilen Wassers gegossen, und die Cultur gleichmässig darin vertheilt. Von dieser Emulsion wurden verschieden grosse Mengen zur Injection benutzt; der Uebersichtlichkeit halber werden wir im Folgenden Dosen von 1—3 Theilstrichen der Pravaz'schen Spritze als kleine Dosis, 4—7 Theilstriche als mittlere, 8 Theilstriche bis 1½ Spritze als grosse Gabe bezeichnen.

I. Hunde. Bei 3 von 4 Hunden bildete sich nach subcutaner Injection von ca. 1,0 ccm Aufschwemmung eine beträchtliche schmerzhaft Infiltration an der Injectionsstelle, welche, ohne aufzubrechen, nach ca. 16 Tagen zur Heilung kam.

II. Kaninchen. Bei ihnen blieb die intravenöse Einführung einer Agar-Agar-Aufschwemmung regelmässig erfolglos. Von den 6 Versuchsthieren waren 2, die eine grosse Dosis erhalten hatten, 1—2 Tage lang krank, erholten sich aber alsdann wieder; 2 andere Thiere erkrankten und magerten ab, nicht sowohl durch die intravenöse Injection — die inneren Organe waren bei der nach 5 Tagen erfolgten Tödtung normal und nur in den Nieren noch vereinzelt die verimpften Bacillen nachweisbar — als in Folge einer localen Affection, die nicht durch die intravenöse Injection bedingt war. — Auch die intraperitonäale Injection führte bei den 5 verwandten Thieren nicht zum Tode — selbst

<sup>1)</sup> Gaffky, Mittheilungen des kais. Gesundheitsamts II und E. Fränkel und Simmonds: Aetiologische Bedeutung des Typhusbacillus. S. 50.

<sup>2)</sup> Injicirten wir Kaninchen oder Meerschweinchen eine sterilisirte Aufschwemmung, so blieb jede locale Reizung aus; es kommt daher die von Grawitz und de Bary (dieses Archiv Bd. C.) betonte Bedeutung chemischer Reize für die Abscessbildung bei unserem Bacillus nicht in Betracht.

nicht bei Verwendung sehr grosser Mengen der Aufschwemmung (1,0, bezw. 1,5 ccm). Hingegen entstand regelmässig an der Injectionsstelle eine Infiltration, die nach 2—3 Wochen unter Umständen zu einem kleinwallnussgrossen Abscess herangewachsen war. Das Peritonäum zeigte Injectionsröthe in der Nähe des (extraperitonäalen) Abscesses oder Erscheinungen einer wenig intensiven Peritonitis (fadenförmige oder flächenhafte Adhäsionen zwischen den verschiedenen Bauchorganen); in einem Fall fand sich ausserdem ein kleiner Abscess zwischen Leber und Zwerchfell. — Die subcutane Infection war regelmässig von localen Reizerscheinungen gefolgt; es wurden auf diese Weise 6 Thiere inficirt, 2 mit grossen Dosen. Nach 8—13 Tagen liess sich eine Infiltration constatiren; aus derselben entstand nach einiger Zeit ein bis haselnussgrosser Abscess, der in verschieden langer Zeit — mochte er incidirt sein oder nicht — zur Heilung kam. Erfolgte die Injection in das straffe Unterhautgewebe des Ohres, so entstand eine starke fortschreitende entzündliche Infiltration mit Bläschen-, bezw. Geschwürsbildung. Dasselbe Thier konnte wiederholt mit Erfolg inficirt werden. — In den durch peritonäale oder subcutane Infection erzeugten Abscessen waren in den ersten 5—9 Tagen nach der Infection regelmässig noch Bacillen — übrigens in wechselnder Menge — vorhanden; zwischen dem 15. und 17. Tage wurde unser Bacillus 2mal noch durch Cultur nachgewiesen, 2 andere Male schlug dieselbe fehl.

Bei cutaner Impfung des Kaninchenohres mittelst inficirter Nadel ging von dem Impfstich eine mässige Entzündung aus; am Stich selbst infiltrirte sich das Gewebe etwas, und es entstand ein kleines, schnell heilendes Geschwür.

Schliesslich wurde bei einem Kaninchen wiederholt die Cornea beider Augen durch Ritzen oder Stechen mit einer in eine Cultur getauchten Nadel inficirt: schon am nächsten Tage hatte sich die Cornea in der Nähe der Impfstelle getrübt, die Trübung nahm weiterhin zu, die Impfstiche infiltrirten sich eitrig, und es bildete sich (am 3. Tage) ein Hypopyon und leichte Iritis. Nach 5—7 Tagen wurde der Prozess rückgängig und nach circa 16 Tagen war er mit Hinterlassung einer leichten Trübung der Cornea geheilt. Noch vor völliger Heilung wurde das eine Auge abermals in derselben Weise und mit demselben Erfolg inficirt.

III. Meerschweine. Die Infection fand von der Pleura, dem Abdomen und dem Unterhautgewebe aus statt.

Von 4 Meerschweinchen, denen eine mittlere Dosis der Cultur in die rechte Pleura injicirt war, wurden 2 nach längerer Zeit getödtet, ohne dass sich bei der Section Residuen einer Erkrankung erkennen liessen; die beiden anderen wurden schon 2 Tage nach der Infection getödtet: bei dem einen war die Flüssigkeit offenbar in den rechten Mittellappen gedrungen, derselbe erwies sich luftleer, in der Pleurahöhle waren nur wenige Tropfen blutiger Flüssigkeit, die sehr spärlich unsere Meningitis-Bacillen enthielt. Hingegen war bei dem anderen Meerschweinchen eine doppelseitige eitrige Pleuritis mit dicken Niederschlägen auf den Pleurablättern zu constatiren; die Lungen waren hyperämisch, doch lufthaltig. Bacillen waren reichlich aus Exsudat, spärlich aus Herzblut und Leber cultivirbar.

Bezüglich der intraabdominalen Injection war das Resultat im Wesentlichen mit den entsprechenden Versuchen am Kaninchen in Uebereinstimmung. Verwendet wurden zu dieser Versuchsreihe 6 Thiere. Von diesen starben 2 Thiere, die mit grösseren Mengen geimpft waren, im Laufe der folgenden Nacht. Die anderen 4 Thiere wurden nach verschieden langer Zeit getödtet. Bei der Section liess sich höchstens ein feiner Belag auf Milz und Leber nachweisen neben etwas freier seröser Flüssigkeit. Späterhin (am 9. Tag) fand sich ein bis an das Peritonäum reichender Abscess und ihm entsprechend eine circumscripte adhäsive Peritonitis.

Bei subcutaner Injection kam es bei sämmtlichen 5 Versuchsthieren regelmässig in wenigen Tagen zu einer ausgedehnten Infiltration an der Injectionsstelle, die einen Durchmesser bis zu 5 cm hatte. Die Mitte der Infiltration ulcerirte hierauf fast jedesmal und bildete ein zunächst mit einer Borke bedecktes Geschwür mit gelbgrünlichem Grunde; aus demselben liess sich noch nach 5 und 10 Tagen der verimpfte Bacillus cultiviren. Heilung trat erst nach  $3\frac{1}{2}$ —6 Wochen ein.

IV. Weisse Maus. Auch hier waren die Resultate den bisher erwähnten Versuchen ganz entsprechend. Griff man nemlich die Menge der zu injicirenden Bacillen gering genug, so entstand nach einigen Tagen bei subcutaner Injection an der In-

jectionsstelle, bezw. bei abdominaler Injection im Stichkanal, eine Infiltration, die in einzelnen Fällen zur Ulceration kam. Schliesslich erfolgte stets Heilung (nach 1—3 Wochen).

Das Bauchfell blieb bei intraperitonäaler Injection stets frei von Entzündung.

Stieg man mit der Injectionsmenge, so trat unabhängig von der Invasionspforte zunächst ein- bis mehrtägige Erkrankung, bei weiterem Steigen — und zwar nach höchstens 24 Stunden — der Tod ein. Z. B. erhielt in einer Versuchsreihe je eine Maus 0,1, 0,2 und 0,3 ccm von derselben Aufschwemmung in das Abdomen: die erste blieb munter, die zweite war am folgenden Tage krank und erholte sich alsdann, die dritte starb in der folgenden Nacht. Bei einer anderen Versuchsreihe erhielt eine Maus 0,2, eine zweite 0,4 ccm von derselben Concentration: die erstere war 2 Tage krank, während die zweite starb. Bei der Section fand sich (nach intraperitonäaler Infection) in der Mehrzahl der (über 30) Fälle als wesentlicher Befund ein verschieden starker blauschwarzer Milztumor. Bacillen waren zunächst aus Blut und Organen, in späteren Stadien nur aus den Unterleibsorganen cultivirbar, in welchen letzteren sie mikroskopisch in kleinen Haufen aufzufinden waren.

Um die tödtliche Wirkung grosser Injectionen auf ihre Ursache zurückzuführen, wurde Mäusen eine sterilisirte Aufschwemmung injicirt; die Sterilisation erfolgte bei 80° C. 10 bis 30 Minuten und wurde durch Probeimpfung jedesmal bestätigt. Von vorneherein sind 3 Möglichkeiten zuzugeben. Entweder der Pilz ist rein infectiös (wie z. B. der Milzbrandbacillus); in diesem Falle musste die Injection sterilisirter Mengen für das Thier vollständig belanglos sein. Oder er ist rein toxisch; dann wirkt die sterilisirte Injection wie die nicht sterile. Oder endlich er vereinigt beide Eigenschaften, d. h. die letale Wirkung ist zwar zum Theil bedingt durch die ausserhalb des Organismus erzeugten Ptomaine, zum anderen Theil aber durch die Stoffwechselproducte, die durch die Lebensthätigkeit des Pilzes im Organismus selbst hervorgerufen werden. Die Injectionsmenge der in derselben Weise wie bei den nicht sterilisirten Aufschwemmungen hergestellten Emulsion schwankte zwischen 0,3 und 1,0 ccm, so dass man — bei der Annahme einer rein toxischen Wirkung — nach Analogie

mit der Injection nicht sterilisirter Aufschwemmung in der Mehrzahl der Fälle den Tod des Thieres hätte erwarten müssen. Trotzdem starben von 11 Mäusen nur zwei Mäuse, welche ca. 0,7 ccm erhalten hatten; die übrigen Thiere waren nur 1—3 Tage krank. Es ergibt sich hieraus, dass die mechanische Ueberschwemmung des Kreislaufs mit Bacillen und die Intoxication mit den in den Culturen enthaltenen Giften — wie sie in den Versuchen mit sterilisirter Cultur stattfand — nur einen Theil der Schuld an dem Tode trugen: zum anderen Theil dürfte in der That die im Körper selbst zunächst fortdauernde Erzeugung von schädlichen Stoffwechselproducten der Bacillen in Betracht zu ziehen sein.

Da die Injection grösserer Mengen unseres Bacillus wenigstens bei der Maus ganz analog der Infection mit dem Typhusbacillus wirkte, so lag es nahe zu untersuchen, ob sich entsprechend der Beobachtung von Beumer und Peiper<sup>1)</sup> auch für unseren Bacillus eine Gewöhnung der Mäuse an grössere, an und für sich letale Dosen erzielen liesse. Dass die jeweilig injicirte Dose an und für sich eine tödtliche sei, wurde in jedem Falle durch Verimpfung auf eine noch nicht benutzte Controlmaus nachgewiesen. Es fand sich hierbei zunächst, dass bei einer Reinfection mit einem Intervall von 3 Monaten alle (4) Mäuse starben und auch bei einem zweckmässiger gewählten Intervall eine genügend grosse Injectionsmenge den Tod herbeiführte. Bei günstig gewählter Versuchsanordnung scheint aber in der That auch für unseren Bacillus eine Gewöhnung bei Mäusen einzutreten, wie Tabelle I zeigt.

T a b e l l e I.

| Maus I<br>blieb am<br>Leben bei: | Control-<br>mäuse<br>starben<br>nach: | Maus II<br>blieb am<br>Leben bei: | Control-<br>mäuse<br>starben<br>nach: | Maus III<br>blieb am<br>Leben bei: | Control-<br>mäuse<br>starben<br>nach: | Maus IV<br>blieb am<br>Leben bei: | Control-<br>mäuse<br>starben<br>nach: |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 0,2 ccm<br>am 16. März           | 0,3                                   | 0,1 ccm<br>am 16. März            | 0,3                                   | 0,1 ccm<br>am 26. April            | 0,4                                   | 0,1 ccm<br>am 26. April           | 0,4                                   |
| 0,3 ccm<br>am 12. April          | 0,4                                   | 0,4 ccm<br>am 12. April           | 0,4                                   | 0,4 ccm<br>am 14. Mai              | 0,3                                   | 0,4 ccm<br>am 14. Mai             | 0,3                                   |
| 0,5 ccm<br>am 26. April          | 0,4                                   | 0,6 ccm<br>am 26. April           | 0,4                                   | 0,4 ccm<br>am 2. Juni              | 0,4                                   | 0,5 ccm<br>am 2. Juni             | 0,4                                   |
|                                  |                                       |                                   |                                       |                                    |                                       | 0,65 ccm<br>am 14. Juni           | 0,2                                   |

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Hyg. II. S. 133.

Tabelle II.

| Maus I<br>blieb am<br>Leben<br>bei:                     | Con-<br>trol-<br>maus<br>starb<br>nach: | Maus II<br>blieb am<br>Leben<br>bei:                    | Con-<br>trol-<br>maus<br>starb<br>nach: | Maus III<br>blieb am<br>Leben<br>bei:                   | Con-<br>trol-<br>mäuse<br>starben<br>nach: | Maus IV<br>blieb am<br>Leben<br>bei:                 | Con-<br>trol-<br>mäuse<br>starben<br>nach: | Maus V<br>blieb am<br>Leben<br>bei:                    | Con-<br>trol-<br>maus<br>starb<br>nach: | Maus VI<br>blieb am<br>Leben<br>bei:                   | Con-<br>trol-<br>maus<br>starb<br>nach: |
|---|---|---|---|---|--|--|--|--|---|--|---|
| 0,4 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 12. April | —                                       | 0,4 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 12. April | —                                       | 0,5 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 26. April | —  | 0,3 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 2. Mai | —  | 0,5 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 11. Juli | —                                       | 0,5 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 19. Juni | —                                       |
| 0,4 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 26. April                  | 0,4                                     | 0,4 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 26. April                  | 0,4                                     | 0,4 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 14. Mai                    | 0,3  | 0,5 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 14. Mai                 | 0,3  | 0,4 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 24. Juli | —                                       | 0,7 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 24. Juni | —                                       |
|   |   |   |   | 0,6 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 2. Juni                    | 0,4  | 0,4 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 2. Juni                 | 0,4  | 0,3 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 10. August                | 0,2                                     | 0,7 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 29. Juni | —                                       |
|   |   |   |   | 0,8 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 14. Juni                   | 0,2  | 0,6 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 14. Juni                | 0,2  |  |   | 0,7 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 11. Juli | —                                       |
|   |   |   |   |   |  |  |  |  |   | 0,5 ccm<br>sterilis. Auf-<br>schwemmung<br>am 24. Juli | —                                       |
|   |   |   |   |   |  |  |  |  |   | 0,5 ccm<br>Aufschwemg.<br>am 10. August                | 0,2                                     |

In der Erwägung, dass nach den vorhergehenden Versuchen die Gewöhnung an grosse Mengen Culturaufschwemmung mit Gewöhnung an die in ihnen enthaltenen Stoffwechselproducte identisch sein müsse, gingen wir übrigens auf dem schon von Beumer und Peiper eingeschlagenen Wege noch einen Schritt weiter und begannen die Immunisirung mit einer ein- oder mehrmaligen Injection einer sterilisirten Aufschwemmung. Das Ergebniss dieser Versuche giebt die Tabelle II.

Es ist möglich, dass auf diesem Wege — der Immunisirung des Thierorganismus gegen bestimmte Bakterien durch wiederholte Einverleibung ihrer Stoffwechselproducte, bezw. ihrer rein dargestellten Ptomaine — sich in systematischer Weise eine Prophylaxe gegen Infectionskrankheiten entwickeln wird: wir konnten diese Frage bei dem Umfang, welchen naturgemäss derartige Untersuchungen gewinnen müssten, hier nur eben streifen.

Zum Schluss haben wir noch die angenehme Pflicht, unserem verehrten Chef, Herrn Director Dr. P. Guttman, unseren Dank dafür auszusprechen, dass wir das reiche Material des Krankenhauses in uneingeschränktem Maasse benutzen durften.

---