

XXII.

Ueber eine Nierenmykose und das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Pilzformen bei Diabetes.

Von Prof. Dr. Paul Ernst,

Assistenten am Pathologischen Institut zu Heidelberg.

Galen's Ansicht, dass dem Diabetes eine Nierenkrankheit¹⁾ zu Grunde liege, gerieth nach einer Herrschaft von andert-halb Jahrtausenden gegen Ende des 17. Jahrhunderts durch Thomas Willis' Einfluss in's Wanken und fiel 100 Jahre später durch seinen Landsmann John Rollo, ohne dass zunächst eine festbegründete Ansicht an ihre Stelle gesetzt werden konnte. Wohl wurde man mehr auf die Verdauungsorgane aufmerksam, verlegte aber den Sitz mit Anlehnung an Aretaeus in den Magen. Eine Zeit lang sah die chemiatriische Schule nach dem Vorgang des Paracelsus im Diabetes ein Allgemeinleiden, ja geradezu eine Blutkrankheit. Die wichtige Stellung der Leber und die Mitwirkung des Nervensystems erhielten erst durch Claude Bernard's glänzende Entdeckungen um die Mitte unseres Jahrhunderts experimentelle Stützen und fanden Verwendung zu einer Theorie der Krankheit.

Trotzdem nun die Aufmerksamkeit von den Nieren abgezogen und dem Stoffwechsel zugewendet war, hat man doch in den letzten 50 Jahren niemals versäumt, den Veränderungen der Nieren nachzuspüren, wenn man sich auch jeder Zeit klar war, damit keine Beweisstücke für den Ursprung der Krankheit beizubringen, sondern höchstens Folgezustände und secundäre Schädigungen aufzudecken, zu denen aber das Grundleiden eine Disposition gesetzt haben mochte. Solcherlei Veränderungen notirt Griesinger 32mal unter 64 Fällen, Seegen 20mal unter

¹⁾ τῶν νεφρῶν ἀτονία v. Salomon, Geschichte der Glykosurie. Deutsches Archiv für klin. Med. VIII.

30 Fällen und Dickinson 25mal unter 27 Fällen¹⁾. Bald sind es Hyperämie und Hypertrophie, die wohl mit Recht als Folgen gesteigerter Thätigkeit gedeutet werden, bald sind es Verfettungen, die fälschlich dem Morbus Brightii zugezählt werden. Nierenbeckenkatarrhe werden der reizenden Wirkung des Zuckers zugeschrieben. Aus derselben Ursache sollen sich Abscesse der Niere entwickeln können. Unter dem Eindruck der Bedeutung des Glykogens, die aus Claude Bernard's Untersuchungen einleuchtete, suchte und fand man diesen Stoff auch in den Nieren. Frerichs und Ehrlich²⁾ beschrieben eine glykogene Infiltration der Epithelien der Henle'schen Schleifen, Paschutin und Klebs sahen darin einen degenerativen Vorgang. Trotz der anerkannten Seltenheit des Morbus Brightii bei Diabetikern sah Frerichs einmal Schrumpfniere. Ebstein³⁾ weist zu wiederholten Malen auf Epithelnekrosen der mit trübem Epithel versehenen Abschnitte hin, was um so grössere Wichtigkeit erlangt, als Albertoni und Pisenti⁴⁾ experimentell bei Thieren solche Zustände durch Aceton und Diacetsäure nachahmen können. Auch Verfettungen werden von Frerichs sowohl als Ebstein erwähnt. Eine hübsche Beobachtung finden wir bei Fichtner⁵⁾, der die Fetttropfchen in regelmässiger Reihe angeordnet, und an der Basis der Epithelzellen fast unmittelbar auf der Basalmembran sitzen sieht, und zwar eben nur bei Diabetes, während er bei anderen verwandten Prozessen der Niere diese typische Anordnung vermisst. In einem Falle war es zur Albuminurie und Cylinderbildung gekommen und zwar ohne alle entzündliche Veränderungen des Nierengewebes.

Ueber Nierenabscesse bei Diabetes lassen sich Griesinger⁶⁾

¹⁾ Die bei Senator (Ziemssen's Handbuch. Bd. XIII) zusammengestellte Literatur wird hier nicht citirt.

²⁾ Literaturzusammenstellung bei Lukjanow (Allg. Path. d. Zelle. 11. u. 12. Vorles. S. 309).

³⁾ Ebstein, Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 28 u. 30.

⁴⁾ Albertoni und Pisenti, Centralbl. f. d. med. Wiss. XXIII. — Auch Straus (Arch. de phys. vol. 27) ist in diesem Zusammenhang zu nennen.

⁵⁾ Fichtner, dieses Archiv. Bd. 114. — Neuerdings beim 9jährigen diabetischen Kinde von Sandmeyer bestätigt. Centralbl. f. Pathologie. II. S. 375.

⁶⁾ Griesinger, Arch. f. phys. Heilkunde. III.

und Hein vernehmen. Jene 32 Nierenbefunde bei 64 Sectionen lassen sich eintheilen in 17 Fälle von Morbus Brightii, wonach derselbe doch nicht so selten wäre¹⁾, in 7 Hypertrophien, in 5 Hyperämien und 3 Abscesse. Da die letzteren nicht Griesinger's eigene Fälle betreffen, sondern nur citirt sind, erfahren wir darüber nichts Näheres und können uns daher von der Natur dieser Abscesse kein Bild machen. Von den beiden Nierenkrankungen bei tuberculösen Diabetikern, die zu Griesinger's eigenem Material gehören, ist der eine als tuberculöse Pyelonephritis, der andere als parenchymatöse Nephritis bei Phthisikern im Sinne v. Kahlden's²⁾ zu deuten.

In Hein's³⁾ Falle war es hinter beiden Nieren zu mächtigen Eiteransammlungen gekommen; links kroch sie am Psoas entlang, unter dem Poupart'schen Bande hindurch bis zur Innenfläche des Oberschenkels. Rechts fand sich ein subpatellarer Abscess des Knies, ohne Zusammenhang mit dem paranephritischen. In beiden Nieren sassen an den Polen 3—4 erbs- bis haselnussgrosse Abscesse, im rechten Nierenbecken 3 Steine, in der Blase war eitrigter Harn. Im Leben hatten die Abscesse schmerzhaft und fluctuirende Vorwölbungen verursacht, deren Incision grosse Mengen „gelben guten Eiters“ entleerte. Die letztgenannten Eigenschaften sind mir wichtig. Ich werde darauf zurückkommen.

Tuberculöser Natur, das möchte ich betonen, waren jedenfalls die Abscesse in Hein's Falle nicht; wenn auch die Section einen haselnussgrossen Käseheerd in der linken Lungenspitze aufdeckte, so war dies doch das einzige tuberculöse Produkt. Von den 3 durch Griesinger citirten Abscessen hingegen mag es dahingestellt bleiben, ob nicht der eine oder andere Theilerscheinung einer tuberculösen Affection war.

Da, wie es sich alsbald herausstellen wird, meine Mit-

¹⁾ Die grosse Zahl begreift sich, wenn man Griesinger alle Verfettungen ohne Weiteres zum Morbus Br. rechnen sieht, was nach Fichtner's Untersuchungen nicht mehr angeht. Ueberhaupt muss der Name M. Br. zur Zeit der Griesinger'schen Arbeit (1859) für manches herhalten, was uns geschichtlich vollkommen verständlich ist.

²⁾ v. Kahlden, Centralbl. f. path. Anatomie. II. 3.

³⁾ Hein, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 8.

theilung die zwiefache Bedeutung hat, erstlich eine jedenfalls seltene Nierenerkrankung bei Diabetes zu beschreiben und zweitens, diese Veränderung als eine Pilzwirkung zu kennzeichnen, und in dritter Linie, von anderweitigen mykotischen Funden bei Diabetes zu berichten, so wird mit Rücksicht auf diese drei Punkte eine literarische Orientirung die Aufgabe haben, erstens, über das Verhalten der Nieren bei Diabetes zu berichten, zweitens, nachzuforschen, was von Pilzbefunden bei Diabetes im Allgemeinen, bei Nierenaffectionen der Diabetiker aber im Besonderen bekannt und der Literatur einverleibt worden ist. Sollten die einleitenden Worte in kurzen Zügen der ersten Forderung gerecht werden, so sollen nun zunächst die beiden anderen Punkte berücksichtigt werden.

Es liegt in der Natur der Sache, dass diese Fragen nicht so weit in der Zeit zurückgreifen. Und doch hat vor mehr als 50 Jahren Hannover¹⁾ nicht nur Pilze im diabetischen Harn beschrieben, sondern ihnen sogar einen diagnostischen Werth beigemessen, in Fällen, bei denen die Kali- und die Kupferproben wegen der zu geringen Zuckermengen im Stich lassen. Uns interessirt nur die historische Notiz und wir wollen die Berechtigung und Stichhaltigkeit der Behauptung hier nicht untersuchen. Zehn Jahre später hat Hassall²⁾ über ähnliche Befunde berichtet. „Ueber das constante Vorkommen von Pilzen bei Diabetischen“ lautet die Ueberschrift einer Mittheilung Friedreich's³⁾ und es ist höchst interessant vom heutigen mykologischen Standpunkt aus seiner Beschreibung zu folgen. Beim Manne am Collum glandis und frenulum, beim Weibe am Praeputium clitoridis und zwischen den Nymphen findet er mit grosser Regelmässigkeit „runde und ovale Sporen, mit punktförmigen Kernen, mit grösseren und kleineren Vacuolen. Die grösseren sind 3 μ breit und 3—5 μ lang. Bald stehen diese Sporen zu zweien, bald paternosterförmig an einander gereiht. Seitlich tragen sie knospenartige Auswüchse.“ Für welchen modernen Leser steht es nun nicht fest, dass Friedreich's „Sporen“ Sprosspilze, Hefeformen gewesen sein müssen? Man kann sie kaum besser

¹⁾ Hannover, Müller's Archiv. 1842.

²⁾ Hassall, Med. chir. Transactions. vol. 36. 1853.

³⁾ Dieses Archiv. Bd. 30.

schildern¹⁾. Ob aber seine „verästigten, gegliederten, verfilzten Fäden, die Mycelien bilden, die oft knopfförmige Anschwellungen an Stelle der Gliederung tragen und die ihn an *Aspergillus* erinnern“, wirklich *Aspergillen* waren, kann der moderne Mykologe ohne den Nachweis der Fructification, nicht mehr entscheiden. Dasselbe gilt von den „braunen, kapselartigen, kreisrunden Sporangien, in welchen etwa 20 Sporen eingeschlossen waren“. Erinnert das nicht eher an Sporangien der Mucorineen als an *Aspergillus*? Oder sollten es Peritheccien gewesen sein?

Friedreich's Urtheil erinnert an Hannover. Er betrachtet das Vorkommen der Parasiten als ein constantes Glied in der Symptomenreihe des Diabetes mellitus, das zur mikroskopischen Diagnose verwerthet werden dürfte, den chemischen Nachweis stützen könnte, ja sogar „in Fällen eine entscheidende Bedeutung gewänne, in denen die chemischen Proben Zweifel an dem Bestehen eines Diabetes gestatteten“. Ferner erkennt er ihnen einen Antheil zu an den Reizungszuständen, an dem Jucken und Brennen, die so oft zu Excoriationen jener Stellen führen. Insofern diese Zustände (Balanitis, Phimose und Paraphimose beim Manne, Ekzem und Prurigo beim Weibe) nicht selten erst den Verdacht auf Diabetes erwecken, wäre indirect die diagnostische Bedeutung der Pilze nicht gering zu achten. Seither sind im diabetischen Harn *Saccharomyceten* oft gesehen worden und werden in den Anleitungen und Handbüchern der klinischen Untersuchungsmethoden regelmässig erwähnt. So habe ich bei Eichhorst, Vierordt, von Jaksch und Bizzozero kurze Angaben darüber finden können. Eichhorst trennt sogar ausdrücklich den Befund Küssner's von *Leptothrix*fäden innerhalb der Blase von einem Falle Huber's, bei dem die Pilze erst im Präputialsack dem Harn beigemischt worden sind.

Um vorerst bei den *Saccharomyceten* zu bleiben, möchte ich daran erinnern, dass seit Friedreich auch der Soor, der ja neuerdings nach vielfältigen Schwankungen wieder mehr als Sprosspilz angesehen wird, oft bei Diabetes gesehen worden ist.

¹⁾ Uebrigens finde ich schon bei Hannover eine Stelle, die gegenüber Langenbeck's Auffassung der Kügelchen als Sporen, für ihre Hefenatur (Gährungspilz) eintritt (S. 286), so dass es auffällt, Friedreich wiederum von Sporen reden zu hören.

Es wird nicht zu gewagt sein, die Ansiedelung dieses Pilzes in Beziehung zu setzen, einmal mit dem Zuckergehalt des Mund- und Bronchialschleims und Auswurfs (Mac Gregor, Nasse, Heller, Lampferhoff, Trousseau), zweitens mit der durch Milchsäure bedingten sauren Reaction der Mundflüssigkeit, die man ja bekanntlich auch für die Verderbniss der Zähne bei Diabetikern verantwortlich macht. In neuerer Zeit sind diese Soorbefunde bei Diabetikern durch Langerhans¹⁾ um einen vermehrt worden, bei dem der Soorpfropf den Oesophagus ganz und gar verstopft und die Schleimhaut in eitrige Entzündung versetzt hatte. Wenn im Allgemeinen der Oesophagus und Schlund als Sitz der Soorvegetation bezeichnet werden, so ist damit ja allerdings die üppigste und augenfälligste Wucherung richtig localisirt. Im Uebrigen zweifle ich durchaus nicht daran, dass der Diabetessoor ebensowohl oder noch eher als ohne Diabetes in Trachea und Bronchus vorkommen mag, wo Schmidt²⁾ ihn häufig bei Kindern fand, dass er gelegentlich in die Lungen³⁾ hinuntersteigen wird, wo ich ihn vor wenigen Wochen in dicken Lagern traf, und dass er bei gegebenen Bedingungen auch vom Nasenrachenraum durch die Tuba Eustachii in die Paukenhöhle dringen, dort Otitis media erzeugen und das Trommelfell perforiren werde, wie Valentin⁴⁾ geschildert hat. Und endlich wird er wie bei Wöchnerinnen auch bei diabetischen Frauen in der Vagina vorkommen. Der Nachweis des Soors in der Trachea wird einen der Nebenpunkte dieser Mittheilung bilden.

Ich komme nun zu den Eiterungen. Bekanntlich sind Furunkel und Carbunkel der Haut bei Diabetes so häufig, dass sie überhaupt oft sogar den ersten Verdacht erregen, es möchte ein Diabetes vorliegen. Andere Hautaffectionen, brandiger Natur, die meiner Ansicht nach mit solcher Furunculose nichts zu thun haben, entstehen durch Kratzen juckender Hautstellen, was zu

¹⁾ Langerhans, dieses Archiv. Bd. 109.

²⁾ Schmidt, Ziegler's Beiträge. Bd. 8.

³⁾ So betreffen zum Beispiel 2 Fälle von Lungensoor, die von Grawitz (dieses Archiv. Bd. 70) mitgetheilt worden sind, Diabetiker. Und bei nicht Diabetischen hat Klemperer auch 2mal Soor in der Lunge gefunden.

⁴⁾ Valentin, Archiv f. Ohrenheilkunde. Bd. 26.

Excoriationen führt, die bei Diabetikern erfahrungsgemäss ebenso schwer heilen, als z. B. Vesicatorblasen. Man bedarf zur Erklärung der Furunculose der Infection durch die Fingernägel durchaus nicht, da es sich doch um einen Organismus handelt, der auf unserer Epidermis ebenso verbreitet ist, wie unter den Nägeln. Die Neigung des Diabetikers zu Eiterungen wird nun aber sehr verschieden beurtheilt. Dass die reizende Wirkung des Zuckers in den sensiblen Nervenendigungen Kribbeln und Jucken, im Nierenbecken Pyelitis und in der Haut Furunculose erzeugt, ist eine Erklärung, die wohl niemand sonderlich befriedigt. Schüller¹⁾ hat vor einiger Zeit in phlegmonös infiltrirten Geweben der Diabetiker regelmässig Diplokokken und Streptokokken gefunden und glaubt, dass die Gewebe in Folge der Ernährungsstörungen und Aenderungen in der Zusammensetzung der Säfte zum günstigen Nährboden für Eitererreger umgewandelt würden. Dass der Zuckergehalt der Gewebe hierbei eine Rolle spiele, bezweifelt Schüller und Baumgarten²⁾ giebt ihm hierin Recht.

Nun aber betrifft die Aenderung der Gewebesäfte doch vor Allem den Zuckergehalt und die Vermuthung, dass dieser einem Bakterienwachsthum förderlich sei, ist denn doch so ohne Weiteres, ohne einschlägige Experimente nicht von der Hand zu weisen.

Um so erfreulicher war es von Bujwid³⁾ zu hören, dass zwar der *Staphylococcus aureus* auf zuckerhaltigem Nährboden nicht gut gedeiht, wie ein einfacher und naheliegender Schluss hätte vermuthen lassen. Er zieht sogar zuckerfreien Boden zuckerhaltigem (5 pCt.) vor. Aber eine an und für sich unschädliche Menge Staphylokokkenemulsion wirkt mit Traubenzucker zusammen schädlich. Werden Staphylokokken unter die Haut und gleichzeitig Zucker in die Ohrvene injicirt, so kommt es zu localer Hautangrän, die mit den Geschwüren der Diabetiker verglichen werden darf. Es muss also doch der Zucker

¹⁾ Schüller, Berl. klin. Wochenschr. 1888. No. 47—49.

²⁾ Baumgarten, Referat der Schüller'schen Arbeit im Jahresbericht.

³⁾ Bujwid, Centralbl. f. Bakt. Bd. 4. — Ein neuerer Beobachter, Herman, konnte freilich Bujwid's Resultate nicht bestätigen. Annales de l'institut Pasteur. 1891. No. 3.

wenigstens die Widerstandsfähigkeit der Gewebe herabsetzen, wenn er auch nicht in der Weise eines Nahrungsmittels das Wachsthum der Bakterien fördert. Als überraschendes Seitenstück dazu dürfen wir die Mittheilung von Mering's und Minkowski's¹⁾ auffassen, dass ihre glykämischen Hunde nach der Pankreasexstirpation zu Eiterungsprozessen neigten und mit Ausnahme eines einzigen Males nie eine aseptische Heilung beobachten liessen.

Welche Verheerungen die Tuberculose unter Diabetikern anrichtet, ist genugsam bekannt. Nach Griesinger's Schätzung erliegen ihr 43—44 pCt. Ueber die Vorstellungen, die man sich über diesen auffallenden Zusammenhang machen darf, sind bisher nur Vermuthungen laut geworden. Man dachte sich die Widerstandskraft des Körpers, jedes Gewebes, jeder einzelnen Zelle durch die zehrenden Einflüsse der Zuckerharnruhr so herabgesetzt, dass der Organismus wehrlos den Parasiten preisgegeben sei. Ohne seiner Vermuthung mehr als hypothetischen Werth beizumessen, denkt Hanau²⁾ daran, ob nicht die Empfänglichkeit für Tuberculose vielleicht vom Grad der Glykämie abhängt und er erwähnt als Vorkommnisse, die dafür sprechen könnten, die Häufigkeit der rapid verlaufenden Phthisis bei Diabetikern, die peritonäale Tuberculose bei Lebercirrhose, wobei das zuckerreiche Darmblut in den Bauchfellgefässen zurückgehalten werde, und endlich die Empfänglichkeit der Katzen für Tuberculose. Dass einer es unternommen hätte, ähnlich wie Bujwid es für Staphylokokken that, für Tuberkelbacillen die Frage auf experimentellem Weg zu klären, ist mir nicht bekannt. Daher darf man sich wohl, bis genauere Angaben vorliegen, der Erfolge erinnern, die man nach Nocard und Roux' Empfehlung dem Glycerin verdankt und ferner, dass vor Anwendung der Fleischinfuse Pasteur seiner Nährlösung zwar nicht Traubenzucker, wohl aber Candiszucker zusetzte, was freilich wiederum nicht die Tuberkelbacillen speciell angeht.

An dieser Stelle ist es indessen weniger meine Aufgabe, eine Erklärung für die Häufigkeit der Phthisis diabetica zu geben, als eben Beweise dafür zu sammeln, dass der diabeteskranke

¹⁾ v. Mering und Minkowski, Arch. f. exp. Path. Bd. 26.

²⁾ Hanau, Zeitschr. f. klin. Med. XII.

Körper allen möglichen Organismen, Vertretern der verschiedensten Pflanzengattungen, ein gedeihlicheres Wachsthum ermöglicht.

Als Vertreter einer weiteren Gattung wäre *Aspergillus* zu nennen. Ob die Mycelien, die Friedreich an *Aspergillus* erinnerten, solche waren, lässt sich heute aus der Schilderung nicht mehr feststellen, da er keine Früchte vor sich gehabt hat. Bei seinen in gemeinsame Kapseln eingeschlossenen Sporen denkt man heutzutage mehr an Mucorineen. Dagegen hat Fürbringer¹⁾ in einem geruchlosen Brandheerd der Lunge einen fructificirenden *Aspergillus* und im Sputum Stücke des Mycels, abgebrochene Fruchthyphen und vereinzelte schwarze Fruchtköpfe des *Aspergillus* gefunden. Nach der genannten Farbe möchte ich vermuthen, dass es *Aspergillus niger* gewesen sei. Doch würde die Beschreibung dem *Aspergillus fumigatus* nicht gerade widersprechen, da ja seine Fruchtköpfe mit dem Alter auch von der spangrünen wenn auch nicht in die schwarze, so doch in die rauchgraue Farbe übergehen, die gut für schwarz genommen werden kann, wenn man eben nicht den noch viel schwärzeren *A. niger* damit vergleicht. Auf dem Weg der Züchtung die Frage zu entscheiden, war ja im Jahre 1875 noch nicht gut möglich. In dubio wird es sich wohl auch in Fürbringer's Fall um *Aspergillus fumigatus* gehandelt haben, wie es ja Baumgarten sogar von dem Fall Osler's²⁾ vermuthet, dessen auffallende Gutartigkeit und Chronicität der Deutung des Verfassers, es möchte sich um den harmloseren *Aspergillus glaucus* handeln, vielleicht doch Recht geben.

Ob die Haut- und namentlich die Lungengangrän des Diabetikers auch in diesen Zusammenhang gehören, möchte ich bezweifeln oder wenigstens für einmal dahingestellt sein lassen. Trotz mancher Aehnlichkeit mit seniler Gangrän hat man Arterienveränderungen nicht oder höchst selten auffinden können und hat nach Dickinson's Vorgang auf die Ernährungsstörung in den Geweben recurrirt. Dass es Bakterienwirkungen seien, ist sogar unwahrscheinlich, denn ihre Geruchlosigkeit ist ja geradezu zu Gunsten der Annahme einer desinficirenden und

¹⁾ Fürbringer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 16.

²⁾ Osler, Transactions of the pathol. society of Philadelphia. vol. XII and XIII. — Baumgarten's Urtheil in seinem Jahresbericht.

desodorirenden Wirkung des Acetons und Alkohols der Athmungs-luft verwerthet werden. Griesinger's Ansicht, dass zucker- und milchsäurehaltige Gewebe andere Umsetzungen erleiden, als die in Ammoniakverbindungen und flüchtige Fettsäuren, die den Gestank verursachen, würde sich allerdings mit bakteriellen Wirkungen eher vertragen. Ehe aber einer die Frage von der bakteriologischen Seite anfasst — und eine solche Untersuchung ist bisher nicht zu meiner Kenntniss gelangt, ich müsste sie denn übersehen haben — hat man kein Recht, die diabetische Gangrän als eine bakterielle aufzufassen, wie bekannt auch sonst Nekrose als Bakterienwirkung sein mag.

Soviel zur Orientirung über die Pilzfunde beim Diabetes in des Wortes allgemeinsten Bedeutung. Ist nun in diesen einleitenden Worten eine Uebersicht über die Nierenveränderungen, die zum Diabetes hinzutreten können, gegeben, ist in zweiter Linie der Organismenfunde, die bei dieser Krankheit erhoben werden konnten, gedacht worden, so darf ich wohl hoffen, mit der Mittheilung eines Falles, der diese beiden Thematata in sich vereinigt und zusammenfasst, einiges Interesse zu finden.

Aus der Krankengeschichte, deren Benutzung mir Herr Geheimrath Erb gütigst gestattete, gebe ich nur die allernothwendigsten Notizen, da es mir ganz und gar nicht darauf ankommt, ein möglichst vollständiges Bild eines Diabetesfalles zu geben.

Frau von 47 Jahren. Seit Herbst 1891 in chirurgischer Behandlung wegen bestehender Bauchgeschwulst, die sich als gefüllte Blase erwies. 3150 ccm Harn entleert. Seither Atonie der Blase und Retention. Täglich muss 3 Mal katheterisirt werden. Schon seit einigen Jahren grösseres Durstgefühl. Trotz vermehrten Essens und Trinkens beständige Abmagerung. Stärkere Exurese (mehrere Liter täglich). Verschlimmerung des Leidens durch Nachtwachen am Krankenbette des Mannes. Seit Herbst 1891 Schmerz und Druck bei der Exurese. Seit 1—2 Jahren Abnahme des Sehvermögens (Schleier vor den Augen). Manchmal pelziges Gefühl in den Fingern. Eintritt in die Klinik 30. Januar 1892.

Mit dem Katheter 2000 ccm Harn entleert. Er ist hell, grünlich, sauer, wiegt 1030, enthält viel Phosphate und etwa 5,3 pCt. Zucker (Trommer'sche Probe, Polarisation).

Abdomen schlaff, mit zahlreichen Striae, deutliche Peristaltik, praller Tumor reicht bis zum Nabel, ist etwas schmerzhaft. Starke allgemeine

Abmagerung, Haut fettlos und trocken; Ton der Gesichtsfarbe gelblich, wachsartig. Am 1. Februar Schüttelfrost ohne irgendwelche Vorböten. Ansteigen der Temperatur bis 40,6, des Pulses bis 130. Den 2. Februar eitrigcr Ausfluss aus den Genitalien. Im Urin Eiweiss in mässiger Menge. Harn läuft trüb aus dem Katheter. 3. Februar. Beim Katheterisiren kommt zuletzt weissliche, wie eitrig aussehende Flüssigkeit, die wohl innerhalb der Blase sich sedimentirt haben musste. Schmerzhaftigkeit beider Lendengegenden (besonders rechts). Zuckergehalt 4 pCt., tägliche Ausscheidung 120 g. Das eitrig aussehende Sediment des Harns enthält Massen von Hefezellen und Pilzfäden. Lebergegend vorgewölbt und empfindlich. Im Urin keine Cylinder, keine weissen Blutkörper in beträchtlicherer Menge, viel Epithelien. Ausspülungen der Blase mit Kochsalz und 10 pCt. Borsäure. Anscheinend der Leber angehörig, tritt ein Tumor auf, der prall und empfindlich ist und bis unter den Nabel reicht. Seine Oberfläche ist glatt, nach unten ist er mit weichem, scharfem Rand deutlich palpatorisch abzugrenzen. 6. Februar. Trotz Borsäureausspülungen immer viel Hefe im Urin. Tumor der Lebergegend scheint zusammenzuhängen mit einem in der Lendengegend percussorisch, palpatorisch und durch Inspection nachweisbaren grösseren Tumor, der offenbar die Leber blos nach vorn drängt. Deutliche Fluctuation von hinten nach vorn. Auch in der linken Lendengegend eine Vorwölbung, die jedoch vorn nicht nachzuweisen ist. Bei der klinischen Vorstellung betrug das spec. Gewicht 1015—1017, maass die Tagesmenge 2—3000 ccm und der Zuckergehalt betrug 4 pCt. Das Sediment enthielt viel Hefe, ziemlich viel weisse Blutkörper, zahlreiche Pilzfäden. Wurde beim Katheterisiren der Strahl unter Wasser geleitet, so strömte kein Gas aus der Blase. 7. Februar. Rechts hinten in der Gegend der 11. und 12. Rippe und unterhalb der Stelle ein Gefühl von Schneeballknirschen. Der Hals ist sehr trocken. Es besteht Soor. Die Kranke schluckt nicht mehr; verfällt mehr und mehr in Apathie, Somnolenz und Bewusstlosigkeit. Zuckergehalt sinkt auf 3 pCt. Hefe besteht unverändert fort. 8. Februar. Pulslosigkeit, Bewusstlosigkeit. Blase fast leer (nur 200 ccm), Tumor der rechten Seite etwas schlaffer. Leberrand darüber deutlich palpabel. Zuckergehalt 1,7 pCt. Obstgeruch in der Umgebung der Kranken. In den letzten Stunden eigenthümlich tiefe Athmung, zeitweise normale Athmung, doch keine Cheyne-Stokes'sche. Tod 7½ Uhr Abends.

Urinbefund: In den letzten Tagen stets Hefe gefunden, daneben zahlreiche Fäden (Pilze, Leptothrix?) mit sehr deutlichen Kernen, zum Theil in dichten Knäueln angeordnet. Einzelne schlechter gefärbte andere Kokken und Bacillen. Daneben ziemlich zahlreiche weisse Blutkörper, fast alle zerfallen, nur stückweise oder als Detritus vorhanden. Ein einziger granularer Cylinder wird noch zuletzt gefunden. Die Gährungsprobe blieb bei 22° R. ohne Erfolg; doch bei Hefezusatz entwickelt sich Gas. Wird vom Harnsediment etwas zu Traubenzuckerlösung zugesetzt, so entwickelt sich hingegen kein Gas.

Bei der Section (16 Stunden post mortem) fand ich in den Bronchien

bräunlich fetzige Massen, an den Bifurcationstellen hier und da stärker adhärente Fetzen und in einem grösseren Bronchialzweig einen zusammenhängenden grünen Pilzrasen, der bei der sofortigen Untersuchung, wie auch die bräunlichen Massen sich als fructificirender *Aspergillus* erweist. Das ganze Rasenstückchen ist doch fast linsengross. Keinerlei Heerde oder auch nur unregelmässige und marmorirte Zeichnungen, geschweige denn gangränöse Partien fanden sich im Lungengewebe.

Schon bei Betrachtung der Lage der Baueingeweide fällt eine Verdrängung des aufsteigenden Dickdarms nach vorn und links auf. Unter der Leber ragt eine Geschwulst hervor, die bis zum Beckeneingang reicht, nicht fluctuirt, aber doch eine weichere Consistenz darbietet als eine normale Niere. Nach vorn reicht die Geschwulst bis zu der an richtiger Stelle gelagerten Nebenniere. Es ist also die ungeheuer vergrösserte Niere, die ein buntes und merkwürdiges Bild darbietet. Sie ist durch und durch von Abscessen eingenommen, die streifig im Mark, rund und buchtig in der Rinde zusammen ein grösseres Areal einnehmen als das übrig gebliebene normale Gewebe. Die Farbe des Abscessinhaltes aber ist ungewöhnlich; nicht rein eitergelb, noch weniger käsig, sondern ein fahles Braungelb und es fällt ganz besonders auf, dass linsen- und bohnen-, ja wallnussgrosse Abscesse nicht ganz verflüssigt und eingeschmolzen, sondern cohärent und derb sind, wie eine Infiltration mehr als wie ein Abscess. Beide Nierenbecken sind stark erweitert, die Schleimhaut injicirt, doch frei von Defecten und Ulcerationen.

Die linke Niere ist ebenfalls von Abscessen durchsetzt, zwischen denen aber einige Narben sich hinziehen. Sie ist nicht so gross wie die rechte. Der rechte Ureter ist weniger stark erweitert als der linke, wiewohl auch etwas dilatirt. Die Blase ist enorm weit, kindskopfgross. Eine trübe, sedimentirende bräunliche Flüssigkeit wird daraus aufgefangen. Obwohl die einzelnen Trabekel deutlich hervortreten, kann man nicht von eigentlicher Balkenblase reden. Eitriges Secret in der Vagina. Der Uterus verdickt. Ein Dutzend weisse Cholestearinsteine in der Gallenblase in farblosen Schleim gehüllt, einer davon im Ductus cysticus eingekeilt, vom Choledochus her gallig gefärbt. Im Oesophagus fand sich Soor.

Das Erstaunen war nicht gering, bei der Section die Niere in einem solchen Zustande zu finden, denn die klinische Beobachtung bot keine Anhaltspunkte, ein so schweres Nierenleiden anzunehmen. Die geringe Eiweissmenge, der Mangel an Cylindern und weissen Blutkörperchen und auch rothen lenkten den diagnostischen Scharfsinn ja geradezu von der Niere ab. Für ein Nierenleiden, das ja wohl auch in Erwägung gezogen wurde, sprach eigentlich nur die Topographie des Tumors, aber auch die nur insofern, als die Leber nur passiv theilhaftig und durch

den fraglichen Tumor nach vorn gedrängt schien. Wenn es überhaupt ein Nierentumor wäre, so überlegte man, könnte es höchstens einer mit verhältnissmässig geringer Betheiligung des eigentlichen Parenchyms in Anbetracht der oben erwähnten Befunde sein, es dürfte also höchstens eine Hydro- oder Pyonephrose vermuthet werden. Das war denn auch mit Abscess der Bauchwand die Alternative, vor die uns bei der Section die klinische Diagnose stellte. Andererseits war aber die Leberresistenz nicht ganz sicher von der des Tumors zu trennen, Fluctuation und Undulation liessen auf flüssigen Inhalt, wahrscheinlich Eiter schliessen, um so mehr als das Schneeballknirschen auf Entzündungen fibrinöser Natur in der Umgebung des Tumors deutete. So ist es einleuchtend, dass eine Diagnose mit einiger Sicherheit nicht gestellt werden konnte, sondern schwanken musste zwischen grösseren und geringeren Wahrscheinlichkeiten. Als solche waren noch Leberabscess und retrohepatischer Abscess in Erwägung gezogen worden. Gerade einen eitrigen Prozess erwartete man in den Nieren nicht, da ja die Beschaffenheit des Urins hierzu nicht den geringsten Anlass gab. Die Epithelien des Harns boten wohl des charakteristischen zu wenig, als dass sie hätten auf die Niere bezogen werden dürfen. Fäden und Hefen des Harns wurden eifrig untersucht, doch fielen sie in Anbetracht der häutigen Pilzfunde im diabetischen Harn nicht entscheidend in die Wagschale. Kurz, man hatte nicht das Recht, am Krankenbett die Niere dringender zu verdächtigen, geschweige denn eine solch weitgehende Zerstörung derselben anzunehmen. War die Ueberraschung auf klinischer Seite schon nicht gering, als sich der Bauchtumor als Niere enthüllte, so war man vollends nicht darauf gefasst, diese Niere in einem so veränderten Zustande anzutreffen, dem man leidliche Functionen kaum mehr zutrauen mochte. Dieser Widerspruch bildete auch naturgemäss den wichtigsten Punkt für die epikritische Beurtheilung und verlieh dem Fall dieses allgemeineren Interesse.

Der Anatom hatte sich zuerst die Frage zu stellen, ob die Veränderung, die das Organ zur Grösse zweier kräftiger Männerfäuste aufgetrieben, ihm eine fahlbraune Farbe und brüchige, bröckelige Consistenz verliehen hatte, in gleichmässig diffuser Verbreitung dasselbe durchsetzte oder einem heerd förmig auf-

tretenden Prozess entsprang. Die fleckige Anordnung, die auf der Oberfläche zerstreuten, die Albuginea geradezu unterminirenden Höhlen mit nekrotischem Inhalt, die streifenförmig radiären Züge in Pyramiden und Markstrahlen, deren ockergelbe Farbe auch auf nekrotische Vorgänge deutete, das Alles sprach entschieden für eine disseminirte Affection und es konnte sich des Weiteren nur noch darum handeln, ob die Schädlichkeit auf dem Blutwege in absteigender Richtung oder entgegen dem Harnstrom in aufsteigender Richtung das Organ getroffen habe, ob der Prozess ein hämatogener oder urinogener gewesen sei. Wie schwer diese Prozesse nach den Wegen, die sie eingeschlagen, durch die Betrachtung mit bloßem Auge aus einander gehalten werden können, ist bekannt. Aber auch die mikroskopische Entscheidung ist nicht immer ganz leicht, da einerseits bei typischen Fällen von Pyelonephritis neben Bakterienhaufen in Sammelröhren solche auch in Rindengefäßen gefunden werden, was an embolische Verschleppung erinnert, andererseits bei embolisch mykotischen Zuständen Mikokokkenballen nicht nur in Glomerularschlingen und Gefäßen überhaupt, sondern in Harnkanälchen um Cylinder herum, namentlich im Markgebiet angetroffen werden. Orth hat auf die letzteren Vorgänge als auf Ausscheidungsnephritiden zu wiederholten Malen und an verschiedenen Orten aufmerksam gemacht und damit Flüge und Wyssokowitsch's bekannten Ansichten gegenüber Stellung genommen. Die zuerst erwähnten Bilder hat er durch Einwanderung der Organismen aus Harnkanälchen in Gefäße und embolische Verschleppung nach der Rinde erklärt. Beim urinogenen Prozess also finden sich Organismen auch in Gefäßen, beim hämatogenen auch in Harnkanälchen. Die Betheiligung oder das Freibleiben der Blase ist ja oft auch nicht zu verwenden. In diesem Falle hätte die Dilatation der Blase für den urinogenen Weg gesprochen. Trotz aller Schwierigkeiten kommt man aber doch selten vor dieser Frage in Verlegenheit, weil aus dem Charakter des primären Leidens die Natur der Nierenveränderung mit unerbittlicher Consequenz folgt.

Sehen wir zu, wie sich unser Fall zu der angeregten Frage stellt.

Vor Allem muss ich bemerken, dass das Becken und die

Kelche auch afficirt waren. Zwar war es nicht gerade zu ulcerösen Defecten gekommen, doch waren sie erweitert und mit krümeligem, bräunlichem Belag versehen, enthielten ferner eine ansehnliche Menge Flüssigkeit, die nachher beim Stehen krümeliges Sediment lieferte. Die Markkegel sind stark verändert. Zwar war es auch hier nicht zum Aeussersten, zu jener oft gesehenen Nekrose der Papillen gekommen, immerhin bürgte eine starke gelbe Streifung, die sich in directen Radien in die Rinde fortsetzte, für eine erhebliche Veränderung der Markkegel. Das Mikroskop bestätigte dies. In den Ductus papillares besteht ein starker desquamativer Prozess; dazu alle Stadien der Kernnekrose, vom einfachen Verlust der Tinctionsfähigkeit bis zum vollständigen Verschwinden. Einzelne Zellen und ganze Serien im Zusammenhang haben sich von der Membrana propria, wenn man hier noch von einer solchen sprechen darf, abgelöst und füllen den Schlauch der Sammelröhre aus, als ob dieser damit vollgestopft wäre. Andere Male liegen sie lockerer, so dass man sie im Begriff sich abzulösen beobachten kann. Ferner findet man in Sammelröhren als abnormen Inhalt Eiterkörperchen, denn so darf man wohl geradezu ohne Scrupel leukocytaire Elemente mit lappigen oder zerstückelten Kernen nennen, die zu cylindrischen Massen geformt, in den Röhren liegen, bald ohne, bald mit epithelialer Umhüllung. Drittens findet sich auch körniges, krümeliges, tropfenförmiges, fädiges und endlich homogenes Material in Cylindern zusammengeballt. Alle diese reagiren zum Theil sehr schön nach Weigert's Fibrinmethode, das fädige aber erinnert überdies in seiner Struktur so sehr an Faserstoff, dass ich diese Deutung trotz des Widerspruchs, den sie von einer Seite¹⁾ erfahren hat, doch aufrecht erhalten möchte. Da ein günstiges Object mich ausserdem Zusammenhänge und Uebergänge zwischen fädigem und homogenem cylindrischem Material und als Quelle des fädigen die Glomerularschlingen hat auffinden lassen, so zog ich daraus mit Vorsicht den Schluss, es möchten vielleicht manche homogenen Cylinder, und auch diese nicht ganz, sondern mit einer Quote dem Faserstoff zuzurechnen sein. Logisch ist wohl dagegen nicht viel

¹⁾ Lubarsch, Centralbl. für Pathol. Bd. IV. No. 6.

einzuwenden, und was die Beweiskraft der Weigert'schen Färbung als mikrochemischen Fibrinnachweis schmälert, habe ich in dem kleinen Aufsatz¹⁾ sorgfältig erwogen, so dass ich aus dem gemachten Einwand wirklich und wörtlich nichts Neues zu meiner Belehrung erfahren habe, wofür ich sonst zu allen Zeiten dankbar und von allen Seiten her empfänglich bin.

Neben desquamativem epitheliale, transportirtem oder emigriertem leukocytärem, exsudirtem geronnenem Füllmaterial findet sich aber noch eine vierte Kategorie in den Sammelröhren. Nämlich Mikroorganismen und zwar überwiegend Vertreter einer einheitlichen Form. Da diese sich nicht nach Gram färben, war ich genöthigt, sie nach einer der universelleren Methoden zu behandeln und habe schliesslich mit Anlehnung an H. Kühne's Methylenblauverfahren²⁾ vorzügliche Bilder bekommen, wenn ich nach der 24 stündigen Färbung mit Loeffler's Lösung (oder Kühne's Carbolmethylenblau) die Schnitte aus Wasser auf dem Objectträger auffing, sie alsdann mit Fliesspapier trocknete, mit Anilinölxylo aufhellte und differenzirte, mit Saffranin-Anilinöl nachfärbte, was überdies noch weitere Differenzirung im Gefolge hat, dann nochmal mit Anilinölxylo behandelte und endlich mit einem letzten Guss Xylol das Anilinöl vertrieb, um dem Nachdunkeln vorzubeugen und zu guter Letzt in Balsam einschloss. Beim Wechsel der Lösungen wird jeweilen mit Fliesspapier getrocknet, womit grössere Sauberkeit erzielt wird. Die Methode beansprucht keine Originalität, der Kundige sieht auf den ersten Blick, wie weit sie Kühne folgt und wo sie abweicht. Sie ist kurz und gut und einfach. Bei Untersuchungen von allerhand Pyelonephritiden wird man kaum besser zu Werke gehen, und auf klare Bilder rechnen dürfen. Dabei habe ich mich aber immer lieber der Loeffler'schen Lösung als der Carbolmischung bedient. Die letztere färbt zu intensiv in Anbetracht der nachfolgenden schonenden Differenzirung, die allen Alkohol und Säuren vermeidet. Es enthalten nun manche Sammelröhren einerseits förmliche compacte Bakterienwürste, die höchstens am

¹⁾ Ernst, Ueber das Vorkommen von Fibrin in Nierencylindern. Ziegler's Beiträge. Bd. XII.

²⁾ H. Kühne, Prakt. Anleitung zum mikr. Nachweis der Bakt. im thier. Gewebe. Leipzig 1888, Günther.

Rand oder an beiden Enden in die Einzelexemplare aufgelöst werden können, andererseits aber vereinzelte, gern in Reihen stehende, die entweder frei im Lumen liegen, wo dies nicht versperrt und verlegt ist, oder mit desquamirten Epithelzellen sich verfilzen, wobei sie sich als blaue Stäbchen oder Fädchen recht scharf von dem Saffraninroth der epithelialen Zelleiber abheben. Die letzteren Vorkommnisse erwecken eher den Eindruck eines zufälligen Zusammentreffens von Bakterien und Epitheldesquamation. Ganz anders die Verhältnisse um die Bakterienwürste herum, zumal wenn der Schnitt die Längsaxe eines Markstrahls getroffen hat. Da lassen sich nun mit grosser Regelmässigkeit zwei concentrische Zonen unterscheiden, eine innere, der Nekrose verfallene, und eine äussere, offenbar in Reaction begriffene. Diese Verhältnisse sind so bekannt und alltäglich bei mykotischen Prozessen im Allgemeinen, bei mykotischen Nephritiden im Besonderen, dass sie kurz übergangen werden dürfen. Nur das eine verdient Erwähnung, dass die entzündliche Reactionszone nicht den Eindruck gewöhnlicher Eiterung macht. Die Zellkerne derselben fallen durch ihre ungewöhnliche Dehnung in die Länge auf. So entstehen aus ihnen ganz lange fädige Gebilde, oft mit kolbigen und lappigen Enden, oftmals mit kleinen Varicositäten in der Mitte, bald geradegestreckt, bald wellig gewunden, nicht selten von der 10- bis 12fachen Länge eines gesunden Kerns und immer quer über Gefässe und Kanälchen laufend, die Richtung der Sammelröhren kreuzend und zwar manchmal die ganze Breite eines dicken Sammelröhrchens überspannend. Dieser letztere Umstand scheint mir darauf hinzuweisen, dass mechanische Verhältnisse dieser Fadenrichtung zu Grunde liegen. Und ich kann mir als solche nur die Expansion quellender Kanälchen denken, die die Kerne dehnt und auszieht, etwa wie man einen Gummistreifen quer über den Finger spannt. Ob diese Figuren den Fragmentationen anzureihen oder als Degenerationserscheinungen zu deuten seien, muss ich dahingestellt sein lassen, neige mich aber eingedenk des makroskopischen nekrotischen Aussehens dieser Stellen mehr auf die letztere Seite, wenn ich auch dies Aussehen mehr auf Rechnung der Epithelnekrosen schreibe. Wenn ich nun diese sonderbaren Gebilde betrachte, so erinnern sie mich lebhaft an

Chromatinfiguren, die ich in jenen Präparaten Arnold's beobachten durfte, die von seinen Versuchen mit Weizenkörner-injectionen und Binsenröhrchenimplantationen herrührten. Bald klumpte sich das Chromatin zusammen, bald spannte es sich über ein Korn oder ein Röhrchen hinweg in Gestalt einer langen dünnen Spange, kurz es schien dermaassen geschmeidig und modellirungsfähig, dass man ihm geradezu die Dehnbarkeit eines knetbaren Teiges zutrauen mochte. Nicht dass ich nun glaubte, die ruhenden Kerne würden einfach durch Expansion ihrer Unterlage langgestreckt. Es bedarf dazu wohl eines Entgegenkommens von Seiten des Kernes, einer activen, primären Streckung, also eines Anfangs zur Theilung, Fragmentirung. Dann wird es verständlich, wie ein längliches Gebilde passiv zu einer Länge gedehnt werden kann, die unter normalen Verhältnissen unerhört ist. Daher komme ich nach sorgfältiger Ueberlegung dazu, diese Erscheinung nicht als eine Degeneration auszulegen, sondern sich aus einem activen Vorgang an den Kernen und einer passiven Dehnung zusammensetzen zu lassen. Der Grund, warum ich mir die Abschweifung auf dieses vielleicht abseits gelegene Gebiet erlaube, ist die Einsicht, dass diese Verhältnisse mir bei gewöhnlicher Pyelonephritis, deren ich eine ganze Anzahl untersucht habe, nicht aufgestossen sind, daher sie mir die Eigenart der vorliegenden Affection zu beweisen scheinen. Und zwar glaube ich dies nicht bloß als nebensächliches unbedeutendes Merkmal auffassen zu dürfen, sondern geradezu als eine Bestätigung des makroskopischen Charakters durch das Mikroskop. Denn wie dieser durchaus kein eitriger, durchaus vom gewöhnlichen pyelonephritischen Habitus verschiedener war, so werden die geschilderten mikroskopischen Kernverhältnisse bei gewöhnlichen Eiterungen vermisst. Offenbar geht die degenerative Veränderung an gewöhnlichen Eiterzellen viel schneller vor sich, als bei diesen, die eine längere Frist hindurch noch actives Vermehrungsbestreben und passive Plasticität, beides nur Functionen der lebenden Zellen, bewahren. In Hinblick auf das Interesse, das diese Verhältnisse als Gegenstück zu Arnold's experimentell gewonnenen Funden gewährt, und naturgemäss gerade mir gewähren musste, verzeihe man die kleine Abschweifung auf das Gebiet der Pathologie der Zelle.

Ich komme zur Grenzschicht. Naturgemäss bestehen alle genannten Veränderungen auch da fort. Aber eine neue wichtige kommt hinzu, die namentlich in der sonst weniger stark afficirten, noch besser erhaltenen linken Niere in höchst auffallender Weise gefunden wird. Ich meine die Zustände, die uns Armanni unter dem Namen der hyalinen Degeneration, Cantani als „Hydropsie“ der Zellen, Ebstein als diabetische Nierenquellung und nach Ebstein's Zeugniß Henle als gequollene Zellen des Isthmus kennen gelehrt haben. Sie alle haben sie in die Henle'schen Schleifen verlegt. Ich war erstaunt über die Congruenz meiner Bilder mit den Ebstein'schen Tafeln ¹⁾. Wohlverstanden, es handelt sich nicht um jene Epithelnekrose gewundener Harnkanälchen, die durch Ebstein bekannt geworden ist und an die man bei diabetischen Nierenveränderungen wohl zunächst immer denkt, sondern um die von ihm selbst sorgfältig davon abgetrennte und unterschiedene Veränderung der Schleifen. Ich kann sie nicht besser schildern als mit Cantani's Bezeichnung. Er nennt sie eine Umwandlung in grosse Blasen und sein Name „Hydropsie“ giebt einen guten Begriff von der Sache, obwohl er vielleicht zu viel präjudicirt. Nach meinen Anschauungen über hyaline Degeneration wird man verstehen, warum ich Armanni's Benennung nicht billigen kann. Ebstein hat aus ähnlichen Gründen von einer Quellung gesprochen, was das wesentlichste der Veränderung treffend wiedergiebt. Obwohl die Epithelnekrose gewundener Kanälchen wohl im Allgemeinen unter den diabetischen Nierenveränderungen die bekanntere ist, so hat doch die Epithelquellung der Grenzschicht eine spezifischere Bedeutung. Dass jene auch bei Acetonvergiftungen (Albertoni und Pisenti), ferner nach Exstirpation des Plexus coeliacus (Lustig und Trambusti) und beim experimentellen Phloridzindiabetes (Trambusti und Nesti), wobei man Aceton immer nachweisen konnte, gefunden worden, giebt ein Recht, die Epithelnekrose als eine toxische Wirkung des Acetons anzusprechen. Aber es ist dies keine spezifische Wirkung des Acetons. Wie dieses Gift, so sind viele andere im Stande, das spezifische Epithel des wichtigsten Ausscheidungsorganes zu

¹⁾ Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. XXVIII. Taf. III. Fig. 1 und 2. Bd. XXX. Taf. I.

schädigen, was uns nicht Wunder nimmt, wenn wir uns an Heidenhain's Indigcarminversuche erinnern. Kurz, die Epithelnekrosen, wie sie nach Vergiftung mit Chromsäure, Phenol, Kantharidin- und Bakterienprodukten gesehen werden, unterscheiden sich in gar nichts von der diabetischen Form. Es ist also diese eine toxische Veränderung im weitesten Sinne des Wortes und für den Diabetes nichts weniger als charakteristisch. Sie besteht in Zellkernschwund, Umwandlung des Protoplasmas in geronnene Masse, Zerklüftung und Zerfall derselben zu Detritus. Die beiden ersten Merkmale sind Weigert's Coagulationsnekrose eigen. Es steht also nichts im Wege, die fragliche Epithelveränderung in diese Kategorie einzureihen, wie das ja bekanntlich Weigert für Kantharidin- und Chromsäurenieren auch beansprucht hat. Da bei der diabetischen Nierenquellung die Kerne erhalten, das Protoplasma nicht nur nicht geronnen, sondern durchsichtiger, lichter ist als sonst, so würde die Veränderung nie und nimmer bei der Coagulationsnekrose unterzubringen sein, und damit ist der Unterschied beider Zustände am schärfsten ausgedrückt. Kommt also die Nekrose dem Diabetes nicht ausschliesslich zu, so ist die Quellung der Henle'schen Schleifen bis jetzt allerdings nur bei Diabetes beschrieben und es ist wichtig genug, dass in allerjüngster Zeit Trambusti und Nesti ihr auch beim Phloridzindiabetes wieder begegnet sind. Sie gehen so weit, sie wenn auch nicht geradezu mit Ehrlich's glykogener Degeneration zu identificiren, die beiden doch in Anbetracht der topographischen Coincidenz zusammen zu stellen, sie als zwei Stadien eines einzigen Vorganges aufzufassen, so zwar, dass der hyalinen Quellung die glykogene Degeneration auf dem Fusse folgte (nach Pisenti und Acri). Wie dem auch sein mag, für einmal darf die Veränderung als eine specifisch diabetische aufgefasst werden und es ist mir wichtig, sie in voller Ausbildung im vorliegenden Fall gefunden zu haben. Sie wird in der epikritischen Beweisführung ihre Verwendung finden. Ebstein beschreibt sie als eine Umwandlung der Zellen in durchsichtige runde grosse Blasen mit dicken deutlichen Wandungen, einem kleinen Kern, der seine Färbbarkeit erhalten hat. Ich habe dieser Beschreibung nichts hinzuzufügen. Die erwähnten Tafeln Ebstein's geben ein so gutes

Bild von der Sache, dass man sie kaum mit etwas Anderem wird verwechseln können; und damit ist bei minutiösen cellulären Veränderungen schon viel gewonnen.

Wie die Rinde dem blossen Auge schon durchlöchert, zerfetzt, zerrissen, zerklüftet, sinuös durchwühlt erschien, so ist auch bei der mikroskopischen Untersuchung kein heiles Fleckchen an ihr zu finden. Das gilt freilich ausschliesslich für die rechte, denn die linke enthält über breit ausgedehnte Gebiete normales Nierengewebe, das sicherlich im Stande war, den Ausfall der rechten Niere zu decken. Obgleich nun in der rechten Niere die Glomeruli verhältnissmässig noch im besten Zustand sind, so kann ich mir doch bei der eingreifenden Veränderung der Abflusswege keine ordentliche Passage denken, und bin daher geneigt anzunehmen, dass in der letzten Zeit wohl die rechte Niere nicht mehr viel Harn geliefert haben werde, dass die grössere Menge aus den gesunden Partien der linken gestammt haben mochte; diese Annahme liesse uns die relativ geringe Aenderung des Harns erklären und wir begreifen so, wie die überaus starke Erkrankung der rechten Niere sich der Diagnose habe entziehen können. Die Glomeruli der rechten Niere also sind zum grössten Theil erstaunlich gut erhalten. Ihre Grösse, die kräftige Ausbildung ihrer weiten Gefässschlingen darf man wohl ungezwungen so deuten, dass eine Hypertrophie des Organs in Folge des Diabetes bestanden haben mochte, ehe der mykotisch-nekrotische Prozess über sie hereinbrach. Freilich wo ein Glomerulus in einen Eiterheerd zu liegen kommt, da ist auch er von unzähligen Kernen durchsetzt, die, wie mir scheint, zum grossen Theil auch in den Gefässschlingen liegen. Ein solcher Glomerulus ist manchmal wie isolirt, wie sequestrirt im Abscess und es ist nur wunderbar, dass es nicht zu Hämorrhagien gekommen ist. Vielleicht war er aber durch das zellige Exsudat und Infiltrat schon so zusammengedrückt, dass das Blut weichen musste, noch ehe der Glomerulus aus seinem Zusammenhang gelockert wurde. Es giebt aber noch eine andere Erklärung. In den abscessähnlichen Heerden der Rinde kommt es nemlich zu einer merkwürdigen Gefässveränderung. Man weiss, wie vorsichtig man in der Deutung desquamirten Endothels in Schnitten gehärteter Präparate sein muss. Sicher fangen

unmittelbar nach dem Tode die Gefässendothelien an, sich von der Unterlage abzulösen und wenn dazu die zusammenziehende Wirkung des Alkohols kommt, der die verschiedenen Gewebestheile je nach ihrer Elasticität und Consistenz und ihrem Wassergehalt folgen, so kann es uns nicht Wunder nehmen, manchmal den ganzen Endothelkranz in toto oder Stücke desselben frei im Lumen liegen zu sehen. Um dergleichen Artefacte kann es sich aber nicht wohl handeln, wo, wie in unseren Rindenheerden, Gefässlumina ganz und gar ausgestopft und obturirt sind von zusammengepackten Endothelien, die in der Weise, wenn auch nicht in der Regelmässigkeit der Zwiebelhäute schichtweise über einander gelagert sind. Man wird zugestehen müssen, dass nur ein länger dauernder und daher naturgemäss während des Lebens bestehender Abschuppungsprozess den Massenvorrath an endothelialen Zellen geliefert haben kann. Andererseits haben wir neuerdings durch Arnold's Weizenkörnerversuche gelernt, dass Leukocyten unter Umständen auch solche Endothelwucherungen vortäuschen können, wie ja überhaupt daraus hervorgeht, dass ihre Vielgestaltigkeit fast keine Grenzen kennt. Um mit den Glomeruli gleich aufzuräumen, füge ich bei, dass Bakterien in deren keinem gefunden wurden, was entschieden gegen einen hämatogenen Import der Parasiten spricht, ein um so werthvolleres Argument, als ja intracanaliculäre Bakterien nichts dagegen beweisen.

Wenn ich in Gebieten, wo die einzelnen Heerde noch deutlich von einander geschieden, noch nicht zusammengefloßen sind, nach ihrem ersten Auftreten, ihrem Ausgangspunkt suche, so kann kein Zweifel darüber bestehen, dass die Markstrahlen, die Pyramidenfortsätze die zuerst erkrankten Stellen der Rinde sind. Das ist so deutlich, dass schon das blosse Auge von der Markpyramide einzelne divergirende Radian nach der Rinde aufsteigen und nach der Oberfläche ausstrahlen sieht. Das spricht auch wieder für einen ascendirenden Prozess. Von hier aus ergreift die Infiltration, die übrigens hier in der Rinde mehr eitrigen Charakter hat als im Mark, die Labyrinth, und zwar zunächst die äussersten gewundenen Kanälchen und Knäuel, die seitlich die Pyramidenfortsätze flankiren.

Noch ehe nun die beiden randständigen Infiltrationen eines

Labyrinths tiefer hineingedrungen oder gar verschmolzen sind, kann man grössere Partien gewundener Kanälchen im Innern des Labyrinths in Nekrose finden, entweder ohne Kerne oder ohne färbbare Kerne, ohne Andeutungen der Zellgrenzen, die allerdings bei diesen Elementen schon normaler Weise gering genug sind, in Form scholliger, zerrissener, zerklüfteter und krümelig-bröckeliger Protoplasmaklumpen. Weder hat die aufsteigende Schädlichkeit auf dem vorgeschriebenen Weg der Henle'schen Schleifen diese Kanälchen schon getroffen, denn ihr Lumen führt keine Bakterien, noch auch hat die vom Labyrinthrand per contiguitatem fortkriechende Infiltration des Stromas sie schon erreicht und umspült, denn Capillaren und interstitielles Bindegewebe sind unverändert, und doch sind sie der Nekrose verfallen. Das heisst mit anderen Worten, es hat eine parenchymatöse Nekrose Platz gegriffen, die weder eine unmittelbare Bakterienwirkung ist, wie der nekrotische Mantel um die Bakterienpfropfe im Mark und wie wir es um miliare Kokkenembolien tagtäglich sehen, noch auch Folge ungenügender Ernährung wegen entzündlicher Infiltration des Blutgefässbindegewebeapparates, wie wir bei jeder interstitiellen Entzündung secundär bald auch das Parenchym leiden sehen. Nachdem diese beiden Ursachen ausgeschlossen worden sind, wird es nicht zu gewagt erscheinen, diese Nekrose als Ebstein's Nekrose der gewundenen Kanälchen aufzufassen, als jene also, in der wir im Gegensatz zur Epithelquellung eine dem Diabetes nicht eigenthümliche Erscheinung, sondern eine toxische Wirkung verschiedenster Gifte erkannt haben. In unserem Fall natürlich ist sie eine Theilerscheinung des Diabetes und zwar eine Wirkung des Acetons. Sie ist unabhängig von jeder Bakterieninvasion und offenbar früher dagewesen. So kommt allmählich Klarheit in das bunte, zuerst so verwirrende Bild. Es gelingt, die einzelnen Bestandtheile von einander zu trennen und einen jeden auf seine besonderen Ursachen zurückzuführen.

Trotz der Möglichkeit, diese diabetische Nekrose vom mykotischen Prozess zu trennen, muss doch gesagt werden, dass eine Bacilleninvasion denn doch die allerstärksten Grade von Nekrose zu Stande bringt und dazwischen kommt noch eine vor, die consecutive Nekrose nach kleinzelliger entzündlicher Infil-

tration des Blutgefässbindegewebsapparates. Am schärfsten lässt sich der Weg der aufsteigenden Schädlichkeit in der linken Niere studiren, wo der Vorgang in seinen Anfängen und Elementen vorhanden ist, wo ein jeder Strahl einem Weg entspricht. Man durfte also hoffen, mit einiger Klarheit darüber belehrt zu werden, ob der Vorgang ein continuirlich fortkriechender sei oder ob embolische Verschleppung nach der Rinde auf dem Blutwege in Betracht komme. Neben Orth, der diesen Transportweg auf Grund seiner Befunde für möglich hält, ist es namentlich Albarran, der zwei Formen eitriger Heerdnephritis aufstellt: eine ascendirende und eine descendirende, welch letztere nicht nur als reine Form bei der Pyämie vorkäme, sondern in jeder Weise die ascendirende complicirte und sich an dem pyelonephritischen Prozess mannichfaltig beteiligte, wie denn überhaupt das Eindringen in die Blutbahn, die Infection urineuse, eine grosse Rolle spielt bei französischen Autoren.

Wie Schmidt und Aschoff muss auch ich bekennen, dass mein Fall zu den continuirlich ascendirenden gehört, denn ich finde Bacillenausgüsse bis in die äussersten Spitzen der Pyramidenfortsätze hinauf und zwar in demselben Radius, in dem auch schon das Mark welche enthielt. Wenn ich nun auf beiden Seiten die angrenzenden Gebiete der Labyrinth auskundschaftete, so finde ich auch da gewundene Kanälchen mit nekrotischem Epithel, von Bacillen dicht angefüllt, ja nicht nur angefüllt, sondern von ihnen durchwachsen. Das nekrotische Epithel ist von einem Bacillenfilz eingenommen, der da und dort das Epithel geradezu aufgezehrt zu haben scheint, so dass nur noch nach aussen die weite, schlotternde Membrana propria als Hülle übrig bleibt. Ist nun der Prozess continuirlich aufgestiegen, dann müsste man schliessen, dass auch das Zwischenstück zwischen Pyramidenfortsätzen und gewundenen Harnkanälchen, die Henle'schen Schleifen nemlich, Bacillen enthalten müssten. Während nun aber der Nachweis der Bacillen im Anfang- und Endstück des Harnweges leicht gelingt, wollte es nicht glücken, im Mittelstück, in Henle'schen Schleifen Bacillen zu finden. Es ist dies nicht ganz ohne Analogie. Wir kennen noch einen Abschnitt der Harnwege, der oft bei starker Beschädigung der darunter und darüber liegenden Strecken frei bleibt.

Ich meine den Ureter, der vollständig normale Verhältnisse darbieten kann, mögen auch Blase und Nierenbecken von jauchig-, urinös-entzündlichen, oder von tuberculös-ulcerösen Prozessen hart mitgenommen sein. Ob der Grund dieser Immunität in der eigenthümlichen Beschaffenheit des Epithels zu suchen sei oder in hydrostatischen Momenten liege, so zwar, dass parasitäre Elemente in der gestauten Flüssigkeitssäule emporwirbelten und erst am oberen Flüssigkeitsspiegel zur Vermehrung gelangten, das steht dahin. Ich will dem Umstand nicht allzuviel Gewicht beilegen, aber wenn es sich bestätigen sollte, dass die Henle'schen Schleifen eine stärkere Vermehrung, ein Haften und Sitzenbleiben der Bakterien nicht zulassen, so hätten wir uns der erwähnten Analogie zu erinnern, bis wir eine genügende Erklärung besäßen. Bei Schmidt und Aschoff finde ich auf diesen Punkt keine Rücksicht genommen.

Nun könnte man aber auch daran denken, ob zwar nicht die Bacillen continuirlich aufsteigend die Spitzen der Pyramidenfortsätze erreicht hätten, in die Tubuli contorti aber nicht vielleicht auf einem ganz anderen Wege gerathen seien, auf dem Blutwege durch die Glomeruli hindurch, in die Malpighi'sche Kapsel und so weiter. Dazu bedürften wir aber ohne Zweifel eines häufigeren Fundes intravasculärer und insbesondere intraglomerulärer und wohl auch intracapsulärer Bakterien, als ich in meinem Fall darüber berichten kann. Die Annahme, dass die Bakterien höchstens in einzelnen Exemplaren, die nicht nachzuweisen seien, auf dem Blutweg den Glomerulus passirten und erst in den gewundenen Kanälchen sich zu jenen cylindrischen Haufen vermehrten, kann nicht widerlegt werden, hat aber etwas Gezwungenes. Wir stehen hier an einer Grenze, über die wir für den Augenblick nicht hinauskommen.

Embolische Pfröpfe oder Einzelexemplare von Bacillen habe ich in Glomerulusschlingen nie gesehen, dagegen einmal Bakterienhaufen am Hals des Harnkanälchens und im trichterförmigen Anfangstheil des Kapselraumes. Es liegt aber näher, auch diesen Befund durch aufsteigende Invasion zu erklären, da der Glomerulus selbst ganz frei war.

Nun tauchen aber noch weitere Fragen auf, die der Beantwortung harren. Woher kommen die Bacillen in den Körper?

Sind sie direct von aussen in den Urogenitalapparat eingewandert? Wie schon Schmidt und Aschoff erwogen haben, sprechen die Untersuchungen von Lustgarten, Mannaberg und Krogius dagegen; sie alle konnten in der normalen Urethra den Colibacillus nicht finden, während Bouchard allerdings ihn am Präputium und in der Vulva Gesunder nachwies. Nun haben sich aber in neuerer Zeit die Beweise für metastatische Verschleppung des Colibacillus von der erkrankten Darmschleimhaut aus auf dem Blutwege gehäuft, so dass dieser Modus einer secundären Coliinfection wohl berücksichtigt werden muss. Bekanntlich hat Tavel¹⁾ 11 Fälle von Strumitis auf hämatogene Infection zurückführen können und zwar folgten 6 Fälle auf Magendarmaffectionen. Verschiedentlich wurde der Colibacillus gefunden, was neuerdings Brunner²⁾ ebenfalls bestätigen konnte. Ohne einen solchen Infectionsmodus in unserem Falle beweisen zu können, muss ich doch mit der Möglichkeit rechnen, denn, wenn Affectionen wie Darm- und Magenkatarrh, acute Gastritis und Proctitis (Tavel) den Darmbakterien den Durchtritt erlauben, so muss eine solche Möglichkeit auch für den gewebeschädigenden Diabetes offen gehalten werden. Da wir freilich den Nierenprozess wesentlich als einen aufsteigenden kennen gelernt haben nach seinem histologischen Charakter, so halte ich eine Invasion von aussen im Sinne Bouchard's für wahrscheinlicher.

Ferner mochte man sich fragen, in welcher Beziehung Bacillen und Nekrosen stünden. Da war es eben hauptsächlich wichtig, in der linken, von den Bacillen noch weniger angegriffenen Niere, die beiden Ebstein'schen Veränderungen, worunter eine Nekrose, nachweisen zu können. Das waren Veränderungen, unabhängig von jeglicher Bacilleninvasion. In der rechten Niere aber waren ausgebreitete Nekrosen topographisch so sehr an die Bacillen gebunden, dass man nicht wohl umhin konnte, sie in causalen Zusammenhang zu bringen. Dazu kommt die Bestätigung des Thierexperiments, bei dem ausgebreiteter Zelltod auf die Infection der Urethra folgte. Wir müssen also streng aus einander halten, die Veränderungen, die der Diabetes gesetzt hatte ohne alle Bakterien und vorher und jene Bakterienwirkungen,

¹⁾ Tavel, Ueber die Aetiologie d. Strumitis. Basel, bei Sallmann, 1892.

²⁾ Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte. XXII. 1892. No. 10 und 11.

die allerdings zum Theil mit jenen insofern Aehnlichkeit haben, als sie in's Gebiet der Nekrosen gehören. Ich glaube nun, dass zwischen den einen und den anderen Beziehungen existiren, dass eine Niere, die im Ebstein'schen Sinne schon geschädigt ist, auch einer Bacilleninvasion gegenüber geschwächt und zugänglich, mit anderen Worten, dass sie prädisponirt sei. Diese Anschauung ist nicht künstlich den Verhältnissen aufgezwungen, sondern ergibt sich aus der Vergleichung der beiden Nieren. Auf geschwächtem disponirtem Boden gedeihen die Bacillen nun viel besser, sie kommen zur vollen Entfaltung ihrer zerstörenden Wirkungen und setzen nun die Nekrosen, die wir denn in der That in der Umgebung der Bacillen auffinden. Wenn ich also, um die Schlussforderung dieser Arbeit zu antecipiren, der Meinung bin, dass der Diabetes eine Disposition für Pilzwachsthum in der weitesten Bedeutung setze, so sehe ich speciell für die Nieren in der Ebstein'schen Nekrose ein prädisponirendes Moment für Bacillensiedlungen in diesen Gebieten.

Klinische Beobachtung und Sectionsbefund enthielten auch eine bakteriologische Aufgabe. Dieselbe wurde in folgender Weise in Angriff genommen:

Während der Section wird in sterilisirten Röhren Material gesammelt und zwar:

1. Von der Schnittfläche der Niere.
2. Von der Oberfläche der Niere nach Lösung der Kapsel.
3. Vom Blaseninhalt mit krümeligem Sediment.
4. Aus der Trachea.

Das aufgefangene Material wird zunächst mikroskopisch untersucht.

1. In Glycerin werden fast lauter Eiterkörperchen gefunden, weder Hefepilze noch Bacillen sind zu finden, auch nicht nach Färbung mit Fuchsin. Daneben liegen Büschel und Garben von Hämatoidinnadeln, kleinste Hämatoidinrhomben und missgestaltete rothe Blutkörperchen. Ich mache darauf aufmerksam, dass weder Hämatoidin, noch verkrüppelte rothe Blutkörper im Schnitt auffielen, wohl weil ersteres im Alkohol löslich ist und die letzteren in ihrer Minderzahl den anderen zelligen Elementen gegenüber sich nicht bemerkbar machen können.

2. Im Material von der Nierenoberfläche finden sich neben

Eiterzellen und rothen Blutkörperchen viele lange glashelle Fäden und hefeartige Pilze. Die Fäden sind schlank, geradegestreckt, wie rigide, nicht verschlungen, mit engem Diaphragma erscheinen sie septirt, in kürzere Bacillen abgetheilt.

3. Zellige Bestandtheile: Charakteristische Blasenepithelzellen, vereinzelte und zu Gruppen vereinigte. Birn-, Spindel- und Keilformen, schlanke Keilformen, wie sie in der Urethra des Mannes auch vorkommen. Die Hefezellen bilden Gruppen, entweder Reihen von 4 und mehr Exemplaren, in der Längsaxe der einzelnen Zellen an einander geordnet, oder Gruppen, die an Sprossverbände erinnern. An zahlreichen Zellen sind Sprossungskügelchen nachzuweisen. Auch Differenzirungen des Protoplasmas sind deutlich, wie sie bei Hefezellen so häufig vorkommen. Zwischen einer schlankeren Form und mehr rundlichen Zellen stehen zahllose Uebergangsformen, was für die Zusammengehörigkeit der beiden Extreme spricht.

Daneben sind auch hier längere Fäden vorhanden. Sie tragen schöne sporogene Körner, die sich mit erwärmter Methylenblaulösung, wie ich empfohlen habe, genau nachweisen lassen. Sie färben sich aber sogar, ohne an's Deckglas angetrocknet zu werden, einfach in einem Tröpfchen Kochsalzlösung suspendirt, sobald etwas Methylenblau vom Rande her zufließt. Mit schwacher Vergrößerung schon, namentlich aber bei Immersion tritt eine deutliche Metachromasie auf, indem die Kügelchen eine röthliche, die Stäbchen eine blaue Farbe annehmen. In schlanken langen Fäden sind sie in regelmässigen Abständen eingebettet und prominiren seitlich ein wenig; in kürzeren und breiteren Fäden finden sie sich zu kleineren Körnchen zersprengt.

Nach der Section werden Agarplatten gegossen von dem Material 1, 2, 3, 4, davon 2 gleich in den Brutschrank gestellt, worauf sie am nächsten Tag dicht von Colonien durchsetzt sind. Die anderen, auf denen das Wachsthum noch ausgeblieben, werden Tags darauf in den Brutschrank gestellt und holen alsbald in 24 Stunden das Versäumte nach.

1. Dicht stehende, bräunliche, fein chagrinirte, scharf umschriebene Colonien von einheitlichem Aussehen, wenn man vom Unterschied der tieferen und oberflächlichen Colonien absieht, deren Zusammengehörigkeit sich leicht an zahlreichen

combinirten Formen erweisen lässt. Daneben ist keine einzige Hefecolonie zu finden. Ein Abklatschpräparat ergibt schlanke lange Bacillen, von geringer, oder doch zögernder Färbbarkeit, in allen Dingen jenen im Harn gefundenen sehr ähnlich. Auch das Abklatschpräparat bestätigt das Fehlen von Hefecolonien, die doch sonst zum Oberflächenwachsthum neigen.

2. Colonien, die mit denen bei 1. beschriebenen in allen Stücken übereinstimmen und auch auf Abklatschpräparaten durchaus dieselben Bilder geben, treten an Zahl zurück gegenüber Hefecolonien, die, ob tief oder oberflächlich gewachsen, beträchtliche Unterschiede aufweisen. Nicht bräunlich wie jene, sind sie vielmehr schwärzlich grau, nicht scharf umschrieben, sondern in der Tiefe wenigstens mit radiären Ausläufern versehen, die sich mit bloß 70maliger Vergrößerung deutlich in Reihen von elliptischen Zellen auflösen lassen. Diese Reihen ähneln dann den Formationen, die gelegentlich im Harn gesehen wurden. Geben nun diese Ausstrahlungen der Colonie ein borstiges Aussehen, so verschwindet dies, sobald eine Colonie die Oberfläche erreicht, wo sie sich alsbald flach und dünn ausbreitet und in dünn auslaufendem, nicht ganz glattem, aber wegen der Deutlichkeit der einzelnen Randzellen doch scharf umschriebenen Rand endigt. Da die oberflächlichen Colonien dünn wie ein feines Plättchen sind, so können darin die einzelnen Zellen noch viel deutlicher in ihrer gegenseitigen Lagerung erkannt werden, als es bei den tiefen anging.

Beide Arten von Colonien (Bacillen und Hefen) unterscheiden sich schon von bloßem Auge auf Agarplatten dadurch, dass die Hefecolonien trüb und matt, opak und undurchsichtig sind, während die anderen durchscheinen und namentlich einen fein ausgezogenen, glänzenden, reflectirenden Rand besitzen. Durch diese Unterschiede, die bei Lupenvergrößerung noch stärker sich ausprägen, wird das Fischen wesentlich erleichtert. Nach einigen Tagen, wenn die Platten anfangen, einzutrocknen, prägt sich der Unterschied noch mehr aus. Die Hefenhäufchen werden noch trockner und undurchsichtiger, die der Bacillen bleiben feucht, saftig und durchscheinend.

3. Beide Colonienarten sind in ungefähr demselben numerischen Verhältnisse vertreten. Im Abklatschpräparat erscheinen

die Hefecolonien flächenhaft ausgebreitet und niemals mit radiären Ausläufern, da diese ja ausschliesslich den tiefen Colonien angehören, und vom angeprägten Deckglas nicht erreicht werden.

4. In der Platte vom Tracheainhalt, die ungeheuer dicht bewachsen ist, werden unter einer Unsumme von allerhand Organismencolonien auch Hefen gesehen, deren tiefes und oberflächliches Wachsthum sich auf den ersten Blick nicht von den eben geschilderten unterscheidet. Sie werden gefischt und auf neue Agarplatten übertragen. Auch im Klatschpräparat sind Hefen zu finden.

Am 3. Tag werden die Hefesorten vom Ausgangsmaterial 2 und 3 nochmals auf neuen Platten gereinigt, und in der That zeigen die folgenden Tages dem Brutschrank entnommenen Platten erstens unter sich keine Unterschiede der Colonien und zweitens scheint jede für sich von einheitlichen, der gleichen Art angehörenden Colonien bewachsen zu sein. Sie eignen sich vorzüglich zum Fischen und es wurden von jeder Hefe Stich- und Strichculturen auf Gelatine angelegt.

Uebrigens wurde von einer Spur des Ausgangsmaterials 2 (Nierenoberfläche) am 3. Tag ebenfalls nochmals eine Platte gegossen und darin den folgenden Tag sehr leicht Hefen von Bacillencolonien getrennt. Von beiden Sorten konnten wiederum Reinculturen abgestochen werden. Gegenüber der von demselben Material am ersten Tag angefertigten Aussaat kehrt sich das numerische Verhältniss beider Sorten um. Die Hefen überwiegen über die Bacillen, was wohl so gedeutet werden muss, dass in zwischen in dem Röhrchen die Bacillen durch die eitrig-nekrotische Masse geschädigt worden oder spontan abgestorben seien, die Hefen aber haben widerstehen können, wenn sie sich nicht sogar vermehrt haben. Das Zahlenverhältniss ist aber zu auffallend auf den Kopf gestellt, als dass man nicht versucht wäre, den Hefen eine grössere Widerstandskraft als den Bacillen einzuräumen. Diese Ansicht wird bestätigt durch die Untersuchung des stehengebliebenen Blaseninhaltes am 8. Tage. Da hat sich aus einer Hefe eine weisse trockne Kahnhaut gebildet, welche beweist, dass die Hefe nicht nur widerstandsfähig, sondern vermehrungsfähig geblieben ist, während der Bacillus ganz und gar in den Hintergrund tritt. Eine Reihe von Zählungen giebt

folgende natürlich nur approximative, aber nicht ganz uninteressante Werthe: In der sofort angefertigten Aussaat des Materials 2 verhalten sich die Bacillen- zu Hefecolonien wie 7:30, in der Aussaat von 3 Tagen später wie 7:60.

Der Bacillus.

Thierversuche.

Zuerst wird der Bacillus auf seine Pathogenität geprüft, der in dem Material 1, 2, 3, also in der Schnittfläche der Niere, auf ihrer Oberfläche und im Blaseninhalt gefunden worden war. Alle 3 Funde haben ein und dieselbe Art ergeben. Von einer 24stündigen, gleichmässig getrübten Bouillon-cultur wird 1 ccm einem mittelgrossen Kaninchen in die Ohrrendvene, ebenso viel einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle und einige Zehntel des Spritzenvolumens (1 ccm) unter die Rückenhaut einer weissen Maus gespritzt. Die Maus, mit struppigem Fell zusammengekauert, erholt sich vom 2. Tage nach der Einspritzung an. Das Kaninchen stösst Tags darauf Schmerzensschreie aus, macht einen kranken Eindruck, erholt sich aber vom 2. Tage an. Maus und Kaninchen bleiben von nun an gesund. Das Meerschweinchen mit der intraperitonäalen Einspritzung stirbt nicht ganz 2 mal 24 Stunden nach der Infection. Auf den Dünndarmschlingen liegt eitrig-fibrinöses Exsudat, das die einzelnen Schlingen und Convolute mit einander verklebt. Auch die Samenblasen sind durch Faserstoff zu Convoluten verklebt. Dies Exsudat überzieht Vorder- und Unterfläche der Leber in ziemlich mächtiger Schicht, ebenso auch die Milz. Eine weiche, dickflüssige, sulzig-gallertige Substanz liegt in den abhängigen unteren Partien der Bauchhöhle angesammelt; sie besteht aus Leukocyten und fast lediglich aus Bacillen, die nach Menge, Form und Anordnung im Bauchraum gewachsen sein und sich vermehrt haben müssen. Sie färben sich leicht mit Fuchsin und Gentanviolett, aber nicht nach Gram. Das Peritoneum parietale von rosiger gleichmässiger Röthung, ist von einer dünnen schleimigen Exsudatschicht überkleidet, die sofort in Alkohol trüb gerinnt. An den übrigen Organen fällt nichts von der Norm Abweichendes auf. Am Darm ist keine Stichwunde zu sehen, die etwa von der Injection herrührte. Es ist kein fäculenter Inhalt in der Bauchhöhle, kurz kein Grund vorhanden, eine Perforationsperitonitis als Folge des mechanischen Insultes anzunehmen. Eine Cultur vom Peritonäalexsudat auf Gelatine wächst sofort als dicker, schleimiger, glänzender, prominenter Streifen, mit den Merkmalen der Ausgangsculturen. Eine solche vom Blut der rechten Herzkammer, die bei intactem Zwerchfell durch Resection des oberen Theils des Sternums freigelegt worden war, lässt vorerst bis zum 3. Tage nur wenige winzige Tröpfchen aufspriessen, bis zum 4. Tag etwas mehr feine dichtstehende, aber von einander unterscheidbare Tröpfchen im Bereich des ganzen Impfstrichs, die aber späterhin confluiren und einen saftigen feuchten Rasen bilden. Blutpräparate, un-

mittelbar bei der Section des Thieres auf Stäbchen durchsucht, lassen deren eine verschwindend geringe Zahl erkennen, die durchaus dem geschilderten Aussehen der Cultur entspricht. Die Cultur ist ja natürlich unter allen Umständen das viel feinere Reagens.

Mit derselben Bouilloncultur, die zu den vorher erwähnten Versuchen gedient hatte, wurden noch folgende weitere Experimente angestellt. Je eine Spritze (1 ccm) wurde einem Kaninchen in die Ohrdrandvene, einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle injicirt. Das Kaninchen erholt sich, das Meerschweinchen stirbt am übernächsten Vormittag, 36 Stunden nach der Einspritzung. Vor Eröffnung der Bauchhöhle wird durch sorgfältige Resection des Sternums das rechte Herz freigelegt und von einem daraus gewonnenen Blutstropfen Gelatineplatten gegossen. Das Deckglaspräparat enthält viele Bacillen zwischen rothen Blutkörperchen, viel mehr als beim ersten Meerschweinchen, so dass sie ohne Mühe schon mit Zeiss D reichlich aufzufinden sind. Vom trüben Peritonäalexsudat wird eine Spritze voll einem kleinen Kaninchen (Kan. V des Protocolls)¹⁾ in die Ohrvene eingespritzt. Diesem Versuch liegt der Gedanke zu Grunde, es könnte im Meerschweinchenkörper die Virulenz der Cultur eine Steigerung erfahren haben, und es möchten nun vielleicht die Bacillen pathogene Fähigkeiten an den Tag legen, die der Bouilloncultur abgingen. Wir werden das Kaninchen noch einmal erwähnen. Auf Leber und Milz des Meerschweinchens liegen leichte Fibrinflocken und Fetzen, weniger auf den Därmen. Ueberhaupt ist die Faserstoffmenge geringer als beim ersten Thier. Um Perforationsperitonitis durch einen Canülenstich auszuschliessen, wird Wasser durch den Darm laufen gelassen. Nirgendwo sickert es aus. Es wird kein grösseres Gewicht auf den Versuch gelegt, als er verdient. Ich weiss wohl, dass solche Stiche sehr rasch verwachsen oder durch Faserstoff verkleben können. Die Fibrinnatur der kleinen, im Exsudat schwimmenden, die Leber und Milz überlagernden Zöttchen wird durch Weigert's Fibrinreaction sichergestellt. Die weitgehende Aehnlichkeit der Bacillen im rechten Ventrikel und im Exsudat spricht für die Identität beider Formen. Die Stäbchen des Exsudats sind einheitlich geformt und eindeutig. Ausser rothen Blutkörpern in normalen und mehr noch in Stechapfelformen werden keine anderen Formbestandtheile gefunden, namentlich nichts, was irgend eine Beimischung von Darminhalt verriethe. Neben den weit überwiegenden kurzen Stäbchen kommen hin und wieder längere Fäden vor, die an die im Harn gefundenen erinnern. Das mit Peritonäalexsudat geimpfte Kaninchen (No. V des Protocolls) ist in der darauf folgenden Nacht gestorben. Das Herz, namentlich sein rechter Ventrikel, ist aussergewöhnlich schlaff. Es enthält dunkelviolettes Blut mit grünlichem Stich (lackfarben), das auch bei längerem Stehen im offenen Schälchen nicht gerinnt. Es besteht starke parenchymatöse Trübung der Leber, die indessen

¹⁾ Es hat nach meiner Ansicht keinen Sinn und ist eine grosse Zumuthung für den Leser, solche Protocolle in extenso wiederzugeben. Die sprechendsten Versuche werden für andere mitsprechen.

noch nicht in Fettdegeneration übergegangen ist, wie eine Probe mit Osmiumsäure lehrt. Die prägnante Bestäubung der Zellen ist also als albuminöse Trübung zu deuten. Die Milz ist dunkelroth, nur wenig geschwollen. Im Dünndarm findet sich Gas und dünnflüssiger Inhalt. Punktförmige Hämorrhagien besetzen die Serosa, am dichtesten sitzen sie auf dem Processus vermiformis. Einzelne hämorrhagische Stippchen sitzen auf dem Colon. Im Blut des linken Herzens sind die Bacillen massenhaft vorhanden, im Lebersaft ebenfalls ungeheure Mengen, viele längere Fäden neben den relativ kurzen Stäbchen. Im Blut der besonders freigelegten und mit Cautelen geöffneten Vena axillaris dextra sind ungeheure Mengen Bacillen, viele längere Fäden darunter. Sie färben sich trotz mehrstündiger Behandlung mit Ehrlich'scher Lösung nicht nach Gram. Das verschiedenste Material dieses Thieres wird zur bakteriologischen Untersuchung verworther und es werden angelegt:

- 1) eine Gelatineplatte vom Blut des linken Ventrikels,
- 2) - - - Saft der Leber,
- 3) - - - Milz,
- 4) - Gelatinestrichcultur vom peritonäalen Serum,
- 5) - - - Blut der Vena axillaris.

Alle die genannten Culturen gehen an und werden bewachsen von einheitlichen, eindeutigen Colonien, nur in verschiedener Menge und Dichtigkeit. Mit der letzten Cultur, die noch erwähnt werden soll, werden noch verschiedene Versuche gemacht. Auch wird von dem Blut der Axillaris $\frac{1}{2}$ cm einem weiteren Kaninchen in die Ohrvene injicirt. Es stirbt nach 3 Stunden, was mehr für toxischen¹⁾ Tod spricht. Immerhin sind im Blut viele Stäbchen, auch recht lange Scheinfäden, die durch die Färbung in ihre einzelnen Elemente zerlegt werden.

Achttagige Agarculturen in Kochsalzlösung suspendirt und unter allmählichem Zuträufeln von Hämatoxylin untersucht, lassen wenige verschwommene, offenbar ältere Fäden erkennen, daneben meist ganz kurze, bipolare Kügelchen tragende Stäbchen. Bei ausgelöschtem Strukturbild sieht man zuerst nichts, dann taucht allmählich ein violettes Kügelchen nach dem anderen auf. Das erweckt zunächst den Eindruck von Kokken, bis endlich auch das Stäbchen zwischen je 2 Kügelchen sich zur Aufnahme geringer Farbstoffmengen bequemt und nun die Rolle der Kügelchen und ihre gegenseitige Beziehung klar legt.

In Bouillonculturen wächst der Bacillus in langen glashellen Fäden mit eingelagerten Körnern, gerade so wie er sich aus dem Harn der klinischen Untersuchung dargeboten hatte. Daneben fehlen kürzere Exemplare nicht.

Die französische Literatur über *Bacterium coli commune* und die neueren Erfahrungen von Schmidt und Aschoff stell-

¹⁾ Solche Toxine des Colibacillus wurden in neuester Zeit in der That nachgewiesen und in ihrer Wirkung an Poikilothermen studirt durch Roger, *Toxines du bacterium coli*. La Semaine méd. 1893. No. 29.

ten die Frage, ob nicht auch die pyelonephritische Affection unseres Falles durch diesen neuerdings so berühmt gewordenen Mikroorganismus verursacht sei. Diese Frage schliesst die Aufgabe in sich, den Bacillus auf die wesentlichen Merkmale des genannten zu prüfen. Als erstes Glied in der Kette dieser Merkmale nenne ich die Fähigkeit des Bact. c. c., bei Kaninchen nach Injection in den Ureter Pyelonephritis zu erzeugen. Seine Fähigkeit, Peritonitis beim Meerschweinchen anzufachen, vom Peritonäum in's Blut aufgenommen zu werden, hatte unser Organismus durch die vorangehenden Versuche dargethan.

Eine halbe Spritze ($= \frac{1}{2}$ ccm) einer 8 Tage alten Bouilloncultur wurde in den linken Ureter eines ziemlich starken, weissen Kaninchens injicirt und zwar in der Richtung nach der Niere zu, nachdem unter der Einstichstelle der Ureter unterbunden worden. Ueber der Canüle wurde auch sofort nach Entleerung der Spritze abgebunden. Dass einige Tröpfchen aus der Stichstelle in die Bauchhöhle entwichen, hatte keine schlimme Folgen. Eine Peritonitis hatte sich nicht eingestellt, wie die Section bewies, möglicherweise darum nicht, weil die Tropfen sofort mit in Carbolwasser befeuchteter Watte ausgetupft worden waren. Die Cultur war vorher untersucht worden und ich möchte als nicht uninteressante Thatsache beiläufig erwähnen, dass sich die schönsten Sargdeckelkrystalle in allen Grössen und Formaten darin vorfanden. Der ammoniakalische, leicht urinöse Geruch der Culturen von Bact. c. c. ist ja wohl auch schon Anderen aufgefallen¹⁾.

Der Versuch gelang über alle Erwartung. Das Thier magerte zusehends ab und wurde 14 Tage nach der Operation, da es elend und sterbenskrank aussah, mit Chloroform getödtet. Die Bauchwunde ist gut geheilt, das Coecum ist mit einigen Strängen an derselben adhärent. Die Innenfläche der Naht trägt eitrige Knöllchen an einigen Stellen, die beim Kaninchen ja so gern ein käseähnliches Aussehen bekommen. Sonst keinerlei Zeichen einer Peritonitis. Die linke Niere ist nach vorn prominent und drückt dadurch die Flexura lienalis coli nach vorn. Sie ist über und über mit stecknadelkopfgrossen gelben Abscessen bedeckt und viel grösser und blasser als die rechte Niere. Ungefähr dem Verlauf des Ureters entsprechend zieht sich eine Prominenz retroperitonäal von der Niere zur Blase. Sie ist schmutzig braun,

¹⁾ z. B. Ferrati (Arch. f. Hygieine. XVI) und Wurtz und Lendet (Arch. de méd. exp. 91) finden in Bouillonculturen des Bac. lactis aërogenes, der ja doch höchst wahrscheinlich mit Bact. c. c. identisch ist, alkalische Reaction und freien Ammoniak. Ide (La cellule. Tome VII. 1891. Fasc. 2) nennt B. lactis aërogenes geradezu la bactérie pyogène des voies urinaires. Das Vermögen der Colibacillen, im Harn alkalische Gährung einzuleiten, ist neuerdings bewiesen durch Hallé und Dissard, Annales des maladies des organes génito-urinaires. 1893. Mai.

und fühlt sich weich, fluctuirend an. Die Blase enthält einen stinkenden Urin, der in ammoniakalischer Gährung begriffen ist und sich übrigens schon viele Tage vorher unangenehm bemerkbar gemacht hatte. An einem mit Salzsäure befeuchteten Glasstabe, der über das urinhaltige Schälchen gehalten wird, steigen weisse Nebel auf. Der Geruch ist untrüglich. Das mikroskopische Bild wimmelt von Tripelphosphatkrystallen in mannichfaltiger Grösse und Form. Daneben fehlt es nicht an leukocyitären Elementen und rothen Blutkörperchen.

	Gewicht	Länge	Breite	Dicke
Rechte Niere	10 g	37 mm	24 mm	17 mm
Linke Niere	22 -	45 -	34 -	27 -

Die Urethra ist erweitert und trägt eine rothe wulstige Schleimhaut. Sie führt mit weiter Mündung in die Blase, deren Schleimhaut ebenfalls locker und roth, theilweise diphtherisch belegt ist. Der retroperitonäale Abscess steht nicht mit der Blase in Verbindung, sondern endigt nach unten im Psoas. Die Niere lässt sich aus der Kapsel herauschälen, es ist also wohl der retroperitonäale Abscess nicht durch Senkung eines perinephritischen entstanden, sondern wohl eher eine Folge der ausgesickerten Bouillonculturtropfchen. Wiederholungen des Versuches fielen nicht so gut aus wie der erste. Die Thiere starben schon an demselben oder am folgenden Tage. Beide Male waren 3tägige Culturen verwendet worden. Inwiefern der frühe Tod der Thiere beziehungsweise die rasche Wirkung der Culturen vom Alter derselben abhängt, muss ich dahin gestellt sein lassen. Es wäre über diese experimentelle Pyelonephritis manch Wichtiges zu sagen, was mich indessen an dieser Stelle zu weit führen würde. Ich möchte hier diesen Versuch mehr nur als eine Art Reaction angesehen wissen, die zur Bestimmung der Art unerlässlich war. Nur so viel will ich zur Schilderung des Processes mittheilen, dass die einzelnen Heerde vollkommen nekrotisch und mit einer zellreichen Demarcationszone umrahmt sind. Schwund der Kerne und Verlust des Färbungsvermögens sind die hervorstechendsten Eigenschaften dieser Nekrose, dazu kommt, namentlich in der Peripherie, angrenzend an den Demarcationswall eine ausgiebige Gerinnung. Fibrinöse fädige Massen erfüllen die Kanälchen und Kapselräume, die Glomeruli sind oft von einem Faserstoffflü durchwirkt. Die Weigert'sche Fibrinmethode findet hier eine dankbare Aufgabe. Es liegt mir natürlich ferne, diesen Befund zu Gunsten meiner Ansicht von der Natur der Cylinder verwerthen zu wollen. Hier handelt es sich um ausgebreitete Nekrosen, bei denen Gerinnungsvorgänge von Niemand beanstandet werden. Ja, Coagulation und Nekrose gehen so Hand in Hand, dass man den Prozess füglich zu den Coagulationsnekrosen zählen darf. Wichtig ist auch, dass in diesem Stadium des Processes das ursächliche Moment, die Bakterien, nicht mehr nachzuweisen, beziehungsweise zu färben sind, während doch die ganze Affection durchaus den Stempel einer parasitären mykotischen Wirkung trägt.

Eine Häufung dieser Versuche hätte keinen Zweck gehabt. Schmidt und Aschoff haben sich ja der Aufgabe unterzogen,

diese experimentelle Pyelonephritis in ihrem Verlauf zu studiren und haben dabei in früheren Stadien, wie zu erwarten war, die Bakterien auch nachgewiesen. Ich fühlte keine Veranlassung, die ganze Versuchsreihe zu wiederholen, sobald mein Befund sich in den Rahmen der öfter genannten Arbeit einfügen liess. Aber ich möchte den Versuch nicht verlassen, ohne ihn als prächtige Illustration dieser einschlägigen Prozesse für Vorlesungs- und Demonstrationszwecke empfohlen zu haben.

Noch immer ist man auf hastiger Suche nach unterscheidenden Merkmalen zwischen Typhusbacillus und Bact. c. c., und diese Hast ist auf's Neue angefacht worden durch Würtz und Herman¹⁾, die in 32 Fällen 16mal Bact. c. c. schon 24—36 Stunden nach dem Tode in den inneren Organen gefunden haben (13mal in der Leber, 12mal in Niere, 6mal in Milz) und die die Virulenz der typhimorphen Varietät des Bact. c. c. durch Injection in die Pleurahöhle der Meerschweinchen dermaassen steigern konnten, dass sie nun bei Meerschweinchen wie ächte Typhusbacillen wirkten. Rodet und Roux²⁾ behaupteten die Identität der beiden Formen geradezu. Dadurch wurde die in ihren theoretischen und praktischen Folgen ja ungeheuer wichtige Frage in den Brennpunkt gerückt und das actuelle Interesse zeitigte eine nicht unansehnliche Literatur, die die Kenntnisse über die beiden Arten erheblich erweiterte. Malvoz³⁾ gab an, dass die Milch unter dem Einfluss des Bact. c. c. gerinne, unter dem der Typhusbacillen dagegen nicht. Chantemesse und Widal⁴⁾ bezeichneten als Ursache dieses Coagulationsvermögens die Essigsäurebildung und vindiciren⁵⁾ überhaupt dem Bact. c. c. ein höheres kräftigeres Gährungsvermögen als dem Typhusbacillus, was mit Ferrati's Schlüssen übereinstimmt.

Auf dies Verhalten hin soll auch unser Organismus geprüft werden. Zu solchen Versuchen lässt man sich nicht etwa an einer Cultur genügen, sondern es werden jeweilen zur Vergleichung Culturen herangezogen, die inzwischen andere Schicksale

¹⁾ Archive de médecine expérim. 1891.

²⁾ Arch. de méd. exp. T. IV.

³⁾ Arch. de méd. exp. 1891.

⁴⁾ Le bulletin médicale. 1891.

⁵⁾ La Semaine méd. 1891. No. 55.

gehabt, einen Thierkörper passirt oder Gährungen bewirkt haben. So wird z. B. auf die Frage der Milchgährung hin untersucht:

1. Eine Cultur, die aus dem Peritonäalexsudat des erwähnten Meerschweinchens stammt.

2. Eine solche, die aus dem rechten Herzen desselben Thieres gewonnen war.

3. Eine aus der Vena axillaris des Kaninchens V.

Alle 3 bejahen die Frage einstimmig, alle 3 bringen sterilisirte Milch in längstens 24 Stunden zur Gerinnung. Also auch dies Merkmal theilt unser Organismus mit *Bact. c. c.*

Es ist nun diese Milchgährung nicht etwa ein einzelnes Vorkommniss, sondern nur ein Glied in der Kette von Gährungserscheinungen, in denen *Bact. c. c.* dem Typhusbacillus überlegen ist. Letzterer kann nach Ferrati Traubenzucker nur in geringem Grade vergähren, aber ohne die Gasentwicklung, die *Bact. c. c.* in Scene setzt. Milchzucker wird überhaupt nur von letzterem vergohren. In Bouillon mit Lactose entstehen durch *Bact. c. c.* Gasblasen, durch Typhusbacillen nicht, nach Chantemesse und Widal. Auch die Säurebildung des *Bact. c. c.* in frischer Bouillon kennt der Typhusbacillus nicht, er macht seine Bouillon im Gegentheil alkalisch (nach Péré)¹⁾.

Da ich nicht auf die Differentialdiagnose zwischen Typhusbacillus und *Bact. c. c.* abzielte, konnte ich mich mit dem Traubenzuckerversuch zufrieden geben. Eine Cultur von der erstgenannten Herkunft in Traubenzuckergelatine übertragen, lässt daselbst im Brütschrank feinste Bläschen aufsteigen, die sich zu einem Schaumrändchen an der Oberfläche sammeln. Wird nun das Röhrchen aus dem Brütschrank genommen und bei Zimmertemperatur aufgestellt, so bilden sich in der jetzt festgewordenen Gelatine Gasblasen aller Grössen und Formen. Culturen anderer Herkunft werden in Traubenzuckergelatine gestochen, oder gemischt und sofort zur Erstarrung gebracht. Wie immer der Versuch auch modificirt wird, die Gasblasen bleiben nicht aus. Nur brauchen Mischculturen bei erstarrter Gelatine dazu etwas länger. Erst nachdem etwa 2 Tage lang Colonien im ganzen Röhrchen vertheilt gewachsen, macht sich auch die Gasbildung bemerkbar.

¹⁾ Annales de l'institut Pasteur. T. VI.

Nach A. Schmidt¹⁾ kommt dem *Bact. c. c.* die sonderbare Fähigkeit zu, sich nach Weigert's Modification der Gram'schen Methode zu färben, nachdem er auf butterhaltigem Agar oder Gelatine gewachsen ist, während er bekanntlich ohne diese vorhergehende Butternahrung die Färbung nicht aufnimmt. Bacillen aus erstem und drittem Fundort wurden auf Milch gezüchtet, da meines Wissens diese Variation des Schmidt'schen Versuches noch nicht probirt worden ist. Es liess sich ja denken, dass schon in der Milch die Bacillen die Fähigkeit erhalten, die ihnen sonst die Butter verlieh. In der That liess sich ein besonderes Verhalten feststellen. Nach Gram färbten sie sich zwar nicht, worüber Schmidt nichts aussagt, wohl aber nach Weigert's Modification der Gram'schen Färbung, wie sie ja als Fibrin- und Bakterienfärbung bekannt genug ist.

Eine Cultur aus dem zweiten Fundorte (rechtes Herz des Meerschweinchens) wurde auf einer butterhaltigen Agarfläche gezüchtet. Die Butter vermischt sich nicht durch und durch mit der Agarmasse, schwimmt aber vermöge ihrer Leichtigkeit oben auf und bildet auch beim Schräglegen und Erstarren einen, wenn auch nicht ganz gleichmässigen Ueberzug. Reichlicher häuft sich die Butter am Grunde des Röhrchens an. Zuerst misslang der Versuch an Material, das aus einem butterärmeren Theil des Röhrchens entnommen war. Bei wiederholtem Versuch aber wurden Partien aus dem butterreichen Grunde gewählt und damit gelang die Weigert'sche Färbung auf's Beste. Violette Bacillengeflechte sind mit Butterkügelchen verfilzt. Die Bacillen widerstehen der Entfärbung mit Anilinölxylool um so länger, je inniger sie mit Butterkügelchen in Berührung stehen, am Rande, fern von Butterkügelchen, entfärben sie sich auch. Milch- und Butterkügelchen sind zwar nicht durchweg, aber zum grössten Theil blau gefärbt, entfärben sich aber endlich auch, wohl noch etwas früher, als die Bacillen. Immerhin ist es ein positiver Erfolg gegenüber dem raschen und gleichmässigen Abgeben der Farbe, das wir bei gewöhnlichen Culturen ohne Butterzusatz zu sehen pflegen.

Auch das Verhalten der Geisseln ist neuerdings für die Differentialdiagnose herangezogen worden. Zwar meinte Ferrati

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1892. No. 45.

noch, es bestünde weder in der Beweglichkeit, noch in den Geisseln selbst ein Unterschied, jedoch hat Luksch¹⁾ durch Wort und Bild solche Differenzen erwiesen. Mit den Spinnenbildern der Typhusgeisseln kann denn doch *Bact. c. c.* nicht concurriren und wenn *Typhusbacillus* 8—12 Geisselfäden besitzt, so muss sich *Bact. c. c.* mit deren 1—3 begnügen. Auch wenn die Geisselfäden nicht mehr am Bacillenleib haften, sondern abgefallen oder abgestossen sind, so bleibt doch in der Menge der frei im Gesichtsfeld herumliegenden und verstreuten Geisseln ein grosser Unterschied.

Darin stimmen alle Forscher, die den *Colibacillus* der Geisselfärbung unterworfen haben, überein, dass bei dieser Art sich die Geisseln schwer darstellen lassen. Ich kann das nur bestätigen. Endlich ist es mir aber gelungen, bei meinem *Bacillus* die Geisseln zur Anschauung zu bringen und zwar bei Anwendung der Loeffler'schen (nicht der Luksch'schen) Beize ohne Erwärmung, aber bei etwas längerer Einwirkung (2—3 Minuten). Auch bedurfte ich dabei weder eines Alkali-, noch eines Säurezusatzes zur Beize. Ich benützte auch die Gelegenheit, zur Vergleichung eine Typhuscultur mit heranzuziehen, die ich selbst aus einer frischen Typhusmilz gewonnen hatte. Ich kann Luksch's Angaben bestätigen, so weit sie sich auf das differente Verhalten der Geisseln bei beiden Arten beziehen. Von dem ursprünglichen Loeffler'schen Recept abzuweichen, fand ich keine Veranlassung. Als günstiges Object erwies sich mir eine Agarcultur, die über Nacht bei Brüttemperatur gewachsen war. Eine grosse Anzahl Geisseln waren abgestossen und lagen frei im Gesichtsfeld, dennoch gelang es leicht, viele Exemplare in Verbindung mit ihrem Bacillenkörper aufzufinden. Die Geisseln sind nicht nur spärlicher, als bei Typhus, sondern auch steifer, gestreckter, weniger gewunden und geschmeidig. Plumper und dicker kommen sie mir auch vor, nur darf man darauf nicht allzuviel geben, weil man mit der Quellung durch die Beize rechnen muss.

Ich habe mich nun bemüht, eine Anzahl von Merkmalen bei meinem Organismus festzustellen, die als charakteristische

¹⁾ Centralbl. f. Bakteriologie. XII. S. 427.

dem Colibacillus zugeschrieben werden. Genügen nun diese, um ihn als *Bac. coli* anzuerkennen?

Neuerdings hat durch eine bemerkenswerthe und interessante Arbeit¹⁾ unsere Anschauung über diesen merkwürdigen Mikroben eine Wandlung erfahren. Es hat schon einige Zeit Niemand mehr befriedigen können, dass eigentlich kein Merkmal des sogenannten Colibacillus constant ist. Mit Ausnahme des Unvermögens, Gelatine zu verflüssigen und sich nach Gram zu färben, blieb keines der vielen vermeintlichen Erkennungszeichen unangefochten. Sein Entdecker hatte ihm träge Beweglichkeit zugeschrieben, Fraenkel und zuerst auch Tavel wollten weder von Beweglichkeit noch von Geisseln etwas wissen, van Ermenghem, Luksch und Klemensiewicz wiesen Geisseln nach. Die Coagulation der Milch, von Chantemesse und Widal gefunden, konnte van Ermenghem nicht bestätigen. Von den einen wurde ihm Zuckergährung zuerkannt, von anderen abgesprochen. Nach Blachstein sollte er rechtsdrehende Milchsäure produciren, nach van Ermenghem und van Laer linksdrehende. Kitasato hoffte ihn bei der Indolproduction zu fassen, Dunbar bestritt es. Dieser bedauerliche Mangel jeglicher Uebereinstimmung der Merkmale, diese Unsicherheit in der Abgrenzung und Bestimmung der Art wird nun durch de Stoecklin erklärt. *Bacterium coli commune* bezeichnet nicht eine einzige bestimmte Art, sondern eine Gruppe von Darmbakterien. Zu ihnen gehört Tavel's *Bacillus strumitidis* α und *Bacillus lactis aërogenes*. Sie alle verflüssigen Gelatine nicht und färben sich nicht nach Gram. Im Uebrigen aber setzt sich die Gruppe zusammen aus $\frac{2}{3}$ beweglichen, $\frac{1}{3}$ unbeweglichen Arten. Es giebt unter den ersteren monociliare und pluriciliare, so dass die Loeffler'sche Methode das werthvollste Unterscheidungsmittel bleibt. So konnten als Angehörige der Coligruppe 12 verschiedene Arten festgestellt werden, die, wie de Stoecklin versichert, niemals in einander übergehen, aber doch so verwandt sind mit einander, dass darin die Berechtigung der Vereinigung zu einer Gruppe liegt. Kurz und gut, was dem alten *Bacterium*

¹⁾ Henry de Stoecklin, *Recherches sur la mobilité et les cils de quelques représentants du groupe des Coli-bacilles*. Mittheilungen aus Kliniken und med. Instituten der Schweiz. I. Reihe. Heft 6.

termo durch Hauser und andere widerfahren ist, das hat sich nun auch Bact. c. c. durch de Stoecklin gefallen lassen müssen. Der Artbegriff ist aufgelöst und zum Collectivbegriff erweitert worden. Wie dem auch sein mag, meine Argumentation ist dadurch nicht nur nicht hinfällig geworden, sondern beweist um so eindringlicher die Zugehörigkeit unseres Bacillus zur Coligruppe, denn:

Er verflüssigt die Gelatine nicht, färbt sich nicht nach Gram, färbt sich nur nach Wachsthum auf Butter nach Weigert, trübt Bouillon (ohne sie zu röthen), macht ohne ausgesprochene Kahmhaut stärkere Trübung an der Oberfläche, ist beweglich Dank mehrerer, doch nicht übermässig zahlreicher Geisseln, bringt Milch in einem Tage zur Gerinnung, zersetzt den Traubenzucker unter Gasentwicklung, erzeugt nach intraperitonäaler Injection bei Meerschweinchen fibrinös-eitrige Peritonitis, wird dagegen intravasculär von Kaninchen vertragen, tödtet dagegen Kaninchen, wenn zuvor die Virulenz im Meerschweinchenkörper zugenommen hat. Das letztere scheint ein toxischer Vorgang zu sein.

Mikrokokken.

In der Platte vom Trachealinhalt waren einige gelbliche Colonien aufgefallen, von denen Gelatine und Agarculturen angelegt wurden. Es war ein Coccus, der sich nach Gram färbte, Neigung hatte, in Häufchen sich zu gruppiren, kleinere und grössere Exemplare aufwies, deren letztere regelmässig eine feine Theilungsspalte erkennen liessen. Im Brütschrank und bei höherer Zimmertemperatur gewinnen die Agarculturen ein schön dunkelgelbes Pigment. Die Gelatine wird durch sie verflüssigt. Alle Merkmale entsprechen dem *Staphylococcus pyogenes aureus*. Ich messe dem Befund durchaus keine weitere Bedeutung bei, sondern schalte ihn ohne weiteren Commentar der Vollständigkeit wegen hier episodisch ein; denn, seit B. Fraenkel den goldgelben Traubencoccus im normalen Pharynxschleim, Biondi im Mundspeichel, Bockhart auf der Haut und unter den Fingernägeln und Steffeck im Vaginalsecret gefunden haben, hat es nichts Wunderbares an sich, ihn auch in der Trachea zu finden. Ich reihe diesen Befund als weiteres

Glied an die Kette der genannten Fundorte und möchte dabei nur bemerken, dass mit Soor zusammen das Vorkommen des *Staphylococcus* doch nicht so ganz harmlos ist, da die Soorfäden bei ihrem Einwachsen in die Schleimhaut anderen pathogenen Organismen eine Bresche schlagen und einen Weg nach den Lymph- und Blutgefässen bahnen können¹⁾, wobei freilich zur Beurtheilung der drohenden Gefahr die schwankende Virulenz des *Staphylococcus aureus* auf die neuerdings Burginsky²⁾ hingewiesen hat, schwer in die Waagschale fällt.

Sprosspilze.

Im Blaseninhalt und an der Oberfläche der Niere waren Hefen gefunden worden, die unter sich keine Unterschiede darboten. Dagegen zeigte sich die vermeintliche Hefe aus der Trachea alsbald von abweichendem Verhalten. Ihre Colonien wachsen anders als die Harnhefe, es fehlen ihnen die oben geschilderten radiären Ausläufer, die jenen Colonien das stachelige, borstige Aussehen verliehen. Neben Wetzsteinformen, die in der Mitte beider convexen Seiten kleine drusenartige Auswüchse tragen, trifft man oft gleichseitige Dreiecke, aus deren leicht convexen Seiten in der Mitte neue Auswüchse hervorspriessen. Alle anderen, zum Theil etwas complicirteren Formen der Colonien, denen man begegnet, lassen sich in die bezeichneten Hauptformen auflösen oder auf sie zurückführen. Die einzelnen Zellen im Ausstrichpräparat sind wesentlich verschieden von denen der anderen Hefe. Die andere ist gross- und langzellig, diese aber rund- und kleinzellig. Schon die Vergleichung der Deckglaspräparate schützt vor Verwechselung beider und bestimmt ihre Verschiedenheit. Auf Bouillon bildet die Trachealhefe keine Kahlhaut, während die andere eine dicke Kahlhaut bildet, die ganz gleich aussieht wie die ursprüngliche in den stehen gebliebenen Harngläschen. Um die Pathogenität der beiden Hefensorten (aus Blase und Trachea) zu prüfen, werden mit Bouilloneulturen, die 8 Tage im Brutschrank und 8 Tage bei

¹⁾ Vergl. Heller, Tageblatt der 62. Versammlung deutscher Naturf. und Aerzte. Heidelberg 1889.

²⁾ Arbeiten aus dem Gebiete der path. Anatomie und Bakt. von Baumgarten. Bd. I. Heft 1. S. 63.

Zimmertemperatur gestanden haben, folgende Injectionen vorgenommen:

Von Blasenhefe einem Kaninchen (II) 1 ccm in die Ohrvene.

- - - Meerschweinchen (II) 1 ccm in die Bauchhöhle.

- - - einer Maus $\frac{1}{2}$ ccm unter die Rückenbaut.

Von Trachealhefe einem Kaninchen (III) 1 ccm in die Ohrvene.

- - - Meerschweinchen (III) 1 ccm in die Bauchhöhle.

- - - einer Maus $\frac{1}{2}$ ccm unter die Rückenbaut.

Von den ersten 3 Thieren stirbt in der Folge keines. Es ist daher kein Grund vorhanden, der Blasenhefe pathogene Eigenschaften zu vindiciren und es ist daher sehr wahrscheinlich, dass sich die Hefe auch in unserem Falle erst secundär in Blase und Niere angesiedelt hat, ohne daselbst sich activ an der Erkrankung der Niere zu betheiligen. Damit würde auch stimmen, dass sie nur unter der Kapsel, nicht aber im Nierenschnitt gefunden wurde, denn unter die untermirierte und unterhöhlte Kapsel kann sie vom Becken aus gedrungen sein, ohne den Weg durch die Niere genommen zu haben. Der negative Ausfall dieser Versuche benahm mir Interesse und Veranlassung, mich weiter mit dieser Hefe zu beschäftigen, deren Vorkommen im Harn, in Blase und an Nierenoberfläche ich nur kurz registriren will.

Von den 3 folgenden Thieren starb nur das Kaninchen, 6 Tage nach der Injection. Meerschweinchen und Maus blieben am Leben. Das todte Thier bietet einen höchst eigenthümlichen Nierenbefund. Die Nieren sind dicht besät von stecknadelkopfgrossen, eitrig aussehenden gelben Heerden. Mikroskopisch bestehen die Heerde aus nekrotischen Harnkanälchen, peritubulären Infiltraten und intratubulären Hefewucherungen, die in Fäden auswachsen, die Harnkanälchenwandung durchbohren und so radiär auswachsen.

Um noch einmal die beiden Hefen systematisch mit einander zu vergleichen und um womöglich die erwähnte Nierenaffection noch einmal zu Stande zu bringen, werden mit Bouillonculturen, die etwa eine Woche im Brutschrank gestanden haben, 4 Kaninchen intravenös inficirt:

Kaninchen X	} mit Trachealhefe,	Kaninchen XII	} mit Nierenhefe.
Kaninchen XI		Kaninchen XIII	

Die beiden letzten bleiben am Leben, die beiden ersten sterben am selben Tag, am 4. Tag nach der Einspritzung. Das Kaninchen X ist in den wenigen Tagen stark abgemagert. Die Section ergiebt dieselbe Nierenaffection, wie sie Kaninchen III darbot, doch sind hier die Heerde etwas kleiner, milliar etwa, und zwischen ihnen findet sich doch noch relativ gesundes Nierengewebe, während dort die normalen Gewebebrücken minimale waren. Das Blut ist eigenthümlich wässerig, mikroskopisch können Hefezellen nicht mehr nachgewiesen werden, ebenso wenig im Harn. In der Blase finden sich fast 20 ccm Harn, der ziemlich stark eiweisshaltig ist. Zwar muss berücksichtigt werden, dass schon normalerweise der Kaninchenharn Eiweiss Spuren enthält, doch beträgt hier das Eiweiss sediment $\frac{1}{4}$ der ganzen Menge, zeigt also entschieden eine pathologische Vermehrung an.

Die Reaction ist stark sauer, während sie beim Kaninchen in der Norm alkalisch ist. Im Blut finden sich auffallend viele Blutplättchen und zahlreiche eosinophile Granulationen. Auf einer Agarstrichcultur wachsen aus Harn über Nacht im Brütöfen etwa 100 einzelne, discret wachsende Tropfen, die späterhin confluiren. Es enthielt also der Harn die Hefezellen doch, wenn sie das Mikroskop auch nicht nachweisen liess. Dagegen sind Culturen aus der Milch, dem Blut des rechten und des linken Herzens dieses Thieres auch in der Folge nicht angegangen. An demselben Vormittag, da das Kaninchen X starb, wird das Kaninchen XI sehr krank gefunden, es neigt sich allmählich wie zum Einschlafen auf die Seite, rafft sich dann wieder auf, bis das Umsinken auf's Neue beginnt. Am Nachmittag, einige Stunden später als das andere, stirbt es. Das Nierenbild ist genau dasselbe wie beim anderen, was beweist, dass die anatomische Veränderung und die Dauer des Processes sehr abhängig sind von der Art und dem Alter der Cultur, von der Menge des Infectionsmaterials, hatte doch das Kaninchen III 6 Tage bis zum Tode gebraucht, da es mit einer Cultur inficirt worden war, die wohl um 8 Tage älter war und vor dem Versuch blos bei Zimmertemperatur gestanden hatte. Bei diesem Thier (Kaninchen XI) wurden weisse Punkte und Streifen, also wohl Heerdchen, auch in den Bauchmuskeln gesehen, was etwas an gewisse Hyphomykosen erinnert.

Gleichzeitig mit dem letzten Versuch wurden auch von beiden Bouillon-culturen nochmals Platten angelegt, um die Reinheit zu garantiren. Beide zeigen bald dichtes Wachsthum. Die Colonien der Trachealhefe sind kleiner, runder, compacter, schwärzer, schärfer contourirt. Die der Blasenhefe mehr bräunlich, mit stark und reichlich verzweigten Ausläufern, die radiär ausstrahlen, in Fäden auslaufen, die aus länglichen elliptischen Zellen bestehen.

Man wird aus den vorigen Erfahrungen mit mir zunächst schliessen, dass ich einer Hefenart mit pathogenen Wirkungen auf der Spur gewesen sei und wird geneigt sein, diese Art für einmal als ächten *Saccharomyces* anzuerkennen. Pathogene *Saccharomyceten* sind aber meines Wissens noch nicht nachgewiesen und ich darf wohl zum Zeugniß dafür eine Bemerkung Baumgarten's¹⁾ anführen, dass „bei Untersuchungen des Scheidensecretes durch das Culturverfahren das häufige Vorkommen von Hefepilzen auffalle, die bei Bluttemperatur gediehen und auch innerhalb des Thierkörpers nicht zu Grunde gingen“²⁾.

¹⁾ Jahresbericht für 1891. S. 39, Anmerkung.

²⁾ Falk (Arch. f. Anat. u. Physiol. Supplementheft. S. 17) hat gezeigt, dass die Hefe auch im Körper Zucker zu zersetzen vermag, denn injicirter Rohr- oder Traubenzucker erscheint nicht im Harn und experimentelle Melliturie (Piquure, Amylnitrit, Orthonitrophenylpropionssäure) bleibt aus, wenn zugleich Hefe im Blut ist. Diese aber ist nicht

Meine Hefen hatten aber nicht nur diesen beiden Bedingungen genügt, sie hatten geradezu das Thier umgebracht und eine schwere Nierenkrankheit angefacht, die ich also zunächst als eine Saccharomykose auffassen zu dürfen glaubte. Als solche hatte ich auch die Präparate noch Herrn Kollegen Tavel bei seinem Besuch in Heidelberg demonstriert, woher seine Bemerkung über dieselben stammt¹⁾. Zunächst aber wurde ich an dieser Deutung irre durch längere Fadenbildungen in der Peripherie der Nierenheerde. Diese Fäden lassen sich nun aber weder durch Färbung, noch auch mittelst stärkerer Vergrößerungen in einzelne Elemente auflösen, wie wir es in den Gelatineplatten der anderen ächten Hefe aus der Blase gesehen haben, sondern stellen mehr oder weniger homogene Fäden dar, die höchstens da und dort seitliche Knospen aussprossen lassen. Hat man nun einen Organismus vor sich, der nicht recht Farbe bekennen will, sondern schwankt zwischen der Wuchsform der Hefen und der Fadenpilze, so wird man sich heutigen Tages daran erinnern, dass lange Zeit hindurch der Soorpilz in der Systematik keine bleibende Stätte finden konnte, weil die Einen ihn bei Saccharomyceten, die Anderen bei Hyphomyceten unterbringen wollten. So hielt ihn Grawitz früher für identisch mit *Mycoderma vini*, Plaut dagegen mit *Monilia candida*, einer Torulacee nach Bonorden. Plaut nennt ihn geradezu einen Schimmelpilz. Stumpf liess sich durch die 2 Wuchsformen sogar verleiten, 2 verschiedene Arten anzunehmen, freilich nicht ohne Widerspruch zu finden mit dieser dualistischen Auffassung (Baginsky und Andere). Es liegt in der Willkür des Experimentators, je nach der Wahl des Nährbodens das Fadenwachsthum zu begünstigen, oder Hefezellen zu produciren aus ein und demselben Ausgangsmaterial. Damit fällt die dualistische Theorie. Klemperer²⁾ erhielt auf Pflaumendecoctagar, einem sauern und zuckerreichen Nährboden lauter Hefezellen, auf Fleischpeptonagar Fäden

vermehrungsfähig, so dass Popoff's septicäm. Erkrankungen nach Hefeinspritzung wahrscheinlich Bakterien zuzuschreiben sind, die zugestandenermaassen im Infectionsmaterial waren.

¹⁾ Ueber die Aetiologie der Peritonitis. Mittheilungen aus Kliniken und medicinischen Instituten der Schweiz. I. Reihe. I. Heft. S. 14.

²⁾ Centralbl. f. klin. Med. 1885. No. 50.

neben Hefezellen, auf Brodinfusagar vorwiegend Fäden, die aus Sprosszellen ausgewachsen waren. Auch Stumpf¹⁾ hatte eine solche Abhängigkeit der Wuchsform vom Nährboden beobachtet und gesehen, dass die Mycelbildung auf Kartoffeln aufhört und der Sprossung weicht. Plaut²⁾ züchtete auf Apfelscheiben nur Hefeformen, auf zuckerfreiem und stickstoffhaltigem Material neben Sprosszellen auch Mycelien, und da Plaut unter üppiger Entwicklung den Pilz alkoholische Gährung einleiten sah, hielt er ihn damals Grawitz gegenüber nicht für das schwach gährende *Mycoderma vini*, sondern für den Alkoholgährungspilz, den Hansen in süßen Früchten und in frischem Kuhmist gefunden hatte. Roux und Linossier³⁾ bekommen auf gekochten Möhren Hefeformen, und halten dies für den normalen vegetativen Zustand, auf Melonen, Zuckergelatine, Milch, Malzkeiminfus aber wachsen vorwiegend Fäden. Die Fadenbildung soll beeinflusst sein durch Concentrationsgrade der Nahrung, Sauerstoffmangel, das Alter und durch toxische Stoffe.

Laurent⁴⁾ bestätigt das Hefenwachsthum auf zuckerhaltigen schwach sauren Nährböden und sieht Hefen und Fäden auf Bierwürzegelatine aufspriessen. Schmorl⁵⁾ endlich sah seine aus einem Pharynxschorf cultivirten Hefezellen in zuckerfreier verdünnter Bouillon zu typischen Soorfäden auskeimen. In diesem Zusammenhange wäre auch noch Weidenbaum zu nennen, doch mögen diese Zeugnisse genügen. Aber auch, wenn wir sie alle nicht hätten, so würde uns die directe Beobachtung soor kranker Gewebe lehren, dass der Pilz in zwiefacher Gestalt erscheint. Seit Wagner (1868) sind alle, die sich mit diesem Object abgegeben haben, namentlich Heller und Schmidt darin einig, dass an der Oberfläche der Schleimhäute der Pilz als *Saccharomyces vegetans*, in die Tiefe sich aber in Fadengestalt einbohrt und dort in Gefässe und Spaltlücken hineinkriecht,

¹⁾ Münchener ärztl. Intelligenzblatt. 1885. No. 44.

²⁾ Centralbl. f. klin. Med. 1885. No. 3. (Referat.)

³⁾ Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1890. No. 1 et 2. — Compt. rendus de l'académie des sciences de Paris. Tome CX. 7 et 16.

⁴⁾ Bulletin de la société belge de microscopie. XVI^e année. I. II. III. Bruxelles 1890.

⁵⁾ Centralbl. für Bakteriologie. VII. Bd. No. 11.

wodurch überhaupt erst Soormetastasen (Zenker, Schmorl, Ribbert) möglich und verständlich werden. Vortrefflich stimmt mit diesen Erfahrungen das Wachsthum des Pilzes in der Gelatinestichcultur, die analog der spontanen Wucherung an der Oberfläche die Hefezellen, in der Tiefe die Fäden enthält [Baginsky¹⁾, Legrain²⁾, Weidenbaum³⁾].

Nierenheerde, auf experimentellem Wege durch intravenöse Injection bei Thieren gewonnen, erwähnt Klemperer. Er hatte sie damals mit Methylenblau gefärbt und Fäden in den Nieren gefunden: Seitdem sich Schmidt im hiesigen Institute mit der Soorfrage beschäftigt hat, kennen wir Weigert's Methode als den besten Nachweis. Ich habe mir erlaubt, auf der Heidelberger Naturforscherversammlung auf die schönen Resultate aufmerksam zu machen, die diese Färbung bei Soor und Aspergillus liefert. An Hand meiner Nierenpräparate habe ich nun noch ein eigenthümliches Verhalten kennen gelernt, welches die Pilze gegenüber Gram's und Weigert's Methoden einnehmen. Im Gram'schen Präparat findet man nicht einen einzigen Faden, jedoch vereinzelte Häufchen vegetativer Hefezellen. Man könnte versucht sein, daraus den Schluss zu ziehen, dass Gram die Hefeformen, Weigert diese und dazu noch die Fäden färbt. Nun sind aber die nach Gram gefärbten Hefezellen bei weitem nicht so zahlreich, wie die nach Weigert gefärbten, so dass jener Schluss nur mit der Einschränkung gilt, dass Gram bei weitem nicht alle Hefezellen, Weigert diese, dazu noch ein Contingent weiterer Hefezellen, und überdies die Fäden färbt. Wie sich die einen Sprossformen von den anderen biologisch unterscheiden, oder mit anderen Worten, welcher biologische Unterschied dem verschiedenen tinctoriellen Verhalten gleicher morphologischer Elemente zu Grunde liege, das kann ich nur durch eine Analogie vermuthungsweise erklären. Erfahrungen auf einem anderen Gebiete, namentlich bei Streptokokken, haben es mir wahrscheinlich gemacht, dass nur lebenskräftige Individuen die Gram'sche Färbung annehmen. Ich habe Strepto-

¹⁾ Deutsch. med. Wochenschr. 1885. No. 50.

²⁾ Compt. rendus de la soc. de biologie. 1889. S. 44.

³⁾ Arbeiten d. St. Petersburger Naturforschergesellschaft. Abtheilung für Botanik. 1891. (Referat: Centralbl. f. Bakt. XI. 18.)

kokkeneiter gesehen, dessen Kokken sich nicht mehr nach Gram färbten, aber in Culturen auch nicht mehr wuchsen, sich aber mit Fuchsin noch auf's Schönste färbten. Dann ist es mir begegnet, dass von einer Unmasse von Streptokokken in solchem Eiter sich eine spärliche Elite nach Gram, alle aber mit Fuchsin färbten, während auf Platten spärliche Colonien aufblühten, deren Anzahl, soweit durch annähernde Schätzung bestimmt werden konnte, den Gram'schen Exemplaren entsprach. Ähnliches habe ich bei pyämischen Affectionen gesehen, die durch die bakteriologische Prüfung als reine Wirkungen des *Staph. aureus* allein ohne Mischinfection erwiesen waren, und in deren miliaren metastatischen Abscessen sich einzelne Kokkenconglomerate sehr gut, andere schlecht, andere gar nicht nach Gram färbten. Ja in ein und demselben Kokkenballen färbten sich nur noch einzelne distinct und scharf nach Gram, so dass sie sich aus dem zooglöartigen Haufen scharf heraushoben. Das alles hat mich zu der Ansicht gebracht, dass die Vorbedingung zur Annahme der Gram'schen Färbung die Lebens- und Züchtungsfähigkeit der betreffenden Mikrobenexemplare sei, womit ich selbstverständlich nicht etwa meine, dass sie im Moment der Farbstoffaufnahme noch lebensfähig sein müssten. Aber Mikroben, deren Wachsthum erschöpft, deren parasitäre Wirksamkeit erloschen ist, die im Eiter, in Abscessen allmählich abgestorben sind, wofür nun schon so viele Beispiele und Zeugnisse in der Literatur vorliegen, die sind trotz aller sorgfältigen Alkohohlärtung nicht mehr zur Annahme der Gram'schen Färbung zu bewegen. Andererseits ist nach meiner Ansicht die Gram'sche Methode ein guter Index dafür, dass nach ihr gefärbte Kokken zur Zeit des Todes ihres Wirthes noch vermehrungsfähig gewesen seien, dass also der Prozess noch weiter hätte fortschreiten können und sich noch nicht erschöpft habe. Durch sorgfältige Vergleichung der Züchtungs- und Färbungsergebnisse halte ich mich zu dieser Anschauung berechtigt und theile sie an dieser Stelle mit, um hypothetisch das abweichende Verhalten der Soorherde den beiden Methoden gegenüber wenigstens durch Analogie zu erklären. Wenn ich nun noch die Topographie der Herde in's Auge fasse, so finde ich sehr oft im Centrum derselben ein Gefäss und in seinem Lumen sitzen

mit Blutkörperchen vermischt Saccharomycetenformen in grosser Menge. Von den wandständigen Exemplaren dieser Hefezellen wachsen fädige Fortsätze¹⁾ durch die Wandung hindurch und eine Strecke weit im Gewebe fort und tragen an ihrer Endspitze sehr oft wieder eine sprossende Knospe, die sich durch eine feine schmale Spalte vom Faden zu trennen scheint. So gruppiert sich um eine intravasculäre Saccharomycetengruppe ein radiär auswachsendes Fadensystem, das, je nachdem das Gefäss im Quer- oder Längsschnitt getroffen ist, die Form einer Rosette, einer Aster- oder überhaupt Compositenblüthe, oder aber eines Borstenwischers oder einer behaarten Raupe annimmt. Es wiederholt sich hier im Kleinen und auf anderem Gebiet, was man von jeher an Soorvegetationen der Schleimhäute gesehen hat. Wo es einen Widerstand des Gewebes zu überwinden gilt, da sucht sich der Pilz in Fadenform den Weg zu bahnen, wo er ungehemmt sich vermehren kann, da wächst er in Hefenform, dort an der Oberfläche der Schleimhaut, hier in der Lichtung des Blutgefässes. In den Heerden ist die histologische Struktur verschwommen, weil sie von unzähligen leukocytären Zellen, die sich angesiedelt haben, ganz und gar verdeckt ist. Nichtsdestoweniger kann man gerade durch den Contrast der nicht mehr färbbaren Epithelzellen nekrotische, gewissermaassen sequestrirte Harnkanälchen erkennen und ich konnte öfters sehen, wie Soorfäden in sie hinein und in ihnen eine Strecke weit fortwachsen. Niemals gelingt es auffallender Weise, im Centrum eines Heerdes einen Glomerulus an seinen Umrissen zu erkennen und in ihm so den Ausgangspunkt zu vermuthen. Es bleibt somit nur die Annahme übrig, dass die injicirten und mit dem Blutstrom treibenden Hefezellen vor oder nach der Passage des Glomerulus stecken bleiben, aber gerade im Knäuel selbst nicht so leicht festsitzen. Die meisten Heerde liegen aber in unmittelbarer Nachbarschaft der Knäuel und, wie schon gesagt, im Gebiet der Harnkanälchen, die in dieser Nähe nur als gewundene gelten können, zudem finden sich die Heerde so selten um grössere Gefässe, wie es doch *Art. interlobularis* und *Vas afferens* noch sind, dass ich daraus den Schluss ziehen möchte, dass die meisten Pilze hinter dem Glomerulus, in den inter-

¹⁾ Länge derselben 32, 40, 66, 80, 132, 214 Mikra.

tubulären Capillaren der Labyrinth stecken geblieben seien, nachdem sie den Glomerulus passirt haben. Doch nicht ausnahmslos, denn gerade jene Bilder, die ich oben mit dicht behaarten Raupen verglichen habe, verdanken diese ihre Aehnlichkeit der Ansiedelung um ein grösseres Gefäss, das eben das tertium comparationis mit dem Körper der Raupe bildet. So ganz apodictisch will und kann ich übrigens die Betheiligung der Glomeruli nicht in Abrede stellen, denn erstens finde ich auch in einzelnen derselben bei eifrigem Suchen bald Hefen, bald Fäden, zweitens ist die Struktur der präexistirenden Gewebs Elemente innerhalb eines Heerdes so undeutlich oder gar verloren gegangen, dass man nicht beanspruchen kann, einen ehemaligen Glomerulus noch erkennen zu wollen.

Soll nun noch die Leukocytenmasse der Heerde gewürdigt werden, so erhebt sich zunächst die Frage, ob dies Eiter sei, ob die Heerde als miliare Abscesschen zu deuten seien. Dem gegenüber könnte höchstens die Auffassung noch zu Recht bestehen, dass auf eine primäre Nekrose des Gewebes als Pilzwirkung ein Regenerationsbestreben einträte und die zellreichen Heerdchen als Granulationsgewebe gelten müssten. Ob dem Soorpilz pyogene Wirkungen zukämen oder nicht, ist auch schon discutirt worden. Langerhans fand bei Soor im Oesophagus die Schleimhaut entzündet und eitrig infiltrirt und wurde dadurch veranlasst, den chemischen Umsetzungsprodukten des Soorpilzes die Eitererregung zuzuschreiben, während Grawitz, Klemperer und Plaut eine solche Eigenschaft verneinen. Ich muss nun bekennen, dass weder das makroskopische, noch das mikroskopische Aussehen der Nierenheerdchen gegen ihre eitrige Natur sprechen und dass man als einziges Argument dagegen die gut erhaltenen und schön ausgeprägten Formen der Kerne der leukocytären Zellen anführen könnte.

Somit glaube ich, die vermeintliche Hefe der Trachea als Soor erkannt und von der Hefe des Harns scharf abgetrennt zu haben. Ich habe mich seither öfter bemüht, die Harnhefen weiter zu studiren und fand durch das freundliche Entgegenkommen meiner klinischen Collegen mehrfach Gelegenheit, bei Diabetikern solche Hefen zu züchten. Bis jetzt habe ich an ihnen aber weder pathogene noch sonst welche Eigenschaften

kennen gelernt, die sie der Beschreibung werth erachten liessen, weshalb ich mich an dieser Stelle mit der Bemerkung begnüge, dass sie auf Gelatine leicht wachsen und zwar mit weisser Farbe. Als Ergänzung zu Friedreich's Beobachtungen mag es nun ja auch interessiren, dass diese Pilze durch die Cultur festgestellt sind.

Fadenpilze.

Der *Aspergillus* in den Bronchien war auf Agar gereinigt und auf Brodbrei weiter gezüchtet worden. Nun sollte noch zur Bestimmung seiner Art seine Pathogenität geprüft werden. Von dem Sporenpulver der Brodcultur wird eine Emulsion gemacht und zwar früheren Erfahrungen zu Folge mit 70procentigem Alkohol, Glycerin und Wasser. Davon bekommt ein Kaninchen (VI) eine Spritze voll (1 ccm), ein anderes (VII) die Hälfte davon. Dass die Sporen noch entwicklungsfähig sind, beweist eine unmittelbar nach dem Injectionsversuch von der Emulsion angelegte Brodcultur, die in den ersten 24 Stunden bei Zimmertemperatur noch kein Wachsthum, am 2. Tag aber (nach 24stündigem Verweilen im Brutschrank) an den mit der Nadel berührten 2 Stellen der Brodoberfläche kleinste Mycelien aufspriessen lässt.

Kaninchen VII stirbt am 13., Kaninchen VI am 15. Tag nach der Injection, etwas spät allerdings für *Aspergillus fumigatus*, aber mit so untrüglichen Anzeichen dieser Hyphomykose, die ich von früheren mehrfachen Versuchen gut kannte, dass ich keinen Anstand nehme, den Pilz als *Aspergillus fumigatus* zu bestimmen. Aus Nieren und Lungen angelegte Agarculturen (im Brutschrank) tragen schon am nächsten Tag keimende *Aspergillus*rasen. Am zahlreichsten waren die Heerde diesmal in den Lungen, ziemlich reichlich auch in Nieren, spärlich in der Leber. Die Culturen hatten anfänglich ihre spanngrüne Farbe und bekamen später den rauchgrauen Farbenton, der ihnen den Namen verschafft hat. In jüngster Zeit habe ich bei einem anderen Falle von Diabetes wieder einen gleichen Pilzrasen in den grossen Bronchien gefunden ohne alle anderen Affectionen der Lunge. Auch hier wurde der Pilz durch Cultur und Thierversuch als *Aspergillus fumigatus* bestimmt.

Ich habe seither Gelegenheit gehabt, mit älteren Fachcollegen mit grösserer Erfahrung darüber zu sprechen, die einen solchen Befund bei Diabetes nicht kannten. Da sich mir aber die Duplicität der Fälle in verhältnissmässig kurzer Zeit bewährt hat, kann ich an die grosse Seltenheit dieses Fundes nicht recht

glauben. Um so mehr aber darf ich hier die Bitte aussprechen, bei Diabetessectionen die Bronchien mit ganz reinen Scheeren sehr sorgfältig zu präpariren, um auf die Pilzrasen zu fahnden. Dann werden sie sicherlich öfter gefunden, als man bisher ahnte. An der Oberfläche sind sie deutlich grünlich, an der Unterfläche silberweiss glänzend und schillernd wie ein Fisch. Wenn sie aber mit Bronchialschleim recht vermischt und imprägnirt sind, und das werden sie bei unvorsichtiger Präparation der Bronchien sehr leicht, dann verschwinden Glanz und grüne Farbe, und sie sehen so unscheinbar grau, wie schmutzige Fetzen aus, dass sie leicht verkannt werden können. Die mikroskopische Controle schliesst aber sofort jeden Zweifel aus, denn die charakteristischen Fruchtköpfe mit Conidiensporen habe ich in keinem der beiden Fälle vermisst.

Das ist das Thatsächliche des Falles, soweit es sich durch die vereinten Methoden feststellen liess. Es spricht für sich selbst und kann epikritischer Interpretation entbehren. Es sind bei Diabetes Vertreter aller möglichen niederen Pilzgattungen nachgewiesen worden. Aus der Reihe der Mikrokokken der *Staphylococcus aureus*, aus der Klasse der Bacillen ein Angehöriger der Coligruppe, von Hefen ächte *Saccharomyceten* im Harn, in der Blase und Niere, von hefeähnlichen Organismen der Soorpilz und endlich als Repräsentant der Fadenpilze *Aspergillus fumigatus*. Das ist wohl mehr als ein Zufall. Auch wer mit mir nicht gesonnen ist, dem Nachweis des *Staphylococcus* als eines fast ubiquitären Ansiedlers und des Soorpilzes als eines so häufigen Vorkommnisses grosse Bedeutung beizulegen, der wird doch seine Aufmerksamkeit den Vertretern der übrigen 3 Gruppen nicht versagen können. Die Umstände, unter denen der Bacillus angetroffen wurde, sprachen doch sehr deutlich gegen eine bloß gelegentliche Ansiedlung und für ein Causalitätsverhältniss zwischen ihm und der Nierenaffection, die, wenn auch in den allgemeinen Zügen dem Bild der Pyelonephritis verwandt, doch bis in die histologischen Einzelheiten als höchst eigenartiger, und in seinem mikroskopischen Aussehen seltener und befremdender Prozess gekennzeichnet werden konnte. Es hat also abgesehen von allen bakteriologischen Erwägungen und Betrachtungen ein neues und eigenthümliches pathologisch-ana-

tomisches Bild gezeichnet werden können, das durch seinen ungewohnten Anblick bei der Obduction alle Anwesenden überrascht hatte. Endlich wird man nicht umhin können, dem 2maligen Fund von fructificirenden *Aspergillus* im Bronchialbaum Diabetischer eine gewisse Abhängigkeit von dieser Krankheit zuzuerkennen. Wie man sich auch im Einzelnen einen solchen Zusammenhang denken mag, erfährt doch das Bild der wunderbaren Krankheit durch dies neue Glied eine Bereicherung. Gerade bei den zuckerliebenden Fadenpilzen kann man den Gedanken nicht los werden, dass ihnen der Zuckergehalt zusage, der bekanntlich in den Lungen und im Auswurf nachgewiesen ist. Wenn es aber der Zuckergehalt nicht wäre — und es lässt sich dies vielleicht eines Tages experimentell feststellen — so könnte es das durch den Zucker geschädigte Gewebe sein, das den Bakterien die Ansiedelung gestattet. So hat sich etwa Bujwid die Frage der Disposition Diabetischer für Eiterungen zurecht gelegt. Nach dieser Auffassung wäre dann der Zucker kein Nahrungsmittel der Bakterien, sondern nur das Mittel, die Gewebe zu schädigen. Was aber nach Bujwid der Zucker fertig bringt, das wirken am Ende auch andere Stoffe wie Aceton, Acetessigäther, Alkohol, deren Vorhandensein beim Diabetes nachgewiesen ist. Aber endlich können die Gewebe schwächende Veränderungen erfahren, die von all den genannten Stoffen unabhängig sind und von Ursachen abhängen, in die wir noch gar keinen Einblick haben. Jeder Obducent kennt das höchst sonderbare Aussehen diabetischer Organe. Mit Worten ist kaum eine Beschreibung davon zu geben. Es auf toxische Wirkungen der oben genannten Stoffe zurückzuführen, ist ja verlockend und naheliegend, aber natürlich doch bloß ein vorläufiger Versuch. Die wahren Gründe können uns ja noch verschlossen sein.

Aber auch ohne zunächst eine bündige Erklärung geben zu können, wird man alle Thatsachen, die in diesen Blättern niedergelegt sind, zusammengekommen, diese kaum aus der Hand legen ohne den Eindruck zu behalten, dass der Diabetes für das Wachsthum und Gedeihen der verschiedensten niederen Pilze eine Disposition schaffe und den Boden ebne.
