

XIX.**Untersuchungen über Pseudomelanose.**

Von Prof. Dr. Paul Ernst,

Assistenten am Pathologischen Institut in Heidelberg.

Diese Untersuchungen, deren wesentlichstes Ergebniss ich auf der Frankfurter Naturforscherversammlung (1896) kurz mitgetheilt habe und die jetzt ausführlich und im Zusammenhang bekannt gemacht werden mögen, nehmen ihren Ausgang von einem Fall der chirurgischen Klinik, der am 17. Juli 1895 zur Section kam. Ich kann von einer ausführlichen Krankengeschichte absehen und mich mit folgenden kurzen Bemerkungen begnügen:

Der 63jährige Mann hatte seit $1\frac{1}{2}$ Jahren Erscheinungen von Prostatahypertrophie, die zuletzt zu völliger Retentio urinae führte. Bei der Aufnahme fand sich die Blase mit $1\frac{1}{2}$ Liter Harn gefüllt. Die linke Nierengegend war schmerhaft. Der Urinbefund sprach für leichte Cystitis und Pyelitis. Täglich wurde katherisiert. Am 2. Juli schritt man zur doppelseitigen Castration (nach dem Vorschlag Ramm's und der Empfehlung White's), die schon am zweiten Tage Besserung insofern brachte, als ein Dritttheil der Harnmenge doch spontan entleert werden konnte. Die Cystitis nahm indessen zu und es entwickelten sich Abscesse an den Samenstrangstümpfen. Unter Fieber, trockener Zunge, Abnahme der Harnmenge ohne Ausbildung von Oedemen ging der Mann in septisch-urämischem Zustand und unter dem schliesslichen Bild der Schluckpneumonie zu Grunde.

Den Leichenbefund fasste ich damals in die anatomische Diagnose zusammen: Prostatahypertrophie, namentlich des mittleren Lappens, Cystitis, Balkenblase mit Divertikeln, Pyelitis, Pyelonephritis (beiderseits, links stärker, mit Markkegelnekrosen). Glatte, alte Narbe in der linken Lungenspitze, frische Pneumonie des rechten Unterlappens. Eigenthümliche schwarzgrüne, pseudomelanotische Färbung der Milz, Leber, einer atheromatösen Stelle der Bifurcation der Aorta und in leichtem Grade und mehr diffuser Verbreitung auch der Nieren. Abscesse der beiden Castrationswunden.

Im Protocoll hatte ich speciell über Milz und Leber notirt: Die Milz ist gross, auf der Schnittfläche höchst auffallend und eigenthümlich gesprenkelt von schwarzgrünen Flecken und Punkten, die das Organ ganz gleichmässig durchsetzen. Die einzelnen Flecke sind steck-

nadelkopfgross und darüber, selten rund, meist unregelmässig. Ebenso finden sich solche, wenn auch viel spärlichere Flecken in der Leber vertheilt und zwar nicht nur an der Oberfläche, wie bei gewöhnlicher pseudomelanotischer Färbung, sondern auch tiefer im Gewebe, gleichmässig über die Schnittfläche vertheilt. Der Darm war nicht auffallend pseudomelanotisch gefärbt. Das Nierengewebe zwischen den pyelonephritischen Abscessen war weich, mürbe, matsch und grünlich gefärbt.

Bei einer fleckigen Verfärbung des Gewebes, die eine gewisse Unabhängigkeit von der anatomischen Struktur bewahrt, an die Gegenwart und Wirkung von Bakterien zu denken, liegt heutzutage nicht gar so fern. Hat man doch fleckige Nekrosen, disseminirte Gasblasen in Geweben auf sie zurückführen können. Dieser Ueberlegung musste der Fall, den Waldeyer¹⁾ beschrieben hat, zu Hülfe kommen, bei dem Bakteriencolonien in pseudomelanotischen Flecken der Leber nachgewiesen wurden. Die Vergleichung der beiden Fälle spornte dazu an, den vorliegenden mit neueren Methoden aufzuklären, die Bakterien nicht nur nachzuweisen, sondern ihrer biologischen Eigenart nachzuspüren. Ehe ich auf die Ergebnisse der eigentlichen bakteriologischen Untersuchung eingehe, sollen die feineren anatomischen Verhältnisse auseinander gesetzt werden.

Leber: Nicht weil die Leber den stärksten Grad der Veränderung aufwies, soll sie vorangestellt werden. In dieser Beziehung wurde sie von der Milz überboten. Aber sie lehnt sich an Waldeyer's Fall an, in dem es sich, wie schon der Titel ausspricht, lediglich um eine LebERVERÄNDERUNG handelte, neben der die schwärzliche Pigmentirung der rechten Nebenniere, die diffuse blauschwarze Färbung der Pylorusschleimhaut und der vorderen Pankreasfläche an Bedeutung zurücktraten. Die Milz aber, die in unserem Falle das grösste Interesse beansprucht, war nicht verändert. Andererseits war die Verfärbung der Leber hier nicht so stark wie dort. Waldeyer zählte im linken Lappen, wo die Flecke am dichtesten standen, deren 2—4 auf 1 Quadratcentimeter. In unserem Fall mag die Zahl etwa den vierten Theil oder noch etwas weniger betragen haben. Aber insofern gehören die Fälle zusammen und unterscheiden sich von der gewöhnlichen cadaverösen Pseudomelanose, als nicht nur die

¹⁾ Waldeyer, Bakteriencolonien mit Pseudomelanose in der Leber.
Dieses Archiv. Bd. 43.

Kapsel und oberflächlichste subseröse Schicht des Gewebes in diffuser, rauchgrauer Farbe erschien, sondern auf der Schnittfläche in zerstreuten, zahlreichen Flecken die Veränderung auftrat. Eine Abhängigkeit dieser Heerde von bestimmten Gefässen, etwa den Pfortader- oder Lebervenenzweigen, sprach sich nicht aus. Eine opake, trübe Beschaffenheit der Centren dieser Stellen unterstützte den Verdacht, es möchten Bakterien dabei betheiligt sein, zu deren Hauptwirkungen bekanntlich Nekrose und was ihr vorausgeht, gehört. Es hat sich nun nachträglich gezeigt, dass nur an frisch ausgeschnittenen und gehärteten Heeren mit Bestimmtheit herausgebracht werden kann, ob gefundene Bakteriencolonien wirklich genau den Pigmentflecken entsprechen, da diese abbllassen, sowohl bei einfacher Spiritus-, als bei combinirter Formalin-Spiritus-Härtung, und daher an älteren Spiritus-präparaten ihr Sitz sich nicht mehr bestimmen lässt. Nun, solche Flecke sind glücklicher Weise aus der frischen Leber zur vorläufigen und sofortigen Untersuchung herausgeschnitten worden, und an solchen ist der Beweis mit Bestimmtheit erbracht, dass der Ort der Bakteriencolonie dem des Pigmentfleckes genau entspricht, wie es Waldeyer nachweisen konnte. Mikroskopisch finden sich freilich mehr Heerde als, mit blossem Auge geschätzt, vermutet werden konnten. Das erklärt sich aber, wie wir gleich sehen werden, unschwer dadurch, dass viele Bacillen an pigmentarmen Stellen sitzen und sich darum dem blossem Auge nicht bemerkbar machen können. So zähle ich beispielsweise auf einem Schnitt von 13 mm Länge und 10 mm Breite 6 grössere, das heisst theils mit blossem Auge, jedenfalls aber mit Lupenvergrösserung (obere Ocularlinse) erkennbare Heerde, also noch mehr als in Waldeyer's Fall, zudem aber sehr viele kleinere, erst mikroskopisch aufzudeckende. Die grösseren haben durchschnittlich einen Durchmesser von 0,20 mm und bestehen aus wurmförmigen, cylindrischen Bacillenagglomeraten, die mit einander Verbindungen eingehen und an den Knotenpunkten Anschwellungen tragen. Sie verhalten sich wie Injectionsmasse und zeigen, dass die Bacillencylinder den Capillaren entsprechen. Um den Heerd zieht sich noch eine etwa 0,15 mm breite Zone absterbenden Gewebes, worin sich kein Kern mehr färbt und die Umrisse und Grenzen der Zellen unregelmässig und verwischt

werden. Hier finden sich noch zerstreute Bacillen als Ausläufer des centralen Heerdes. Die Breite dieser Zone schwankt beträchtlich, das angegebene Maass betrifft einen ansehnlicheren Heerd. Bei den meisten anderen ist die nekrotische Zone schmäler. Im centralen Bacillenheerd selbst ist jeder Kern verschwunden, ja, wo die Bacillen recht dicht liegen, ist auch von Zellen überhaupt nicht viel zu unterscheiden. Ich muss es mir versagen, an dieser Stelle näher auf die Beschreibung nekrosirender Wirkungen der Bacillen einzugehen, nur einen Hinweis darauf darf ich mir erlauben, dass es in solchen Präparaten gelingt, die Steigerung der Wirkung kleiner Colonien bis zur Massenwirkung zu beobachten. Ausserhalb der Heerde findet man häufig Bacillen in Schnüren, Ketten, Pfröpfen und Cylindern, aber ohne nekrotischen Mantel. Um einen solchen fertig zu bringen, bedarf es der Masse. Es mussten mich die Verhältnisse vielfach an die Beobachtung der Schaumleber¹⁾) erinnern, mit der sie in dieser Beziehung viel Aehnlichkeit haben, mit Ausnahme der Gasblasenbildung. Doch bin ich aus später zu erörternden Gründen der Meinung, dass sich gelegentlich Schaumbildung und Pseudomelanose combiniren können. In Stückchen nehmlich, die etwas später eingelegt worden waren, haben sich einzelne runde Klafflücken gebildet, die ganz an jene der Schaumleber erinnern. Ich erwarte also, dass eines Tages mir oder Anderen ein Fall vor die Augen kommt, der die Möglichkeit der Verbindung der beiden Prozesse und wie ich vermuthe, ihre Abhängigkeit von einem und demselben Organismus schlagender beweist.

Die nekrotischen Zonen haben für mich dieselbe Bedeutung wie bei der Schaumleber. In Folge derselben Erwägung bin ich eigentlich geneigt, sie als einen vitalen Vorgang aufzufassen. Waldeyer betrachtet die Bakterien als postmortale Eindringlinge und möchte sie nicht in die letzte Lebenszeit zurückdatieren. Dagegen möchte ich anführen, dass in den mitgetheilten Fällen von Schaumleber und in meiner Beobachtung der Pseudomelanose stets grosse Wunden, oder Quetschungen, oder operative Defecte den Eintritt von Bakterien zu Lebzeiten der Kranken ermöglicht haben. In Waldeyer's Fall war katarrha-

¹⁾ Ernst, Dieses Archiv. Bd. 133.

lische Affection von Magen, Darm- und Gallenwegen vorhanden, Affectionen, von denen man jetzt nach den Erfahrungen mit dem Colibacillus auch eine Begünstigung des Uebertritts von Bakterien in die Blutbahn kennt. Doch will ich auf diese Frage nicht viel Gewicht legen, da sie im Augenblick mehr Gegenstand von Vermuthungen, als von zwingenden Beweisen sein kann. Die centralen Heerde bestehen aus fast geraden, höchstens ganz wenig geschweiften Bacillen von durchschnittlich $2\text{ }\mu$ Länge. Nach der Peripherie zu und in den Ausläufern kommen lange, manchmal geschlängelte, $8-12-16\text{ }\mu$ lange Fäden, die auch bei Färbung ihre Fadengestalt bewahren. $2\text{ }\mu$ lange Bacillen haben oft, mit Methylenblau gefärbt, ein polares oder 2 bipolare, dunkelblaue Knöpfchen, die wohl auch etwas über die Bacillenumrisse hervorragen, $3\text{ }\mu$ lange und längere tragen deren noch in der Mitte. Die Bacillen färben sich weder nach Gram, noch nach Weigert, sondern mit Methylenblau, Thionin und dergleichen, auch etwas mit Hämatoxylin, Alauncarmin. Die Heerde liegen gewöhnlich im Acinus selbst, bald näher der Centralvene, bald an der Peripherie.

Die Leber ist durch ihren Pigmentgehalt ausgezeichnet, und das kann bei dem Alter des Kranken nicht Wunder nehmen, denn die Abhängigkeit des Leberpigmentes vom Alter ist verschiedentlich nachgewiesen worden [Maas¹⁾, Lindemann²⁾]. Am meisten enthalten die centralen Partien der Läppchen, doch mehr oder weniger ist Pigment in feinsten Körnchen über der ganzen Leber ausgebreitet. Man hat sich bekanntlich oft um seine Natur und Herkunft bekümmert. Mag man es als Gallenpigment auffassen, so kann es ja immer noch ein hämatogener Farbstoff sein. Wenn nach Salkowski Hämatoidin und Bilirubin chemisch identisch sind, wenn nach Hämoglobinjection in die Pfortader die Galle reicher an Bilirubin wird, wenn entleberte Thiere im Harn Hämoglobin, aber kein Gallenpigment (Urobilin) führen, so dürfen wir darin mannichfache Beziehungen zwischen Blut- und Gallenpigment sehen. Im Hinblick auf diese

¹⁾ Maas, Zur Kenntniss des körnigen Pigments im menschlichen Körper. Archiv für mikr. Anat. Bd. 34.

²⁾ Lindemann, Beitrag zur Hämosiderinreaction in der Leber. Centralbl. für Path. VIII.

Frage ist das tinctorielle Verhalten unseres Pigmentes von Wichtigkeit. Alles, grobkörniges, centrales Pigment und das feinste Korn färbt sich gleicher Weise mit Thionin grün, giebt somit eine Reaction, die an die von Foà¹⁾ angegebene mit Carbol-methylenblau und Chromsäure erinnert. Nicht so gleichmässig fällt die Eisenreaction aus. Während das im Centrum angehäufte gelbe Pigment nicht blau wird auf Ferrocyan-Kalium und Salzsäure, was übrigens Perls für die braune Atrophie der Leber schon festgestellt hat, treten allerfeinste Körnchen fast in jeder Leberzelle auf, in mehr oder weniger grosser Menge, aber allerdings in manchen Zellen so klein und spärlich, dass ich sie erst mit Immersion und offenem Condensor entdeckte. Ob die beiden Pigmente grundsätzlich von einander verschieden sind, oder Stufen eines und desselben Vorganges vertreten, muss ich dahin gestellt bleiben lassen. Maas fand Eisenablagerung in der Leber in einer Weise, die einen Zusammenhang des Pigmentes vom Blutfarbstoff wahrscheinlich, aber nicht zweifellos machte. In diesem Punkte treffen sich demnach unsere Resultate. Beide Pigmente kommen oft in einer Zelle neben einander vor, so dass sich gelbe und blaue Körnchen in bunter Mischung finden. Eine dritte Wirkung der Eisenreaction besteht in einer blassen, diffusen Blaufärbung der Bindegewebssubstanz, sowohl der interacinösen Septen, als auch der Wandungen der Centralvenen und der Kapsel. Mit Nutzen habe ich mich der Vorschrift Wicklein's²⁾ bedient, die vor anderen Anwendungsweisen der Eisenreaction wirklich den Vorzug verdient. Die eben geschilderten Befunde erschienen mir geradezu als Testobjekte für eine feine Eisenreaction. Eine besonders starke Häufung von Eisen oder eine besonders lebhafte Reaction hat sich an den Orten der schwarzen Flecke nicht gezeigt. Fleckweise angeordnet, entsprechend den pseudomelanotischen Flecken waren Bacillenheerde, nicht aber Eisenpigment. Eisen ist überall, wenig in jeder einzelnen Zelle, im Ganzen wohl recht viel.

¹⁾ Cesaris-Demel, Beitrag zum Studium des experimentellen Marasmus. Ziegler's Beiträge. XXI.

²⁾ Wicklein, Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Dieses Archiv. Bd. 124.

Milz: Ganz ähnlich verhält sich die Milz. Auch hier dichte Filze aus kleinen, kurzen Bacillen, Ausläufer derselben mit welligen fädigen Formen, dasselbe färberische Verhalten der Bacillen, nekrotische Zonen mit Kernschwund um die Bacillenheerde, sehr viele einzelne, im Gewebe zerstreute, kürzere und längere Bacillen, die namentlich mit Thioninfärbung überaus scharfe, reihenförmig angeordnete Pünktchen bergen, wie übrigens in der Leber auch. Die Heerde sitzen meist in der Pulpa, öfter am Rande der Malpighi'schen Körperchen, nicht in diesen selbst. Die Milz enthält überraschend viel Pigment. In 1 prozentige Salzsäure mit einigen Tropfen gesättigter, wässriger Ferrocyanalkalilösung (Wicklein) eingetaucht, wird sie ganz plötzlich tief blau, und dem entspricht ein ganz enormer Hämosideringehalt. Ich begnüge mich mit der Thatsache und gehe hier nicht auf die Frage nach der Bedeutung des Milzpigmantes ein, die bekanntlich trotz der Arbeiten von Quincke¹⁾, Wicklein, Foà, Gabbi²⁾ noch nicht ganz geklärt ist. Quincke hat die Anschauung vertreten, dass, wie in Leber und Knochenmark, auch in der Milz Pigmentablagerung stattfinde bei chronischen Blutkrankheiten und künstlicher Plethora. Trotzdem es aber gelang, durch Verengerung der Milzvene (Foà), durch Transfusion von Carotisblut in eine Vene eines anderen Thieres, also durch künstliche Plethora (Gabbi), auch durch Einschnüren von Gliedern die blutkörperchenhaltigen Zellen der Milz zu vermehren, so hat doch Wicklein gezeigt, dass in Folge von Stauung in der Milz sich kein Pigment bilde, da die extravasirten Blutkörperchen alle dem Blutstrom wieder zurückgegeben werden nach Aufhören der Stauung, möglicher Weise befördert durch die Contractilität der Milz (Botkin). Auch nach Resorption grösserer Blutmassen aus der Bauchhöhle ist das Pigment der Milz nicht vermehrt [Cordua³⁾,

¹⁾ Quincke, Weitere Beobachtungen über pernic. Anämie. Deutsches Archiv für klin. Med. XX. — Zur Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv für klin. Med. XXV, XXVII und XXXIII.

²⁾ Gabbi, Ueber die normale Hämatolyse mit besonderer Berücksichtigung der Hämatolyse in der Milz. Ziegler's Beiträge. XIV. — Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur hämolytischen Function der Milz. Ziegler's Beiträge. XIX.

³⁾ Cordua, Herm., Ueber den Mechanismus der Resorption von Blutergüssen. Preisschrift. Rostock 1876.

Wicklein], hingegen scheint eine hämolytische Function der Milz, wie allen hämopoëtischen Organen eigen zu sein. Ob sie diese Wirkung mit Hülfe des Nucleins ausübt (Gabbi), dessen hämolytische Eigenschaft allerdings experimentell nachgewiesen ist, mag offen gelassen werden. Uns interessiren hauptsächlich Gabbi's Schlussresultate, dass die Hämatolyse der Milz nach Thierarten schwankt, beim Meerschweinchen stark ausgebildet ist, beim Kaninchen kaum angedeutet, dass sie im Alter mehr hervortritt, während der Verdauung sich steigert, künstlich durch Toluylendiamin, Pyrodin, Nuclein und Pepton erhöht werden kann, dass sie bei abnehmender hämatopoëtischer Function in ihr Recht tritt, und dass sie endlich vicariirend vom Knochenmark (nach Hunter auch vom Capillarsystem des Gastrointestinaltractus) übernommen werden kann. Dann dürfen wir noch die Warnung Wicklein's beherzigen, dass man sich bei pathologischen Untersuchungen nicht durch die grosse quantitative Verschiedenheit im Pigmentgehalt normaler Milzen irreleiten lassen darf.

Das Pigment unserer Milz verhält sich ungefähr so, wie es Wicklein beschrieben. Dass die Malpighi'schen Körperchen davon frei sind, sieht man am Schnitt von blossem Auge, denn aus dem sonst gleichmässig blau gefärbten Schnitt leuchten die carminrothen, runden Körperchen scharf heraus. Dann fehlt auch Pigment in den Trabekeln. Dagegen liegen grosse Körner von 15—20 μ Grösse oft in Reihen seitlich denselben an, so dass ein körniger, blauer Saum den Trabekel umgibt. Die lymphoiden Zellen, die gerade an den Trabekeln dichter liegen, sind wieder pigmentfrei. Die grösste Masse des Pigments liegt in der Pulpa, und zwar nicht in den venösen Gefässen oder, wie man sie früher auffasste, intermediären Lacunen (W. Müller), sondern zwischen ihnen in dem feinen Reticulum der Maschenräume. Das Pigment tritt hier in zweierlei Gestalt auf, einmal körnig, und zwar sind die grössten Dimensionen 6 μ , die meisten Körnchen bleiben unter diesem Maass. Sie liegen zwischen den feinen Fäden und Bälkchen des Reticulum. Zweitens ist diffuse Blaufärbung da, die wohl nicht auf die Methode zu beziehen ist; denn einmal hat schon Wicklein seiner Anwendungsweise nachgerühmt, dass sie keine verwaschenen Resultate liefere, dann

aber müsste, wenn irgend wo, so in der Umgebung der die Trabekel flankirenden grössten Körner diffuse Färbung, also gerade der Trabekel eingetreten sein, was nicht stattfindet, mit Ausnahme einiger weniger Trabekel, die ich aber gerade um ihrer Ausnahmsstellung willen als diffus eisenhaltig ansehe. Quincke hat in seinen bekannten Arbeiten die Angabe gemacht, dass nicht nur das, was wir gemeinhin Hämosiderin nennen, die Eisenreaction gebe, sondern auch farblose Niederschläge, also wahrscheinlich Körnchen von Eisenalbuminat, die durch diese Reaction dann überhaupt erst deutlich sichtbar werden, ferner aber auch diffuse, hellgelbe Färbungen des Protoplasmas von Wander- und fixen Gewebszellen, die vielleicht eine gelöste Modification von Blutfarbstoff oder eine Auflösung von Farbstoffkörnchen enthalten mögen. Speciell für die Milz hat dann Wicklein über eine diffuse Eisenreaction berichtet, und bezieht sie auf eine farblose, entweder gelöste oder etwa gequollene Eisenverbindung, die vorzugsweise entlang den Blutbahnen Capillarhülsen, Lymphscheiden kleiner Arterien und Endothelzellen der Pulpavenen imprägnire oder infiltrire. Ich kann das nach meiner Beobachtung bestätigen und möchte dem nur mit Betonung die diffuse Reaction des intercapillären Reticulum der Pulpa hinzufügen. Wir werden mit solchen diffusen und farblosen Eisenverbindungen, die offenbar Eisen in nur lockerer Bindung enthalten, wie die Reaction anzeigt, fürderhin rechnen müssen, denn ich bin überzeugt, dass pseudomelanotische Färbung sehr oft auf dieser Basis entsteht. In den Pulpavenen ist nur hier und da ein blaues Körnchen zu finden, und wie mir scheint, meist in Zellen eingeschlossen.

Wie die Trabekel, so ist im Ganzen auch die Kapsel frei von Eisenpigment, abgesehen von einzelnen Flecken, wo es allerdings in reichlichen Mengen vorkommt. Auch ist in diesem Falle unter der Kapsel nicht mehr Pigment wie anderwärts, was ich deshalb erwähne, weil Thoma und Pansky¹⁾ dort noch Pigment gefunden haben nach Unterbindung der Milzvene, wenn es sonst in der ganzen Milz verschwunden war. Gestützt auf

¹⁾ Thoma und Pansky, Das Verschwinden der Milzpigmente nach Unterbindung der Milzvene und seine Regeneration nach Wiederherstellung des Blutumlaufes. Archiv für exp. Path. Bd. 31.

die Angabe Neumann's¹⁾), dass im Gegensatz zu Hämatoidin das Hämosiderin nur in innigem Contact mit lebenden Körperzellen sich bilde, nehmen die genannten Autoren an, dass unter der Kapsel deshalb noch Pigment gebildet werde, weil dort sauerstoffhaltiges Blut aus der Umgebung diffundire. Ein ähnliches Verhalten kann ich zwar nicht für die Milz, wohl aber für die Leber angeben, bin aber ausser Stande, es zu erklären. Ich halte aber dafür, dass die Thatsache an und für sich unsere Aufmerksamkeit verdient, denn wir werden die oberflächliche, nicht oder höchstens 1 mm in die Tiefe greifende cadaveröse Pseudomelanose der Leberkapsel, namentlich der Unterfläche, davon ableiten dürfen. Es ist in der Pigmentliteratur, die ich bei diesem Anlasse gründlich durchgesehen habe, nirgends darauf Bedacht genommen, als von Thoma und Pansky bei der experimentellen Stauungsmilz, wo indessen andere Verhältnisse in Betracht kommen. In den subcapsulären, nach der Oberfläche sich mehr und mehr abplattenden Leberzellen finden sich grosse Massen feiner Eisenkörnchen und daneben auch diffuses, eisenhaltiges Material. Ich habe ähnliche Verhältnisse in sehr vielen Lebern, auch sehr jugendlichen, sonst wenig eisenhaltigen, ange troffen und kann mir nicht recht denken, dass diese comprimirten äusseren Zellschichten mehr Pigment zu bilden im Stande seien, glaube vielmehr, dass durch die ungünstigen Kreislaufbedingungen, die hier herrschen, solche Stoffe weniger leicht ab geführt werden und daher liegen bleiben, möglicherweise auch, dass wegen des trägen Blutstromes und Stoffwechsels in dieser Region allein Pigment gebildet werde, z. B. in früherer Jugend.

Niere: Von der Niere ist zu berichten, dass sie das gewöhnliche Bild der Pyelonephritis bot. Die Entstehung ist klar und bedarf keiner Begründung. Die Heerde haben zweierlei Charakter, den der Nekrose und den der Eiterung, doch hat es mich gewundert, um wie viel die Nekrose die Eiterung überwiegt. Von dem zu Grunde gerichteten Nierengewebe kommt weitaus der grösste Theil auf Rechnung der Nekrose, mit Verlust jeglicher Färbung, aber ohne kleinzelige Infiltration, während

¹⁾ Neumann, Zur Kenntniss der patholog. Pigmente. Dieses Archiv. Bd. 111.

man im Allgemeinen doch die Vorstellung hegt, dass die pyelonephritischen Heerde wesentlich durch Eiterung zu Stande kämen. Das mag übrigens von der Wirkung der ursächlichen Bakterien abhängen, die bekanntlich bei Pyelonephritis verschiedener Art sein können. Vielleicht lohnte es, diese Frage einmal aufzuwerfen. Uebrigens ist durch die Arbeiten von Schnitzler und Savor¹⁾, M. Schmidt²⁾ hierin ein Anfang gemacht, und auch ich konnte hierzu einen ungewöhnlichen Beitrag liefern³⁾.

Mit Gram's und Weigert's Methoden werden lange Cylinder in Harnkanälchen nachgewiesen, die durchaus oder zum grössten Theil aus Mikrokokken, und zwar, wie es scheint, aus Staphylokokken, bestehen. In ihrer unmittelbaren Umgebung findet sich Eiterung. Mit Gram färbbare andere Organismen sind neben Kokken nicht vorhanden. Dagegen färben sich mit Thionin und anderen Anilinfarben Bacillen, kürzere Formen in Gruppen und Nestern, längere Fäden mit eingelagerten dunkelblauen Körnchen, auch übernekrotische Strecken ohne Eiterung verstreut. Sie haben mit den in Leber und Milz gefundenen manche Aehnlichkeit; von der Niere waren keine Culturen angelegt worden.

Bei Pyelonephritis sind bisher Colibacillus und Proteus von Schmidt und Aschoff, Savor und Anderen, Staphylococcus aureus von Netter und Savor, Streptococcus von Savor nachgewiesen, um die fraglichen Funde von Gonokokken (Neuendorff, Breitenstein) und die von Bacillus renalis bovis beim Rind (Bang, Enderlen, Höflich, J. Schmidt) ausser Acht zu lassen. In unserem Fall würde es sich also um eine Mischinfection von Staphylococcus (wahrscheinlich!) und einem Bacillus handeln, dessen Zugehörigkeit zu einer der bekannten Gruppen weiterhin noch zu besprechen sein wird. Die topographische Vertheilung der beiden spricht dafür, dass um die Ansiedelungen des pyogenen Coccus hauptsächlich Eiterung, um die des Bacillus wesentlich Nekrose erfolgt ist. In einigen Bakteriencylindern sind beiderlei Arten gemischt vorhanden.

Das Vorkommen eines ähnlichen Bacillus in der erkrankten

¹⁾ Fortschritte. Bd. VII.

²⁾ XI. Congress für innere Medicin. Leipzig 1892.

³⁾ Ernst, Ueber eine Nierenmykose u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 137.

Niere erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass ein solcher im Leben schon in den Körper eingedrungen sei, denn die Niere ist viel weniger zu postmortalen Bakterieninvasionen disponirt, als Leber und Milz, die ja so sehr dazu neigen, dass wir bei Deutungen von Bakterienfunden in diesen beiden Organen sehr auf der Hut sein müssen. Es erklärt sich das aus der Nachbarschaft und mannichfachen Verbindung mit den inneren Oberflächen des Intestinaltractus durch Gallenwege, Pfortader, Milzvene, während die Niere vom Gefäßsystem her weniger gefährdet und zudem von aussen her durch fibröse und Fettkapsel gegen einwandernde oder wuchernde Darmbakterien geschützt ist. Von Seiten des Ureters ist offenbar bei vorher bakterienfreien Nieren die Gefahr der portmortalen Einwanderung nicht eben gross.

Den Weg, den die Infection genommen, werden wir kaum mehr finden können. Anfangs neigte ich zu der Anschauung hin, die Castrationswunden mit den vereiternden Samensträngen möchten die Eingangspforten geboten haben. Als sich aber in der Niere ein so ähnlicher Mikroorganismus fand, hielt ich es doch für wahrscheinlicher, dass die Bacilleninfektion von hier aus ihren Ausgang genommen habe. Beweisen lässt sich das freilich nicht, denn in beiden Fällen hätten die Bacillen den Weg nach der Cava eingeschlagen, in einem Fall durch die Vena spermatica interna, im anderen durch die Vena renalis, dann vielleicht rückläufig in die Lebervene, oder durch rechtes Herz und kleinen Kreislauf in's linke Herz und Arteriensystem. Ich habe nun ganz besonders die Arterien der Leber und Milz durchmustert und darin allerdings Bacillen gefunden. Dass das wenige Exemplare in wenigen Arterien waren, wird bei der starken Contraction der letzteren nach dem Tode nicht Wunder nehmen. Immerhin sind es in einem Schnitt immer einige gewesen, bei denen ein solcher Nachweis glückte, und wenn man das kleine Caliber der interacinösen Arteriae hepaticae und der Centralarterien in den Malpighi'schen Körperchen bedenkt, so wird man doch immerhin auf einen recht beträchtlichen Import auf arteriellem Wege schliessen dürfen. Eine solch' umständliche Verbreitung spricht aber wohl für einen vitalen Vorgang.

Die Niere enthält auch Hämosiderin, oder vielleicht richtiger gesagt, Material, das die Eisenreaction giebt, und zwar in den

alleroberflächlichsten Schichten in Form von kleinen bis mittelgrossen, nie aber grossen Körnern, und hie und da diffuse Farbentöne, letztere, wie es scheint, unabhängig vom Sitz der Körner, also jedenfalls nicht gelöstes, diffundirtes Körnermaterial. Die Niere enthält ja im Allgemeinen zwar sehr früh (vom 1. Lebensjahr an in den Henle'schen Schleifen, nach Maas), aber sehr wenig Pigment, dessen hämatogene Herkunft weder mit den beiden Eisenreactionen, noch mittelst der Farbenveränderungen auf Schwefel- oder Salpetersäure zu beweisen ist (Maas). Um so wichtiger für die Frage der Pseudomelanose erscheint der Nachweis oberflächlicher subcapsularer eisenhaltiger Stoffe.

Der erste Abschnitt dieser Untersuchung hat bewiesen, dass die pseudomelanotischen Flecke in Milz und Leber an Stellen von Bakteriencolonien sitzen, also höchst wahrscheinlich von ihnen in irgend einer Weise abhängig oder geradezu erzeugt sind. Dann ist, wiederum in Uebereinstimmung mit der schwärzlichen Färbung, aber allgemeiner verbreitet als diese, die Gegenwart von Eisen in lockerer Bindung nachgewiesen, sei es als Hämosiderin, oder als farbloses Eisenalbuminat, und dies wiederum in körniger oder diffundirter Form. Als Vorbedingung für die, wie es scheint, seltene Form fleckiger Pseudomelanose der Milz wurde eine auffallend starke Hämosiderose der Milz gefunden. In demselben Verhältniss zu einander, nur in geringerem Grade waren Pseudomelanose und Hämosiderose der Leber. Ja, auch in einem Organ, wo Hämosiderose seltener zu sein scheint, der Niere, konnte pseudomelanotische Färbung durch den Nachweis locker gebundener, eisenhaltiger Stoffe erklärt werden. An den Orten schwärzlicher Färbung wurden also regelmässig 2 Dinge gefunden: Eisenhaltiges Material und Bakteriencolonien. Hat nun die alte, aber nie ganz zwingend bewiesene Annahme Recht, dass Pseudomelanose der Anwesenheit von Schwefeleisen zuzuschreiben sei, so musste man auf die Vermuthung kommen, dass die Bakterien den Schwefel in irgend eine wirksame Form, z. B. Schwefelwasserstoff, umschaffen und zur Geltung bringen. Daraus erwuchs die Aufgabe, sich die Bakterien auf dies Vermögen hin einmal genauer anzusehen, und ihr ist der zweite Abschnitt dieses Aufsatzes gewidmet.

Bakteriologisches.

Als allgemeine Eigenschaften des Bacillus sind vorauszuschicken: sein schnelles Wachsthum, seine energische Verflüssigung der Gelatine, seine Beweglichkeit, eine gewisse Variabilität der Länge und das negative Verhalten gegenüber der Gram'schen Methode.

Ein mit Bleizuckerlösung (Plumb. acetic.) getränkter feuchter Fliesspapierstreifen¹⁾ wird in eine mehrtägige, zum Theil verflüssigte Cultur des gewonnenen Bacillus hineingehängt, vom Wattebausch eingeklemmt, und bräunt sich am unteren Ende leicht im Verlauf eines halben Tages. Nach Fromme's²⁾ Vorgang werden Röhrchen zu etwa 10 cm Gelatine mit Eisenverbindung versetzt. Zu jedem Röhrchen werden je 6 Tropfen (also ungefähr 0,3 g = 3 pCt.) Eisensaccharat oder -Tartarat zugeträufelt und nachher werden die Röhrchen im Dampf sterilisiert. Das Tartarat giebt eine flockige, leichte wolkige, gleichmässig in der Gelatine vertheilte Trübung, die indessen den Impfstrich nicht verdeckt. Bei zunehmender Verflüssigung nach mehreren Tagen stellt sich eine rauchgraue Färbung der verflüssigten Schicht ein, in der Tiefe aber bleibt der Impfstich farblos. Nach weiteren Tagen schwärzt sich die Berührungszone zwischen flüssigem und festem mehr und mehr, so dass sie endlich nach 1—1½ Wochen undurchsichtig und tintenschwarz geworden ist. Wenn die verflüssigte Schicht 1½ cm hoch ist, so nimmt die tintenschwarze Zone davon 4—5 mm in Anspruch, geht dann nach oben natürlich nicht scharf linear abgeschnitten, aber doch ziemlich rasch in die schwach rauchgraue Zone über, und erst der oberflächliche Meniscus ist wieder durch einen schwärzlichen Ring von dunkler Farbe hervorgehoben, dessen Schwärze jedoch die Intensität der untersten tintenschwarzen Zone nicht erreicht. Schüttelt man die Zonen durch einander, so wird einfach der vorhandene schwarze Bodensatz aufgewirbelt und gleichmässiger vertheilt, daher verdünnt, dunkelrauchgrau, aber offenbar entstehen durch das Schütteln nicht neue schwarze Massen.

Etwas anders gestalten sich die Vorgänge bei gleich starken Zusätzen von Eisensaccharat. Der Niederschlag, der beim Kochen entsteht, bleibt beim Erstarren nur zum Theil in der Gelatine suspendirt und zwar nicht in Form feiner durchsichtiger Wölkchen, sondern kleiner Krümelchen und Flöckchen von rostbrauner Farbe, ein Theil aber setzt sich am Grund der Röhrchen zu einem rostbraunen Bodensatz. Diese Röhrchen zeigen auch nach der Impfung bei zunehmender Verflüssigung schwach rauch-

¹⁾ Trockenes Bleipapier ist weniger empfindlich (Stagnitta - Balistreri).

²⁾ Fromme, Dissertation. Marburg 1891.

graue Verfärbung der verflüssigten Schicht, die namentlich bei Vergleichung mit einem Röhrchen ohne Eisengehalt deutlich wird. Dass auch durch ganz geringe Eisenbeimengung die Schwefelreaction angedeutet wird, zeigt ein Röhrchen, das nur einen einzigen Tropfen Saccharat bekommen hat. Nur ist hier die graue Sedimentschicht so hell und so dünn, die graue Verflüssigungszone so wenig grau, dass die Unterschiede erst wahrgenommen werden können, wenn ein ganz eisenfreies Controlröhren zur Vergleichung herangezogen wird. Späterhin freilich schwärzt sich doch auch die Berührungszone dieses Röhrchens stärker, ja es entsteht, wie auch in den anderen Saccharatröhren eine tintenschwarze Farbenzone innerhalb der noch festen Gelatine, was bei Tartaratröhren weniger deutlich zum Ausdruck kommt. Vielleicht abhängig von der mehr krümeligen Natur der Saccharat-Suspension ist auch das schwarze Sediment an der Berührungsschicht von Festem und Flüssigem mehr krümelig. Als Zusätze zu Agar-Agar eignen sich die Eisenverbindungen, wie es scheint, nicht besonders. Die Niederschläge und Trübungen, die entstehen, haben denselben Charakter, wie die betreffenden in Gelatine, nur noch dicker und störender; Tartarat macht wolkige Trübung, Saccharat rostbraunen, krümeligen Bodensatz, Bleizucker milchweisse opake Trübung, ganz wie in Gelatine auch. Indessen wachsen Culturen auf den beiden erstgenannten Böden wohl, bringen auch auf Tartarat wenigstens in der Kuppe eine Schwärzung zu Wege, doch erst nach längerer Zeit¹⁾. Auf Bleizuckerböden aber, sei es Agar oder Gelatine, wollen sie nicht gedeihen. Oesenweise entnommene Proben des schwarzen Bodensatzes lassen auch bei Immersion schwarze Körner und Krümchen merkwürdigerweise nicht erkennen, es finden sich nur sternförmige und strahlige Krystallnadeln und Spiesschen, aber gerade diese färben sich mit Ferrocyanikalium und Salzsäure nicht blau, sondern blau werden dabei unregelmässige krümelige, dünne Niederschläge, zwischen denen wiederum die Bacillen ungefärbt bleiben.

Es ist hier der Ort, einer gelegentlichen Beobachtung zu gedenken, die möglicherweise für die Bakteriologie von einigem Interesse ist. Auf Agarböden mit Eisenzusätzen, namentlich beim Saccharat sprossen etwa vom zehnten Tage an frische, recht üppige Colonien auf dem alten inzwischen verwaschenen Bacillenrasen auf. Es sind ihrer wenige, in jedem einzelnen Fall leicht zu zählende, im ganzen Röhrchen immerhin einige Dutzend. Natürlich stellt sich zuerst der Verdacht auf eine Beimischung ein, lässt sich aber bald durch vergleichende Untersuchung beseitigen. Ob man von alten oder neuen Vegetationen auf frischen Nährboden abimpft,

¹⁾ Das erklärt sich nach Fromme dadurch, dass der Sauerstoff der Luft den Schwefelwasserstoff zerstört. Aus demselben Grunde hat Eisengelatine auch nicht in Schälchen angewandt werden können. Schwarzfärbung kam nur dann zu Stande, wenn darüber eine Schicht eisenfreien Agars gelegt war.

die angelegte Cultur wächst in der gleichen Weise. Zwischen alten Culturstreifen und neu aufblühenden Colonien sind auch an den einzelnen Bacillenexemplaren keine wesentlichen Unterschiede zu finden, nicht einmal solche, wie sie Involutionsformen und frischen jugendlichen Vegetationsformen entsprechen würden. In Proben beiderlei Herkunft werden homogen und gleichmässig sich färbende Bacillen gefunden. In einer Agarcultur, die 14 Tage bei Brutschranktemperatur gehalten und etwas weniger üppig gewachsen war, sind allerdings die einzelnen Exemplare recht ungleich, ganz kurze Formen und längere Fäden, die kurzen mit stärker lichtbrechenden polaren Körnern, die Fuchsin begieriger aufnehmen und etwa wie Buchner's Polkörper aussehen. Mit warmem Methylenblau lassen sich keine eigentlichen sporogenen Körper aufdecken, dagegen färben sich ganze Exemplare sehr viel stärker als die Mehrzahl. Die älteren Partien dieser Eisencultur enthalten etwas längere Stäbchen als die neuen Colonien, doch nicht geradezu ausgesprochene Fäden.

Die auf gewöhnlichem Agar bei Zimmertemperatur gewachsenen Bacillen sind kurz und homogen, bei Brütttemperatur kurz, aber ungleichmässig. Dieses von einem bestimmten Zeitpunkt an zu beobachtende Aufspriessen neuer Colonien auf dem Boden der alten Cultur ist der sichtbare Ausdruck einer neuen Generation und man möchte fast von einem Generationswechsel reden, wenn der Ausdruck nicht schon anderweitig vergeben wäre, nehmlich für den alternirenden Wechsel verschieden fructificirender Generationen. Auch entspricht die alte Cultur einerseits, die neue Colonie andererseits nicht dem, was man bei Bakterien Generationen nennt, sondern einer Vielheit, einer Reihe, einer Periode mehrerer Generationen. Aber als den Ausdruck einer solchen Periodicität des Wachsthums, einer Aenderung im Wachsthumstempo, eines Wiederauflebens der Wachsthumsenergie dürfen wir die eigenthümliche Erscheinung ausslassen. Mir schwebt vor, dass ich einer ähnlichen Bemerkung schon irgendwo begegnet sei, doch ist mir die Stelle nicht gegenwärtig. Jedenfalls wird jeder Bakteriologe Aehnliches schon gesehen haben. Ob-schon in bakteriologischen Mittheilungen bisher wenig davon die Rede war, bin ich weniger mit dem Wunsche darauf eingegangen, etwas Neues zu bringen, als in der Meinung, dass diese Erscheinung ganz besonders typisch auf meinen Eisenböden ausgeprägt war, und dass sie vielleicht verdiente, näher untersucht zu werden. Der Boden dazu ist vielfach bearbeitet und vorbereitet. M. Müller¹⁾ fand rasche Abnahme der Vermehrungsintensität, Verlängerung der Generationsdauer nach 24 Stunden schon. Entwicklungshemmung und Abschwächung einzelner Individuen gingen parallel. Gotschlich und Weigang²⁾ bewiesen ein ganz rapides

¹⁾ Zeitschr. für Hygiene und Infect.-Krankh. Bd. XX, auch: Gotschlich in Flügge's Mikroorganismen. I.

²⁾ Zeitschr. für Hygiene und Infect.-Krankh. Bd. XX (nach Gotschlich in Flügge's Mikroorg.).

Absterben nach dem Maximum der Entwicklung in der 20. Stunde nach der Aussaat. Nach 2 Tagen waren nur noch 7,43 pCt., nach 3 Tagen 0,8 pCt. der in der 20ständigen Cultur vorhandenen lebenden Individuen übrig geblieben. Zimmertemperatur verlangsamte das Absterben, Eis-temperatur erhielt geradezu die Individuenzahl. Das Verhalten meiner Culturen mag wohl auch zum grossen Theil auf Aenderungen der Temperatur bezogen werden. Mehrere Tage lang der Bruttemperatur ausgesetzt, standen sie nachher wieder einige Tage während der Untersuchungen auf dem Arbeitsplatz. Dazu kommt die Möglichkeit, dass durch grosse Massen abgestorbener Bakterienleiber wieder disponibles, assimilirbares Material geschaffen wird, nachdem die Erschöpfung des eigentlichen und ursprünglichen Nährbodens dem Wachsthum ein vorläufiges Ziel gesetzt hat, in unserem Beispiel möglicher Weise durch sich oxydirendes Eisen, das nach Fromme der Entwicklung der Bakterien schadet. An ähnlichen Erfahrungen fehlt es nicht. Ich erkläre mir so die Spätlinge, die mitten auf fast eingetrockneten Bakterienrasen auf Kartoffelscheiben sich nach 8—14 Tagen noch einstellen. Es sind directe Widersprüche gegen die Erschöpfungshypothese, die sich bekanntlich schon manche Einschränkung hat gefallen lassen müssen. Vielleicht komme ich wieder auf die Frage eingehender zurück. Diesmal mag es bei der Andeutung bleiben.

Bald nach diesen vorläufigen Untersuchungen lernte ich auf den Rath meines pharmakologischen Collegen Gottlieb eine Eisenverbindung kennen, die Eiweiss nicht fällt, in Gelatine weder wolkige, flockige, noch krümlige Trübung, verursacht, und die ich daher für meine Zwecke vorzüglich brauchen konnte. Es war dies weinsaures Eisenoxydnatron. Dieser Zusatz hat sich so gut bewährt, dass ich in der Folgezeit die anderen Eisenverbindungen gänzlich fallen liess. Ich setzte von einer 1 procentigen wässrigen Lösung¹⁾ tropfenweise zur Gelatine so viel zu, dass etwa Madeira-farbe entstand und konnte die Röhrchen im Dampf sterilisiren, ohne eine Fällung befürchten zu müssen. Die Reaction fiel in Form einer tintenschwarzen Färbung äusserst prompt aus und war nicht wie in den älteren Röhrchen nur an die Flocken und Krümel gebunden, sondern entstand gleichmässig, am stärksten an der Berührungsfläche von Flüssigem und Festem.

Zur weiteren Charakteristik des Organismus wurden folgende Versuche gemacht.

Eine Stich- und eine Mischcultur in hoher Schicht Glycerin-Traubenzucker-Agars sind schon in 4 Stunden sichtlich gewachsen, in der Mischcultur werden überall, sowohl oberflächlich, als in der Tiefe des Röhrchens Colonien sichtbar, diejenigen der Oberfläche messen schon fast 1 mm im Durchmesser. Am nächsten Tag ist die Agarmasse zerrissen und zerklüftet durch Gasbildung, stärker in der Mischcultur als im Stich. Auf

¹⁾ Die genaue Vorschrift ist: Ferrum tartaricum oxydatum (Merck) 0,5 g in 50 ccm Wasser gelöst, mit Na₂CO₃ alkalisch gemacht.

Traubenzuckeragar findet demnach Gährung statt, es ist ein sehr rapides und energisches Wachsthum und ausserdem die Möglichkeit anaëroben Gedeihens (facultative Anaërobie) bewiesen.

Aus späterhin noch zu erwähnenden Gründen wurden schräg gelegte Agarflächen mit Blut bestrichen, etwas über $\frac{1}{2}$ Stunde von 80° an abwärts bis etwa 50° möglichst keimfrei gemacht und nun geimpft. Es kam zu einer schmutzig grauen Farbe, die sich aber nicht wesentlich von ungeimpften mit Blut beschickten Röhrchen unterschied.

Milch mit dem Organismus direct geimpft, gerinnt verhältnissmässig langsam. An den ersten Tagen unverändert, ist sie erst bei der Besichtigung am sechsten Tage geronnen, deutlich in zwei Schichten gesondert, eine dicke, undurchsichtige untere, und eine durchscheinende molkenähnliche obere. Dass die Veränderung wirklich durch die eingebrachten Bakillen hervorgebracht ist, beweist ein ungeimpftes und eben auch unverändertes Controlröhren.

Eine Stichcultur in Agar, dem eine Spur indigschwefelsauren Natrons bis zu ganz schwacher Blaufärbung zugesetzt war, zeigt einen Tag nach der Impfung, im Brutschrank gehalten, die oberflächlichen Schichten entfärbt, in der Tiefe Gasblasenbildung ohne Entfärbung, starkes Wachsthum an der Oberfläche, zwei Tage nachher stärkere Entfärbung in den oberen Zonen, am dritten Tage vollständige Entfärbung mit Ausnahme eines Restes leicht blauer Färbung in der Kuppe, die aber bis zum nächsten (vierten) Tage auch noch schwindet.

Eine Agarmischcultur von dunkelblauer Farbe durch stärkeren Zusatz von indigschwefelsaurem Natron lässt am Tage nach der Impfung weder Gasblasen, noch Entfärbung erkennen. Vom zweiten Tage an beginnt sich der Grund zu entfärbten, mit Ausnahme der alleruntersten Kuppe des Röhrchens, steht also in eigenthümlichem Widerspruch gegenüber dem schwach blauen Röhrchen mit seiner oberflächlichen Entfärbung. Am dritten Tage sind die Colonien an der Oberfläche üppig gewachsen. Die oberste Schicht ist tiefblau geblieben, dann nach unten geht die Farbe durch roth in weiss, bezw. die Naturfarbe des Agars über, in der Kuppe bleibt noch eine Andeutung an Blau. Am vierten Tage völlige Entfärbung mit Ausnahme eines ganz feinen blauen Rändchens an der Oberfläche und einer rothen oberen Zone.

Agar mit Milch gleichmässig gemischt und inficirt, bleibt lange unverändert. Erst am 3. Tag (den Impftag nicht gerechnet) treten Gasblasen auf, die aber mehr schaumig zusammenfliessen, als die Agarmassen sprengen und zerklüften.

Gerade so wie indigschwefelsaures Natron zeigt bekanntlich nach Spina¹⁾ auch Methylenblau das Reductionsvermögen der Bakterien an. In einem mit Methylenblau versetzten Agarröhren wuchs in der dünnen, beim Mischen wandständig hängen gebliebenen Agarschicht schon

¹⁾ Centralbl. für Bakteriologie. II.

nach 3—4 Stunden eine Colonie bis zu 1 mm Durchmesser aus. Am nächsten Tag ist die Masse völlig entfärbt und scheinbar von dicht stehenden Colonien in der Tiefe, Mitte und Oberfläche gleichmäßig durchwachsen. Der oberflächliche Bakterienrasen ist fast ganz farblos. Nur die beiden oberen Drittel des Röhrchens, wo durch Rollen und Wiegen beim Mischen blaue Agarmasse in dünner Lage hängen geblieben, sind noch blau. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigt es sich, dass die meisten von blossem Auge wahrnehmbaren Punkte nicht Colonien, sondern rosettenförmige Krystalldrusen sind, weiss in auffallendem Licht. Die grösseren Drusen haben hellblaue Farbe. Die Bakteriencolonien sind viel kleiner und zahlreicher, von blossem Auge nicht zu sehen. Bis zum 3. Tage ist der letzte Rest von Methylenblau verschwunden, auch der oberflächliche Rasen ist farblos, nur die Röhrenwand über dem Agarcylinder bleibt intensiv blau, obgleich auch dort dichtstehende Colonien gewachsen sind. Offenbar wirkt hier der Sauerstoff der Luft dem Reductionsprozess entgegen, während er der Oberfläche des Agarcylinders, wie es scheint, nicht genügend beikommen kann, um die Reduction zu verhüten.

Wiederholte Versuche mit Traubenzucker-Glycerin-Zusätzen zu Agar bestätigen die gemachten Erfahrungen. In einer Stichcultur in diesem Material entstehen am Tage nachher Gasblasen bis in die Kuppe hinunter, von oben nach unten an Grösse und Zahl abnehmend. Das Wachsthum im Stich ist gleichmäßig in der ganzen Länge. Am zweiten Tage stellen sich auch Querspalten ein, die die einzelnen Agartrommeln auseinander sprengen.

In einer Mischcultur in derselben Masse ist allerdings die Gasbildung heftiger. Schon am 1. Tage ist der Agarcylinder durch horizontale Risse in vollständig getrennte Trommeln gespalten, was bei der Stichcultur um einen Tag später eintrat. Auch hier sind die Colonien in allen Schichten gleichmäßig gewachsen. Bis zum 3. Tag sind die beiden, Stich- und Mischcultur, hinsichtlich der Gasbildung fast gleich geworden.

Geringer, aber doch auch möglich ist die Gasbildung in gewöhnlichem Agar ohne Zusätze. In einer Mischcultur mit überaus reichlichen Colonien zählt man am 1. Tage etwa ein Dutzend Gasblasen, sie bleiben auch in der Folgezeit spärlich. Hier ist die Abhängigkeit derselben von der Menge der Colonien sehr durchsichtig, denn in einer spärlich besäten Cultur war trotz langer Beobachtung keine Gasentwicklung geschen worden.

Gelatine, mit indigschwefelsaurem Natron versetzt, beginnt erst am 5. Tag sich allmählich, und zwar von der Oberfläche her, zu entfärbten, dagegen ist die Verflüssigung hintan gehalten, denn ein paralleles Gelatineröhrchen ohne Zusatz ist oberflächlich verflüssigt.

Beweglichkeit und Geisseln.

24 Stunden alte Agarculturen sind sehr lebhaft beweglich. Im hängenden Wassertropfen dauert die Beweglichkeit über 24 Stunden an und

es wird dabei eine enorme Vermehrung der Bacillen festgestellt, ein Beweis für die geringen Ansprüche, die dieselben an Nährmaterial stellen; und wohl auch für die Möglichkeit ihrer grossen Verbreitung. In Fleischbrüche dauerte die Bewegung der kurzen Formen $1\frac{1}{2}$ Monate, während die Fäden bewegungslos dalagten. Doch soll damit nicht gesagt sein, dass die beweglichen Formen $1\frac{1}{2}$ Monate alt waren, es werden wohl jugendliche Formen gewesen sein. Eben so wenig soll mit den angegebenen Zahlen ein Höchstmaass ausgedrückt sein. Möglicherweise dauert die Bewegung viel länger. Diese Angaben wurden nur wegen ihres bemerkenswerthen Gegensatzes zu Agarculturen und ihrer Beweglichkeit gemacht.

Seine Beweglichkeit verdankt der Bacillus sehr langen, welligen Geisseln, von denen nun allerdings sehr viele abgefallen sind, so dass es sehr schwer zu entscheiden ist, ob neben den meist polständigen noch seitenständige vorhanden sind. Von den abgefallenen legen sich sehr viele den Bacillenkörpern seitlich an und sind im Stande, eine seitliche Insertion vorzutäuschen. Jedoch gelingt es, bei langer, 20ständiger Färbung an manchen Bacillen ganze Büschel von Geisseln, auch mit seitlicher Insertion überzeugend nachzuweisen.

In 3 tägigen Bouillonculturen, die bei Brüttemperatur gehalten waren, sind im ungefärbten Präparat viele Scheinfäden ohne jede Bewegung zu sehen, die dann durch Farbe als Bacillenketten dargestellt werden. Daneben finden sich immer kleine bewegliche Formen, in denen warme Loeffler'sche Lösung feine, scharfe, dunkelblaue Pünktchen, zu mehreren unregelmässig vertheilt in einem Bacillenkörper oder auch einzeln in einem helleren Hofe liegend, aufdeckt. Diese zu den „sporogenen Körnern“ gehörigen Pünktchen sind auch durch Zusatz kalter Loeffler'scher Lösung zu lebenden Bacillen zur Darstellung zu bringen. Eiförmige, hellere, glänzendere Gebilde, in denen etwas excentrisch blaue Kugelchen sitzen, werden gesehen, aber keine deutlichen und sicheren Sporen. Der Nachweis längerer Scheinfäden in Culturen ist bemerkenswerth mit Rücksicht auf die in Leber und Milz des Originalfalles gefundenen Formen.

Der Schwerpunkt des 2. Abschnittes liegt neben dem Bestreben, den gefundenen Bacillus möglichst vielseitig zu charakterisiren, in dem Nachweis seiner starken Schwefelwasserstoffproduction. Nicht, dass das etwa eine grosse Seltenheit wäre. Im Gegentheil. Stagnitta-Balistreri¹⁾ hat eine Liste von 20 Mikroorganismen aufgestellt, bei denen er ein solches Vermögen herausfand und Petri und Maassen²⁾ konnten neben

¹⁾ Stagnitta-Balistreri, Verbreitung der Schwefelwasserstoffbindung unter den Bakterien. Archiv für Hygiene. Bd. 16.

²⁾ Petri und Maassen, Beiträge zur Biologie der krankheitserregenden Bakterien, insbesondere über die Bildung von Schwefelwasserstoff durch

dem Bacillus des Schweinerothlaufs, mit dem sie sich hauptsächlich abgaben, noch 36 Arten, sämmtlich pathogene, nennen, denen diese Fähigkeit zukam. Wenn die Theorie der secundären Schwefelwasserstoffbildung Recht hätte, der zu Folge nasenreiner Wasserstoff durch Reduction von Sulfaten Schwefelwasserstoff producire, dann müssten alle H-bildenden Bakterien, namentlich unter O-Abschluss auch Schwefelwasserstoff bilden können. Diese Theorie ist nun freilich durch Rubner's¹⁾ Arbeiten widerlegt, die bewiesen haben, dass in Organextracten, die von Sulfaten befreit waren, eben so rasch und intensiv Schwefelwasserstoff gebildet werde, wie bei Gegenwart von Sulfaten. Sie waren also zur Schwefelwasserstoffbildung nicht nöthig gewesen, sondern das Material hiezu hatten organische Schwefelverbindungen geliefert. Es bleibt aber die oben erwähnte stattliche Reihe von Arten als Schwefelwasserstoffproducenten bestehen. Aus diesem Grunde glaube ich nun durchaus nicht, dass es einen specifischen Bacillus der Pseudomelanose gebe oder dass der von mir hier beschriebene Organismus verdiente, unter diesem Namen etwa seinen Einzug in die Systematik und die bakteriologischen Sammlungen zu halten, wiewohl man ihn vorläufig meinetwegen zur gegenseitigen Verständigung so bezeichnen mag.

Wenn nun die Frage aufgeworfen wird, ob denn auch irgend eine Bürgschaft dafür bestehe, dass der Organismus unserer Pseudomelanose ein solches Vermögen nicht nur auf Gelatine und Bouillon²⁾, sondern in menschlichen Organen ausübe, so ist die Antwort in den angeführten Arbeiten gegeben. So zu sagen alle wässrigen Organextracte sind schwefelhaltig und

dieselben, unter vornehmlicher Berücksichtigung des Schweinerothlaufs. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte. VIII. 1893. — Ueber die Bildung von Schwefelwasserstoff durch die krankheitserregenden Bakterien unter besonderer Berücksichtigung des Schweinerothlaufs. Veröffentlichungen des kaiserl. Gesundheitsamtes. 1892. No. 7.

¹⁾ Rubner, Ueber den Modus der Schwefelwasserstoffbildung bei Bakterien. Archiv für Hygiene. Bd. 16. — Die Wanderungen des Schwefels im Stoffwechsel der Bakterien. Ebendaselbst.

²⁾ Der S-Gehalt der Fleischwasserpeptongelatine (0,7 g im Liter) ist 10 mal so gross wie der der Fleischbrühe (0,07 g im Liter) (Stagnitta-Balistreri).

zwar in folgender Reihenfolge, vom gehaltreichsten angefangen: Fleisch, Thymus, Niere, Lunge, Milz, Leber, Pankreas. Gerade aus diesen Extrakten hat Stagnitta-Balistreri durch Cl_2Ba die Sulfate entfernt und darin dann Bakterien, wie z. B. Proteus, doch noch Schwefelwasserstoff produciren sehen. Die physiologische Chemie kennt in Leber und Niere als schwefelhaltige organische Verbindungen Cystin und Taurin, die dagegen der Milz allerdings abgehen. Was in diesem Organ als Schwefelquelle wirkt, ist nicht sicher bekannt. Doch wenn das Blutserum reichlich Schwefel enthält, so wird man in einem so blutreichen Organ wie die Milz nicht lange nach dieser Quelle zu suchen brauchen.

Theoretisch steht auch die Möglichkeit offen, dass in den lebenden Organen diese Umsetzung vor sich geht, sobald die Bedingungen der Vermehrung der Bakterien günstig sind. Dass der Vorgang vom Sauerstoff-Abschluss nicht abhängig ist, wie man früher glaubte, und womit die Theorie der secundären Schwefelwasserstoffsbildung durch nascirenden Wasserstoff noch rechnete, hat Rubner mit seinen Schülern gezeigt. Deswegen kann er aber doch gerade so gut unter anaeroben Bedingungen ausgelöst werden und ist auch im lebenden Körper ohne freien Sauerstoff denkbar. Ferner ist die Fähigkeit des gefundenen Bacillus, im lebenden Körper zu wachsen, durch sein Wachsthum bei Bruttemperatur und seine facultative Anaerobie bekräftigt und endlich hat uns die ganze Vertheilung der Bacillen im Körper zur Annahme eines vitalen Vorgangs vermocht.

Endlich darf der Grad der Schwefelwasserstoffsbildung unseres Bacillus nicht unterschätzt werden. Mit Hülfe der von Holschewnikoff zuerst auf bakteriologische Zwecke angewandten Probe mit Bleizuckerpapier konnte Stagnitta-Balistreri verschiedene Stufen und Grade der Reaction bestimmen. Die Grenze der Empfindlichkeit war bei 0,01 mg H_2S . 0,03 machte schwachbraune, 0,3 bräunliche, 3,0 schwarze, 6,0 glänzend schwarze Färbung des Papiers. Danach darf man wohl sagen, dass die Reactionen unserer Culturen einen hohen Grad der Schwefelwasserstoffsbildung anzeigen. Auch die Schnelligkeit der Reaction steht in keiner Weise hinter Proteus zurück, der bei Bruttemperatur schon nach 12 Stunden Bräunung, bei ge-

wöhnlicher Temperatur in 24 Stunden starke Reaction veranlasste.

Der erste Abschnitt galt der anatomischen Untersuchung des Falles mit Berücksichtigung ähnlicher Erscheinungen bei anderen Fällen, das zweite Capitel war der morphologischen und biologischen Erforschung des gefundenen Mikroorganismus gewidmet, es bleibt noch die Besprechung des Thierversuchs. In ähnlicher Bahn hatte sich der Gedankengang der Untersuchung bewegt. War die örtliche Uebereinstimmung der schwarzen Flecke mit Bakterien-Colonien erwiesen, war in den betroffenen Organen Eisen in lockerer Bindung und reichlicher Menge vorhanden, sogar so, dass darin das Ungewöhnliche des Falles eine Erklärung fand, bewährte sich der gefundene Organismus auch in der Cultur als ein schneller und ausgiebiger Schwefelwasserstoffbildner, so wuchs die Wahrscheinlichkeit, dass beim Zusammentreffen von Eisen und Schwefelwasserstoff Schwefeleisen gebildet werde, und auch diese ungewöhnliche Form von Pseudomelanose verursache, wie es ja auch nach landläufiger Auffassung Ursache der cadaverösen Pseudomelanose sein soll. Darum erwuchs die Aufgabe, auf dem Weg des Thierexperiments eine Nachahmung des Vorgangs zu versuchen, und diesem Zwecke dient der folgende dritte Abschnitt.

Thierversuche.

Von einer etwa eine Woche alten Bouilloneultur wird 2 jungen Kaninchen je ungefähr 1 ccm in die Ohrrandvene eingespritzt. Am nächsten Morgen sind beide todt und schon kalt; Abends zuvor hatten sie bis nach 8 Uhr noch gelebt. Das zuerst seirte ist das schwächere von den beiden, auch um einen Wurf jünger, als das andere. Fäulnisserscheinungen fehlen durchaus. Namentlich der Dünndarm zeigt die frisch hellrothe Injection lebender Därme, nur der Dickdarm ist leicht rauchgrau, wie immer beim Kaninchen. Um so auffälliger ist das Verhalten beider Nieren. Sie sind rundum schwärzlich schiefergrau, wie doch gerade die Nieren der Kaninchen auch bei nicht frühzeitig vorgenommenen Sectionen nie zu sein pflegen. Der Gegensatz zwischen dem frischen, blassrothen Ileopsoas, den Bauchmuskeln und dem Zwerchfell einerseits und den darauf liegenden schwarzen Nieren ist höchst auffällig. Das ist aber der Hauptbefund der Section. Schon die Milz tritt dagegen zurück, wenn auch an ihr schwärz-

lich-graue Färbungen am vorderen Pol und unteren Rande vorkommen. Erst in 3. Linie kommt die Leber mit oberflächlichen, sehr geringfügigen, rauchgrauen Färbungen an der Unterfläche, während auf dem Durchschnitt, etwa um die Gefässe, schwärzliche Flecke fehlen. Die Harnblase ist sehr stark gefüllt. Im Harn etwas Eiweiss. Bei Zusatz eines Tropfens essigsaurer Bleies tritt keine Schwarzfärbung ein. An Gehirn und Augen (Albino) keine schwärzlichen Färbungen. Im Blut der rechten Herz Kammer spärlich anzutreffen, sind die Bacillen einzeln und zu zweit sehr zahlreich im Knochenmark zu finden. Auf Ausstrichpräparaten sind sie in jedem Gesichtsfeld zu 4–6 Exemplaren vertreten, färben sich gut mit Fuchsins und dergleichen, ihre Enden sind leicht verschmälert und abgerundet, im Innern wechseln hellere Lücken mit stärker gefärbten Scheidewänden. Die zur Einspritzung verwendete Cultur hatte so voll entwickelte Formen nicht aufzuweisen, enthielt vielmehr kleine unansehnliche Bacillen, die an beiden Polen sich stärker färbten, in der Mitte eine helle Lücke liessen und dadurch an Vertreter der Gruppe der Septicaemia haemorrhagica erinnerten. Die Abweichung der Bacillen im Thierkörper von denen der Cultur betrifft weniger die Dicke als die Länge, die im Knochenmark etwa das 2-, 4-, 6–8fache jener misst. Da wir indessen diese langen Formen auch im menschlichen Ursprungsmaterial gefunden haben und die Cultur die Vermittelung zwischen menschlichem und thierischem Organismus übernommen hatte, werden wir die Ungleichheiten als Ausdruck einer gewissen Variabilität der Form unter dem Einfluss äusserer Lebensbedingungen auffassen müssen. Am meisten erinnern an die Formen der Cultur spärliche vereinzelte und gepaarte kurze Bacillen, die in der Harnblase zu finden sind. Die Blase wurde unterbunden, sammt dem Inhalte einige Minuten in Alkohol gelegt, der Inhalt dann in einem Röhrchen aufgefangen. In Blut und Harn sind die Bacillen etwas schwerer färbar als sonst.

Beim anderen Thier (etwas stärkerer Albino) sind die Nieren leicht rauchgrau, weniger intensiv als beim ersten. Dagegen erscheint das Knochenmark auf Querschnitten durch das Femur und die Rippen ein wenig grauer als beim anderen Thiere, wo ein solches Verhalten zwar bemerk't worden, aber nicht besonders aufgefallen war. Auch hier sind im Blute eher spärliche Bacillen. Der Harn ist arm an Bacillen, etwas reicher an Eiweiss als der andere, auch an Menge etwas reichlicher.

Die Oberfläche der Niere des ersten Kaninchens reagirt auf Eisen und zwar verhältnissmässig tiefer hinein als in der Menschen Niere. Diffuse blaue Töne reichen bis zu den ersten Glomerulis, die bekanntlich erst in gewisser Entfernung von der Oberfläche liegen. Ist nun die Reaction auch bloss diffus, so ist es doch im Ganzen ziemlich viel, so dass der Nierschnitt von einem deutlichen blauen Rand umsäumt erscheint. Es ist bemerkenswerth, dass im Vergleich zu dieser Niere die des zweiten stärkeren Kaninchens ärmer an Eisen ist. Der blaue Rand ist schmäler und heller, auch nicht ununterbrochen wie jener, sondern voller Lücken. Es liegt nahe

und ist wohl auch berechtigt, die Abstufung in der pseudomelanotischen Färbung in Parallelle zu bringen mit dem nachweislichen Unterschied im Eisengehalt. Mit Anilinfarben (z. B. Methylenblau) gefärbt, erinnern die Nieren zunächst an jene Zustände von Mikrokokken-Embolien und Zoogloea-injectionen in den Glomerularschlingen bei septischen und pyämischen Affectionen. Einzelne Schlingen im Glomerulus sind prall voll Organismen, was ganz den Eindruck einer künstlichen Injection hervorruft. Nur sind es Bacillen statt der Kokken und sie versagen gegenüber Weigert's und Gram's Methoden. An dünn auslaufenden Stellen sind an ihnen feine, intensiv blauschwarze Körnchen wahrzunehmen. Ich betone den Befund sogenannter sporogener Körner in den Organen von Mensch und Thier, deshalb hier zu wiederholten Malen, weil meinen früheren Auseinandersetzungen entgegengehalten wurde, dass jene Körner zu den Degenerationszeichen zu rechnen, etwa ähnlich der Plasmolyse aufzufassen seien. Nun sehen wir zwar in käsigen Produkten Degenerationsformen der Tuberkelbacillen, inmitten von Abscessen, sogar miliaren, degenerirende pyogene Kokken, die sich nicht mehr nach Gram, wohl aber noch mit einfachen Anilinfarben färben und schliesslich auch diese ablehnen. Doch das sind Umstände, wobei die Organismen nicht mehr im Contact mit lebenden Geweben, sondern inmitten regressiv metamorphosirter Zellen liegen und offenbar denselben nekrotisirenden Einflüssen unterworfen sind wie sie, vielleicht den eigenen, selbst producirten Stoffen. Abgesehen aber von solchen besonderen Vorkommnissen sehen wir da, wo Organismen mit lebendem Gewebe ohne Phagocytose in Berührung sind, gewöhnlich keine Zeichen von Involution und Degeneration an ihnen. Die schönsten Vegetationsformen des Milzbrandbacillus finden wir im Blut der Versuchsthiere, selbst dann, wenn die benutzte Cultur kaum einen wohlgeformten Bacillus barg. Ähnliches könnte man für Tuberkelbacillen, die Gruppe der Septicaemia haemorrhagica und unzählige andere beibringen. Wenn ich also die sporogenen Körner unter Bedingungen nachweise, unter denen sich erfahrungsgemäss die frischesten, lebenskräftigsten Formen entwickeln, so weise ich damit auf die Unwahrscheinlichkeit hin, dass jene Körner Ausdruck einer Degeneration seien. Den Einwand, es könnten die körnigen Exemplare in der Kaninchenniere solche der Cultur sein, die sich erhalten hätten, entkräfte ich damit, dass dafür zu viele in diesem Zustande getroffen werden, und die wurstförmigen compacten Massen in den Glomerulis gewiss nicht von der Injection herstammen, sondern erst durch rapide Vermehrung der Bakterien an Ort und Stelle entstanden sein können. Das ist doch auch die Auffassung bei der menschlichen Sepsis und ein Zeugniß dafür haben wir in den ampullären Erweiterungen der betroffenen Capillaren. Dann aber erinnere ich ferner daran, dass die Bacillen der menschlichen Leber und Milz die Körner auch enthielten, und nicht nur die der Niere, wo nekrotische Prozesse Platz gegriffen hatten.

Neben den Glomerularschlingen sind intertubuläre Capillaren sowohl in den Labyrinthen, als in den Markstrahlen und Markkegeln betroffen.

Bis in die oberflächlichsten Schichten der Niere sind Bacillen in die Capillaren vorgedrungen.

Ausser den Bacillen-Embolien in den Gefässschlingen der Glomeruli findet sich ein Zustand, den man etwa Capillarthrombose nennen könnte. Nach der Fibrinmethode gefärbt, sehen die meisten Glomeruli wie mit blauer Masse injiziert aus, nur dass bei stärkerer Vergrösserung die fibrinösen Ausgüsse sich noch weiterhin in feine Fäden und Netzchen auflösen lassen. Aehnliche Zustände hat Justi¹⁾ beim Menschen beschrieben. Meist sind es Fadenbündel, worin die Fäden parallel laufen oder gedreht wie in einem Seil, an einigen Querschnitten bekommt man den Eindruck, als hielten sich die Fäden namentlich an die Wand, bildeten also einen röhrenförmigen Ausguss. Das Bild nimmt sich deshalb so sonderbar und überraschend aus, weil sich der Vorgang lediglich auf die Glomeruli beschränkt und fast ganz ohne Cylinderbildung in den Harnkanälchen vor sich geht, offenbar in Folge der Acuität des Verlaufes. Mit schwacher Lupenvergrösserung kann man an einem sauber differenzierten Schnitt aus dem rothen Gewebe die blauen Glomeruli scharf herausstechen sehen. Man sollte denken, dass solche Veränderungen zur vollständigen Anurie führen müssten, denn mindestens $\frac{2}{3}$ der Glomeruli, gröb geschätzt, sind in diesem Zustand; und doch war ja bei beiden Thieren die Blase geradezu gefüllt. Ich will es hier bei diesem Hinweis bewenden lassen, um nicht zu weit vom Thema abzukommen, doch werde ich möglicher Weise den Fragen, die sich an solche Prozesse knüpfen, noch einmal näher treten.

Ziemlich weit geht die Aehnlichkeit der Leberbefunde bei Mensch und Versuchsthier. Die Bacillencolonien werden hauptsächlich innerhalb des Acinus getroffen, sehr oft in der intermediären Zone, doch gelegentlich auch näher dem Centrum oder der Peripherie. In der Umgebung einiger findet sich auch Kernschwund, Kernzerfall und mangelhafte Färbung in ähnlicher Weise wie bei der menschlichen Leber, nur nicht so scharf concentrisch. Daneben finden sich kleine Bacillengruppen in den Lebervenen, spärlicher in Pfortaderästen, dagegen habe ich beim Versuchsthier keine in Arterien gefunden. Man wird aber diese Abwesenheit nur behutsam zu dem Schluss verwenden dürfen, dass sie nicht auf arteriellem Wege in die Leber gekommen seien, denn bei der starken Contraction und daher stammenden Blutleere der Arterien kann in der Agone ihr Inhalt nach den Capillaren entleert sein. Ich will auch nicht durchaus für Import auf rückläufigem venösem Wege eintreten, obwohl das gerade für die Leber bei einer intravenösen Injection und der bekannten Neigung dieses Organes zu solchen Vorgängen für mich das Wahrscheinlichste ist.

In der Milz liegen die Heerde am Rand der Malpighi'schen Körperchen oder öfter in der Pulpa, die einzelnen Bacillen 4—6 μ lang, je mit ungefähr 5 scharf dunkelblau gefärbten Körnchen, kürzere mit 3, längere

¹⁾ Justi, Beitrag zur Kenntniss der hyalinen Capillarthrombose in Lunge und Niere. Inaug.-Diss. Marburg 1894.

mit 7 und mehr Pünktchen. Irgend welche zerstörende Einflüsse der Bacillen auf die Zellen sind nicht deutlich wahrzunehmen. Neben Colonien sind in den venösen Räumen der Pulpa recht viele einzelne Bacillen zerstreut anzutreffen.

Im Blute beider Herzkammern sind auf Schnitten Bacillen zu finden, meist ganz kurze Formen, $2-3 \mu$ lang mit 3 Pünktchen. Zwischen rechter und linker Kammer ist kein wesentlicher Unterschied der Menge. Dem Endocard angelehnt, namentlich in den Buchten zwischen den Trabekeln finden sich auch Häufchen, meist auch aus kurzen Exemplaren. Die Capillaren des Herzmuskels enthalten cylindrische und wurstförmige Ausgüsse dieser Bacillen, ohne dass man in ihrer Umgebung Spuren einer zerstörenden Wirkung nachzuweisen vermöchte.

Im Knochenmark sind die Colonien spärlicher, die einzelnen aber doch recht gross. Auffallend sind hier viele zerfallene Formen, möglicher Weise alte abgestorbene Exemplare aus der Cultur, was gerade im Knochenmark nicht ausgeschlossen ist, vielleicht aber auch Wirkung der die Bacillen schädigenden Einflüsse dieses Gewebes. Von den degenerativen Wirkungen der Bacillen auf das Gewebe soll später noch die Rede sein.

In der Lunge fallen vor Allem grössere und zahlreiche Bacillenhaufen in den Aesten der Pulmonalarterie auf und zwar sind schon bei schwacher Vergrösserung solche fast in allen, auch kleineren Aestchen zu finden. Daneben sind kleinere Gruppen und vereinzelte Bacillen auch in Capillaren.

Die Befunde beim zweiten Kaninchen lehnen sich eng an die des ersten an und können deshalb mit wenig Worten abgethan werden. Ganz übergehen möchte ich sie deshalb nicht, weil durch die Wiederholung das Zufällige, das dem einzelnen Fall anhaftet, aufgehoben wird und als ein Nothwendiges erscheint. Der Verschiedenheit der Nieren in Gehalt an eisenhaltigem Material, ist schon gedacht. Die Bacillenpfröpfe in den Glomerulis sind vielleicht beim zweiten Thiere nicht so zahlreich wie beim ersten, dafür aber die Fibrinausgüsse eher reichlicher und dichter. In der Nebenniere selbst habe ich sie nicht gefunden, dagegen in den Gefässen der unmittelbaren Umgebung und in einer Drüse im Nierenhilus. Die Befunde in beiden Herzhöhlen, im Herzmuskel, in der Milz, der Lunge, dem Knochenmark sind den schon beschriebenen der anderen Thiere ähnlich. Hämosiderin ist sehr wenig im Herzen, im Knochenmark, und in der Milz, grössere Körner an den Gefässen des Pankreas, um Arteria und Vena lienalis herum.

Es ist hier noch das Ergebniss der Culturen dieser ersten beiden Versuche nachzuholen. Aus Blut wächst auf Agar eine vollständig zusammenhängende Stricheultur, sehr feucht und unscharf begrenzt, wie zerfliessend und farblos, schleimig grauweiss. Aus Peritonäalinhalt entstehen einzelne, schliesslich confluirende, Anfangs getrennte, flache zerfliessende, unscharfe Colonien, etwa 30 im Ganzen. Aus dem Harn des ersten Thieres (mit den schwärzeren Nieren) ein aus einzelnen Colonien zusammengesetzter Strich,

der den anderen Culturen immer ähnlicher wird. Aus dem Harn und dem Peritonälinhalt des zweiten Thieres wächst nichts.

Die ersten Versuche haben die Ansicht bestätigt, dass zwischen pseudomelanotischen Färbungen einerseits, Bacillen und eisenhaltigem Material andererseits ein Zusammenhang besteht. Es war auch die Nachahmung solcher Färbungen im Thierkörper geglückt. Unerwartet und ungewöhnlich war uns die Localisation, die Beschränkung solcher Färbungen auf die Nieren. Aber dadurch, dass beide Nieren sich eisenhaltig erwiesen, und zwar im Grad direct proportional der Pseudomelanose, wurde das Auffallende dieser Erscheinung einigermaassen befriedigend erklärt. Jedenfalls forderte dieses Ergebniss zu weiteren Versuchen auf, über deren positiven und negativen Ausfall ich noch in Kürze berichten will.

Einem grossen grauen Kaninchen wurde 1 ccm milchiger Emulsion einer 24stündigen Agarcultur in destillirtem Wasser in die Ohrvene eingespritzt. Am nächsten Morgen ist es tot. Hämorrhagien am Blinddarm, und untersten Dünndarm (in Mucosa und Serosa), Gasblasen in den Mesenterialvenen, in der Vena spermatica interna, in der V. cava inferior. Keine Schwarzfärbung mit Ausnahme grauer, fleckiger Zeichnung am Blinddarm, und diffuser rauchgrauer Farbe der Milz. Stark schwarzblaue Farbe und Ausdehnung der rechten Herzkammer und des Vorhofes. Gasblasen im ausfliessenden Blut. Leber rauchgrau, fleckig, wie cadaverös verändert. Um alle Venen etwas Diffusion von Blutfarbstoff, daher unscharfe Umrisse derselben, sonst keine Fäulnisserscheinungen. Blutungen in der Thymus.

Auf ihre Reinheit controlirte Culturen wachsen aus dem Blut des rechten Herzens, der Vena axillaris, V. cava inferior, der Mesenterialvenen, aus Harn und Peritonäalfüssigkeit.

Der Versuch bestätigt die pathogene Wirkung des Organismus, seine Neigung, im Körper septisch-hämorrhagische Zustände hervorzurufen und die Möglichkeit der Gasbildung im Blut. Auf diesen Versuch habe ich mich unter anderen Argumenten berufen bei Besprechung der Wahrscheinlichkeit, dass sich gelegentlich einmal Pseudomelanose mit Schaumbildung combiniren können. Doch muss es gesagt sein, dass diese Gasblasenbildung in Venen durchaus nicht regelmässig sich einstellte, dass sie z. B. in einem Parallelversuch des letzterwähnten ausblieb, wobei zugleich festgestellt wurde, dass der Grund nicht etwa im längeren Liegenbleiben nach dem Tode gesucht werden kann.

Einem Meerschweinchen wurden in die Bauchhöhle 0,5 ccm 3 tägiger, bei Bruttemperatur gehaltener Bouilloncultur eingespritzt. Am nächsten Morgen wird es todt gefunden. Serös-fibrinöses Exsudat, leichte fibrinöse Verklebung der Därme. Fibrinschleier über Milz und Leber. Einzelne punktförmige Blutungen in Darmwand, Netz und Mesenterium. Hyperämische Nebennieren. Im hängenden Tropfen des Peritonäalexuds kurze Stäbchen, aber doch etwas länger als in Agarcultur, jedoch keine langen fadenförmigen wie in der Bouilloncultur. Nur einzelne Stäbchen in geringem Grade beweglich, lange nicht so rührig wie die Bacillen der Agar-cultur. An der Oberfläche des Tropfens stellten sich Bacillen parallel zu Gruppen zusammen. Im gefärbten Präparat des Exsudats finden sich doch auch unter mittelgrossen längere, aber ausnehmend blasse und schlecht gefärbte Fäden (vielleicht aus der Bouilloncultur stammende, nicht neu gewachsene).

Ein anderes Meerschweinchen bekommt eine Mischung von 0,5 ccm 9 tägiger Bouilloncultur mit einigen Tropfen Kaninchenblut intraperitoneal. Am Morgen des nächsten Tages ist es todt. Keine pseudomelanotische Färbung. Viscides, fadenziehendes Exsudat über Leber, Milz und Netz, fibrinöses zwischen den Därmen. Im hängenden Tropfen viel Leukocyten mit Körnchen, schwarz oder hell aufleuchtend je nach ihrer Einstellung. Spärliche, langsam bewegliche, das Gesichtsfeld durchquerende Bacillen, öfters zu zweien. Ziemlich viele Bacillen liegen intracellulär, was namentlich das gefärbte Deckglaspräparat bestätigt, und zwar sind es zum Theil Formen, wie sie der benutzten Bouilloncultur entsprechen, zum Theil aber auch längere Stäbchen, oft innerhalb der Zellen geknickt. Sie färben sich homogen und weichen darin von denen der Cultur ab. Letztere bestanden in Ketten an einander gereiht kurzer Stäbchen [oval, mit exzentrischen oder polaren gelblichen Klümpchen mit dunkelblauen (Loeffler's Methylen-blau) Pünktchen darin], daneben wie hohle, nur in den Umrissen, gefärbte Fäden („Schatten“).

An dem Thier fiel noch auf, dass der Uterus mit seinen Hörnern sehr stark hyperämisch und dunkelviolett war. Sechs weiche, zerfliessende Klumpen (Placenten) lagen im unteren Uterinabschnitt, abgelöst, frei, diffus mit Blutfarbstoff imbibirt. Bauchwand und Musculatur ödematos. Die Inginaldrüsen vergrössert, dunkelgrauroth.

Zn den allgemeinen Erscheinungen einer septicämischen Krankheitsform beim Kaninchen kommen beim Meerschweinchen bei intraperitonealer Infection Bauchfellentzündungen von hämorragischem Charakter und mit fibrinösem Exsudat hinzu. Ob in der Verminderung der Beweglichkeit der Bacillen in Körpersäften gegenüber der Cultur etwas Gesetzmässiges liegt, wage ich nicht zu entscheiden. Das sind gelegentliche Wahrnehmungen, die abseits von unserem Wege liegen.

Zur Vervollständigung wurden auch andere Thiergattungen herbeigezogen. Eine weisse Maus bekam 0,25 ccm Bouilloncultur unter die Rückenhaut und ein Frosch dieselbe Menge in den Lymphsack des Rückens. Die weisse Maus ist Tags darauf todt. Ihre Milz ist vielleicht etwas gross. Doch finden sich sonst keine auffallenden Merkmale. Im Blut sind Stäbchen, doch nicht in sehr grosser Menge, meist von mittlerer Grösse, daneben einzelne längere Fäden, wie sie in der Cultur nicht vorkamen. Im Körper sind die Bacillen in eigenthümlicher Weise vertheilt, hauptsächlich im Bindegewebe, z. B. im intermusculären der Bauchmuskeln und des Zwerchfells, dann in den Bindegewebekapseln der Niere und Nebenniere, rings um das Ganglion coeliacum, überall da, wo meist auch viel Mastzellen vorhanden sind, von denen sie natürlich jedes Mal sorgfältig unterschieden wurden, ferner an den septenartigen Fortsätzen der Pleura in die Lunge hinein. Die betreffenden parenchymatösen Organe selbst werden bacillenfrei befunden. Der Grund dieses sonderbaren Verhaltens ist mir nicht recht ersichtlich. Vielleicht sind von der subcutanen Infectionsstelle aus die Lymphwege vor den Blutgefäßen zur Weiterverbreitung bevorzugt worden.

Der Frosch wird am zweiten Tag todt im Glas gefunden, in natürlicher Stellung und mit offenen Augen wie lebend. Obgleich gerade da in den Lymphsack injicirt worden war, bot sich doch eine Bacillenfüllung des ganzen Capillarsystems dar. Es sind Herz, Lungen, Leber, Milz, Nieren, Hoden, Knochen, Extremitätenmuskeln, Zunge, Knochenmark und Haut untersucht worden und überall fanden sich die Capillaren mit Bacillen vollgepropft; oft waren sie ampullär erweitert durch kuglige varicöse Anschwellungen der Colonien, die als Zeichen intravasculärer Vermehrung der Bacillen an Ort und Stelle aufgefasst werden. Es ist wohl nicht zufällig, dass wie beim Warmblüter die Leber, Milz und das Knochenmark am stärksten befallen sind, so stark, dass man von blossem Auge die Heerde wahrnimmt, im Knochenmark z. B. geradezu als einen dunkelblauen Klecks. In allen drei Organen traten die Bacillen namentlich in Form grosser runder, kugliger Ballen auf, die sich zu grösseren Conglomeraten aneinander legen, sich auch wohl einmal mit verzweigten Figuren combiniren, die Gefäßbahnen entsprechen. In den Nieren sind die intertubulären und glomerulären, in den Nebennieren die Capillaren zwischen Glomerulis und Fascikeln gefüllt. Sehr wenig Bacillen sind in Haut und Hoden. Letzteres stimmt mit dem Kaninchensbefund überein. Der Röhrenknochen ist ziemlich frei, dagegen nicht das Periost, dessen Gefässe voll sind. In der Haut sind es etwas grössere subcutane Gefässe, dann auch oberflächliche feine Capillaren, die die Hautdrüsen umspinnen.

Die Versuche sprachen jedenfalls für eine starke Virulenz des Bacillus für die verschiedensten Thierarten, wobei er in der Maus mehr durch seine toxischen Stoffe, als durch Vermehrung schädlich zu wirken scheint.

Einige weitere Versuche wurden in der Absicht unternommen, womöglich künstlich hämatogenes Pigment im Körper an verschiedenen Stellen zu

erzeugen, auf dessen Basis dann der später eingimpfte Bacillus durch Schwefelwasserstoffproduction vielleicht pseudomelanetische Färbung zu Stande brächte. So wurde einem kleinen grauen Kaninchen in die Bauchhöhle und in eine Tasche der rechten Schenkelbeuge je ein Blutgerinnsel geschoben, das aus dem Blut eines anderen Thieres gewonnen war. Etwas über 3 Wochen später (genau 25 Tage) wird das Thier durch Einspritzung von Bouillonecultur in die Bauchhöhle und unter die Haut der Schenkelbeuge infizirt. Die Cultur war etwas über 3 Wochen alt. Das Thier stirbt auffallend spät, erst 3 Wochen (20 Tage) nach der Impfung. Sehr starke Abmagerung, käsig Knollen an der Injectionsstelle in den Bauchdecken und subperitonäal. Zahlreiche Verwachsungen mit Leber und Därmen. Grauschwarze fleckige Färbung der Milz, namentlich an den Rändern, ferner geringe Graufärbung der Nieren, links stärker als rechts, dann an der Unterfläche der Leber, fleckig auch an der Oberfläche. Dickdarm ganz schwarz, schwärzer als sonst bei nicht ganz frischen Kaninchenleichen. Adhäsionen auch schwarz. Rechter Herzventrikel schwärzlich, Knochenmark in beiden Femora nicht dunkler. Lunge fleckig, mit weisslichen Herden, aus denen ein milchiger Saft fliesst (Bronchopneumonie). Links von der Wirbelsäule käsig Knoten an den Rippen in die Pleurahöhle vorspringend.

Der Hämosideringehalt der Milz ist sehr gross, so dass die Schnitte fast sofort beim Eintauchen in die Reactionsmischung intensiv blau werden. Das Pigment sitzt nicht in den Malpighi'schen Körperchen, sondern an den Trabekeln, namentlich reichlich an ihren Insertionen an der Kapsel, so dass das meiste Pigment in den Winkeln zwischen Kapsel und Trabekeln liegt. Manche Trabekel sind in ihrem ganzen Verlauf durch die Milz hindurch von Pigment völlig flankirt. Weitaus das meiste, was Eisenreaction giebt, ist wohl auch Pigment und ohne Reaction als gelbe Körper sichtbar; doch erhält man bei Vergleichungen den Eindruck, dass mehr Material blau wird als vorher gelb war, dass also auch ungefärbte Eisenalbuminate vorhanden seien. Ein sicheres Urtheil ist deswegen schwer zu gewinnen, weil natürlich die blauen Körner mehr in's Auge fallen und damit leicht als grössere Masse imponiren. In Leber und Niere ist überaus wenig, was auf Eisen reagirt, so wenig, dass in diesem Falle ein gewisser Widerspruch zwischen Eisengehalt und grauer Färbung bestehen bleibt. Von gewissem Interesse war es, dass die Glomeruli der Niere weder embolische Bakterienpröpfe, noch auch die Erscheinungen der Capillarthrombose, der Fibrinverstopfung darboten. Es darf daraus geschlossen werden, dass jene Veränderungen Folgezustände der directen intravasculären Injection der Bacillenculturen sein mochten, da sie bei intraperitonäaler Infection ausblieben. Dagegen enthält die Niere Cylinder, die auf Weigert's Fibrinmethode reagiren, wenn auch nicht gerade sehr viele.

Bacillen werden weder in der Niere, noch Milz und Leber gefunden, wohin sie ja gerade vom Peritonäum aus leicht hätten gelangen können. Unter diesen Umständen könnten leicht Zweifel an der Lebensfähigkeit der

Bacillen auftauchen. Da diese aber, wie bei jedem Versuch, durch gleichzeitig angelegte Controlculturen erwiesen ist, wird der Befund sich nur durch die Annahme herabgesetzter Virulenz erklären lassen. Für diese Auffassung spricht der späte Tod des Thieres, 3 Wochen nach der Infection, und von diesem Gesichtspunkt aus gewinnt auch die Bronchopneumonie an Interesse. Es ist des milchigen Saftes, der sich auspressen liess, gedacht worden. Es ist 'dies Zellenmaterial aus den Alveolen und den Alveolarröhren. Der Ausdruck von Fett kann die weisse Farbe nicht sein, zwar färben sich viele Körnchen in den Exsudatzellen der Alveolen mit Osmiumsäure schwarz, doch färben sich die weissen Flecke der Schnitte nicht als Ganzes schwarz. Nach Formalinbehandlung bleibt den Stücken und den Schnitten noch lange eine milchweisse fleckige Zeichnung, die mit Hämatoxylin, Alauncarmin, und auch Thionin eine ungemein intensive Färbung annimmt. Histologisch ist diese Pneumonie durch starke Abschilferung von Alveolarepithel gekennzeichnet. Große, runde, blasige, hydropische Zellen erfüllen die Alveolen und sind an manchen Stellen von Chromatinkörnchen und Splitterchen angefüllt. Die stark gefärbten Flecke und Kleckse bestehen aus einem dichten Filz von Leukocyten, Zelltrümmern und Mikroorganismen, unter denen ein langer, schlanker, dünner, kerzengerader Bacillus, der auch längere steife Ketten bildet, weitaus vorwiegt. Dieselben Bacillen werden vereinzelt auch auf dem Epithel grösserer Bronchien gefunden. Sie haben mit unserem cultivirten keine andere Aehnlichkeit, als dass sie sich auch nicht nach Gram und Weigert färben. Die filzartigen Füllungen betreffen indessen namentlich kleinere Bronchien, und die Alveolarröhren, ja, es wäre die Erkrankung in diesem Fall am kürzesten und treffendsten bezeichnet mit bacillärer Bronchiolitis und Desquamationspneumonie. Noch eines zeichnet diese Pneumonie aus; das ist die Häufigkeit der Bildung von Riesen- und vielkernigen Zellen, die frei im Alveolaresudat liegen, und über deren Entstehung ich ein sicheres Urtheil nicht habe gewinnen können. Sie sehen so einheitlich aus, dass ich Confluenz ausschliessen möchte und eher glaube, dass sie durch fortgesetzte Kerntheilungen entstanden seien. Ferner sind zahlreiche Zellen mit eosinophilen Granulationen in dem Alveolaresudat zwischen desquamirten Zellen eingelagert. Bekanntlich ist das Kaninchenblut reich daran, und es ist hier gute Gelegenheit gegeben, die beiden Zellgattungen des Exsudats, abgeschilferte und ausgewanderte, auseinander zu halten. Ich fasse die Pneumonie als die Todesursache auf, und glaube das mit der grossen Verbreitung des Prozesses über die Lungen begründen zu können, jedoch halte ich sie für secundär und für eine Folge der Kachexie, die das Thier durch das Ueberstehen der ersten Infection befiel. Sie gehört also in das Gebiet der secundären Aspirationspneumonien, und diese Anschabung möchte ich mit der morphologischen völligen Eigenart der die Bronchioli füllenden Bakterien rechtfertigen. Ich habe hier dieser mehr zufälligen Dinge, obgleich sie nicht ganz zur Sache gehören, gedacht, weil es mir bei diesen ziemlich klaren und durchsichtigen Verhältnissen von Interesse schien, eine

den menschlichen Vorkommnissen recht analoge secundäre Infection der Lungen unter dem Bilde der Desquamativpneumonie und Bronchiolitis beim Versuchsthier festgestellt zu haben.

Die eigentliche Frage, die an den Versuch gestellt worden, war aber die gewesen, ob auf dem Boden hämatogenen Pigmentes in Folge künstlich gesetzter Blutansammlungen eine Bacillen-infection Schwarzfärbung zu verursachen vermöchte. Das war in einem gewissen Grade geschehen, denn das Peritonäum parietale und die Stränge der adhäsiven Peritonitis waren grau und schwarz gefärbt, nicht dagegen die Reste des Gerinnsels in der Schenkelbeuge und das macht mich in der Deutung des Versuches etwas stutzig. Wegen der Nähe des Darmes und der Möglichkeit postmortaler Diffusion von Schwefelwasserstoff ist die Schwarzfärbung nicht zwingend auf Bakterienwirkung zu schieben und das ist der Grund, warum ich mich nach anderen Versuchsanordnungen umgesehen habe. Der erste Theil ist wohl weniger zu beanstanden, denn er fußt auf den allbekannten Ergebnissen von Langhans¹⁾), der an subcutan eingepflanzten Blutgerinnseln am 2.—3. (oft erst am 4.—6.) Tag blutkörperchenhaltige Zellen, einige Tage später das erste körnige Pigment, am Ende der 3. Woche Spindelzellen mit Pigment gefüllt fand. Cordua²⁾ hatte nach Einbringen von flüssigem Blut in die Bauchhöhle am 10.—18. Tag neben rhombischem Hämatoidin Pigmentkörnchenzellen gesehen. Freilich war in Langhans' Versuchen das Pigment nach 3—4 Wochen verschwunden und resorbirt. — Darin liegt eine grosse Schwierigkeit, den rechten Zeitpunkt zu treffen, da die Zeit des Verschwindens hämatogener Pigmente sicher beträchtlichen Schwankungen ausgesetzt ist, sehen wir doch beim Menschen öfters Pigment von älterem Datum.

Bei einem grossen schwarzen Kaninchen wird am rechten Auge eine Irisblutung mit Erguss in die vordere Kammer erzeugt. Am 6. Tag ist das Extravasat noch immer deutlich im untersten Theil der vorderen Kammer zu sehen, und beim Umdrehen des Kopfes ist es beweglich. Nun wurde mit stumpf abgeschrägter Canüle etwas Bouilloncultur in die vordere Kammer eingespritzt. Beim Nachlassen des Druckes wird etwas Kammer-

¹⁾ Langhans, Beobachtungen über Resorption der Extravasate und Pigmentbildung in denselben Dieses Archiv. Bd. 49.

²⁾ Cordua, a. a. O.

inhalt aspirirt und dadurch das Extravasat im ganzen vorderen Kammerraum vertheilt und davon auch etwas aspirirt. Das wird in Hollundermarkplättchen frisch und in Formalin fixirt untersucht. Weder mit Ferrocyanikalium noch mit Schwefelammonium gelingt es Eisen nachzuweisen. Die Bacillen vermehren und verlängern sich beträchtlich bis zum nächsten Tag, während die rothen Blutkörperchen unverändert liegen bleiben. Beim Versuch, am 3. Tage aus dem rechten Auge, in dem sich vom 2. Tage an ein weisses eitriges Exsudat entwickelt hatte, das von der Infectionssstelle ausstrahlte, eine Probe für die Untersuchung zu entnehmen, platzt beim Fixiren des Bulbus die dünne Cornea und so entleert sich blutige Flüssigkeit. Am 6. Tag war links ebenfalls eine Irisblutung erzeugt, und die vordere Kammer am 10. Tag inficirt worden. Demselben Thier wird etwa $\frac{1}{2}$ ccm Bouilloncultur in die untere Epiphyse des rechten Femur langsam eingespritzt, nachdem mit dem Drillbohrer ein dünner Kanal bis zum Knochenmark gebohrt worden war. Noch zu Lebzeiten des Thieres konnte ein abnormer Blutbefund erhoben werden. In Hollundermarkplättchen aufgefangen und so schnell als möglich untersucht, stellten sich Blutplättchen in ganz ausserordentlicher Anzahl ein. An rothen Blutkörperchen konnten alle jene Zerfallserscheinungen und Abschnürungsvorgänge, die neuerdings namentlich durch Arnold in ihrer Bedeutung gewürdigt worden sind, auf's Genaueste verfolgt werden. Diesem Verhalten entsprach das Deckglaspräparat, das nur wenige erhaltene rothe Blutkörperchen, sondern fast mehr Schatten enthielt, daneben massenhaft Blutplättchen, mit Methylenblau schwach gefärbt, weisse Blutkörperchen mit intensiv blauen Körnern, sehr viele eosinophile Granulationen, keine Bakterien im Blut. Die Gerinnungsfähigkeit des Blutes schien mir beschleunigt und gesteigert.

Nachdem Tags zuvor noch das linke Femur in gleicher Weise wie das rechte inficirt worden war, wurde das Thier am 11. Tag mit Chloroform gefödetet. Es fanden sich osteomyelitische Heerde und starke eitrige Infiltrationen um die unteren Femurenden, jedoch keinerlei Schwarzfärbung.

Im Knochenmark beider Femora fanden sich dieselben Veränderungen ungefähr, die bei Staphylococcusinfektionen Marwedel¹⁾ unlängst von hier aus beschrieben hat: ein Impfgebiet, das der Nekrose verfällt, Verlust der eosinophilen Granulation in diesem Bereich und Schwund der Riesenzellen, ungeheurer Reichthum des übrigen Markes an eosinophilen Zellen, zahlreiche eosinophile auch in Riesenzellen eingeschlossen. Es ist ziemlich viel Pigment da, meist in Zellen eingeschlossen, aber sehr wenig, das auf Eisen reagirt, so wenig, dass man im Gegensatz zu anderen Fällen von blossem Auge keine Blaufärbung eintreten sieht. Verhältnismässig am meisten eisenhaltiges Pigment findet sich in der Grenzzone zwischen nekrotisch hämorrhagischem und gesundem Gewebe. Ersteres ist peripherisch im Mark auf einer Seite gelegen, so dass es scheint, das Infectionsmaterial

¹⁾ G. Marwedel, Die morpholog. Veränderungen der Knochenmarkszellen bei der eitrigen Entzündung. Ziegler's Beiträge. Bd. XXII.

habe sich dem Knochen entlang verbreitet. In manchen Zellen —, es sind das meist längliche und spindlige Formen — kommt positiv und negativ reagirendes Pigment in ein und derselben Zelle vor. Ich darf auch für diesen Fall bemerken, dass ich nach anfänglich negativen Resultaten die spärlichen positiven erst der Anwendung der Wicklein'schen Modification der Eisenreaction verdanke. Im Auge findet sich eisenhaltiges Pigment an der Insertion des Ciliarkörpers, in der Sklera in der Nähe des Schlemm'schen Kanals, und in einzelnen wenigen Zellen im Bluterguss zwischen Iris und Linse. In der vorderen Kammer liegt ein zellreiches Exsudat.

Der Versuch war unternommen worden in der Hoffnung, es möchte der directen Impfung des Knochenmarks, das sich in früheren Versuchen eisenpigmenthaltig gezeigt hatte, gelingen, eine Schwarzfärbung zu Stande zu bringen. Sie war aber nicht eingetreten und der Misserfolg konnte in dem geringen Inhalt an Eisenpigment eine Erklärung finden. Am Auge die Versuche vorzunehmen, empfahl sich nicht, da im Gegensatz zu anderen Versuchen, bei denen diese Anordnung gute Dienste geleistet hatte, es bei der bacillären Infection zur Infiltration und Erweichung der Cornea und zur Perforation kam, und sich dadurch eine beliebige Entnahme von Proben von selbst verbot.

Einen abweichenden, chronischen und vielleicht gerade darum sehr merkwürdigen Verlauf nahm die Infection bei einem mittelgrossen Thier, dem zusammen mit Frosch und Maus von einer 4tägigen Bouilloncultur 1 ccm in die Ohrrandvene eingespritzt worden war. Im hängenden Tropfen hatte sich grosse Beweglichkeit gezeigt und am Infectionstag gab die Cultur mit Bleizuckerpapier schon in einer Stunde schwache Reaction, in 24 Stunden intensive Schwarzfärbung. Das Thier starb nicht und bekam am 6. und 8. Tag nach der ersten Infection noch je eine Spritze voll desselben Infectionsmateriale. Nur locale Prozesse hatten sich am zuerst infizirten Ohr als Eiterungen eingestellt. Das hatte dann offenbar zu secundären Infectionen geführt, denn es fanden sich andere, höchst feine und dünne, dem Schweinerothlaufbacillus ähnliche Organismen in grösseren Gruppen im Knochenmark. 18 Tage nach der ersten, 10 Tage nach der dritten Impfung stirbt das Thier. Verschiedene Gelenke sind eitrig entzündet, das Knochenmark ist nicht nur grau, sondern geradezu schwarz, in den Femora ganz, in der Tibia an beiden Enden der Diaphyse und in der Epiphyse, nicht dagegen in der Mitte der Diaphyse. Auch das Knochenmark der oberen Extremitäten ist von schwarzer Farbe. Daneben findet sich noch eine Infiltration des oberen Theils der oberen linken Lungenlappen. Vor Allem war ich natürlich auf den Eisengehalt des Knochenmarks gespannt. Wenn irgendwo, so musste er gerade hier beträchtlich sein, wenn sich die Vermuthung, dass auf der Basis von Hämosiderin Pseudomelanose entstände, bewahrheiten sollte. Das traf dann auch genau ein, nicht nur im Allgemeinen, sondern im Besonderen dadurch, dass bei fleckiger Schwarzfärbung den schwärzeren Flecken ein höherer, den diffusen rauchgrauen Partien oder helleren Flecken ein niedrigerer Eisengehalt genau entsprach, worauf

beim Einlegen der Stücke und ihrer genauen Bezeichnung von vornherein Acht gegeben wurde. Im Verlauf dieser Versuche bin ich auf grosse Unterschiede des Pigment-, namentlich des Eisenpigmentgehaltes im Knochenmark verschiedener Thiere je nach Alter, Grösse und Ernährungszustand gestossen. Dasselbe hat Wicklein für die Milz betont, und im Knochenmark ist es wohl auch öfter schon gesehen worden. Vor Allem hat Cesaris-Demel bei seinen Untersuchungen über experimentellen Marasmus und dessen Unterschiede von gewöhnlichen Hungerzuständen Pigmentvermehrung angetroffen, und ich möchte glauben, dass Angesichts des chronischen Verlaufs und der mehr toxicischen Wirkung bei diesem Versuch der Pigmentreichthum des Knochenmarks auch ein marantischer im Sinne Cesaris-Demel's gewesen sein möchte, denn gerade als Folge der Behandlung mit Bakterienkulturfiltraten hatte er ja jene Zustände eintreten sehen. Nicht nur bei verschiedenen Tbieren ist der Pigmentgehalt verschieden, sondern im Mark verschiedener Knochen, ja sogar an verschiedenen Stellen innerhalb desselben Knochens. So war eine besonders schwarze Stelle auf's Korn genommen worden und diese Stelle mit derselben scharfen Umgrenzung reagierte, kaum eingetaucht in die Mischung, äusserst prompt auf Eisen. Es hat mich denn auch diese Erfahrung besonders in meiner Vermuthung bestärkt.

Ueberdies ist das Knochenmark in hohem Grade verändert. Nucleäre Degeneration, sogenannte Kernwandsprossung, und an den Riesenzenlen eine Art Zerklüftung in kuglige, verschwommene Gebilde, ferner Schwund der eosinophilen Zellen, theilweise auch bloss Verlust der Färbbarkeit mit Eosin, Einzelheiten der Störung der histologischen Struktur, auf die ich möglicherweise in anderem Zusammenhange weiter zurückkomme und daher hier nicht näher einzugeben brauche. Nur so viel ist sicher, dass sie sich wieder von anderen experimentell hervorgerufenen Knochenmarkveränderungen bakterieller¹⁾ und toxicischer Art, die eben hier untersucht werden, unterscheiden.

Im Anhang an diese Beobachtungen habe ich noch eine Reihe cadaveröser Pseudomelanosen untersucht, wie sie der Zufall vor Augen führte. Bei einem 67jährigen Manne sah ich schwarze Stippchen des parietalen Peritonäum, die aussahen, wie wenn eine Schreibfeder ausgespritzt hätte. Ich umschnitt sie so, dass mir der Ort der Kleckse nicht entgehen konnte und fand unter dem Epithel des Peritonäum, oder, da dasselbe meist nicht mehr gut erhalten war, in den oberflächlichsten Lagen fast immer ein Häufchen vermehrter rundlicher und spindelförmiger oder doch länglicher Zellen um dünnwandige weite Gefässe gelagert. In einem Theil dieser Zellen, namentlich den

¹⁾ vergl. Marwedel, a. a. O.

längeren, liegen scharf auf Eisen reagirende Pigmentkörner. Einigemale, aber selten, sah ich wohl auch Körner ohne wesentliche Zellvermehrung, obschon etwas zahlreicher die Zellen mir immer vorkamen. In das fast unmittelbar darunter liegende Fettgewebe sah ich die Körnchen sich eigentlich nie verlieren. Bei demselben Manne war der Darm schwärzlich gefärbt. Er hatte übrigens tuberculöse Geschwüre, von denen ein weit oben gelegenes eine stärkere Blutung veranlasst hatte. An verschiedenen Stellen fand ich ziemlich grosse Schollen, aber auch feinere Körner an der Darmoberfläche, die sich als eisenhaltig erwiesen. Ueber ihre genauere Lage kann ich nichts Bestimmtes aussagen, da ja die feineren histologischen Verhältnisse der Oberfläche an unseren von Leichen gewonnenen Därmen leider immer verwischt sind. Es ist aber ein wirkliches Pigment von bräunlicher Farbe. Nur im Vorübergehen erwähne ich, dass Hämochromatose des Darms (und zwar hauptsächlich in der Muscularis mucosae) daneben bestand, also beträchtliche Mengen von Hämofuscin vorhanden waren, das aber niemals auf Eisen reagierte. Bekanntlich ist eine Beziehung des Hämofuscins zu Hämosiderin von v. Recklinghausen abgelehnt worden, weil neben Hämofuscin kein Hämosiderin im Darm zu finden sei und andererseits bei traumatisch hämorragischer Pigmentirung im Darm kein Hämofuscin gebildet werde. Hier, wo wir beides neben einander finden, stehen sie sich auch unvermittelt gegenüber und sprechen daher für die von v. Recklinghausen¹⁾ und Hintze²⁾ vorgetragene Ansicht, dass Hämofuscin nicht aus Hämosiderin entstehe.

Auch um die grösseren Gallenwege war schwarze Färbung aufgefallen. Das wurde im Sinne unserer Vermuthung erklärt durch einen hohen Grad grosskörniger Hämosiderose, zwar nicht der Gallenwege, wohl aber der Pfortaderstrassen, die dabei liegen und durch eine so ausgedehnte feinkörnige, man möchte fast sagen, molekuläre Hämosiderose in den Leberzellen selbst, dass sie dem ganzen Schnitt ein bläuliches Colorit verleiht nach der Reaction.

In mehreren Fällen, wo im Darm ganz speciell die Zotten

¹⁾ v. Recklinghausen, Verhandlungen der Heidelberger Naturforscherversammlung. 1889.

²⁾ Hintze, K., Ueber Hämochromatose. Dieses Archiv. Bd. 139.

schwarz sind und als solche im Wasserstrahl flottieren, kann man grobe eisenhaltige Körner im äussersten Drittel der Zotte oft in solcher Masse antreffen, dass man die blauen Fransen im Schnitt schon mit blossem Auge, ganz deutlich aber mit der Lupe sieht. Ein wunderliches Bild bot einmal das grosse Netz eines 74jährigen Tuberculösen. Die miliaren Tuberkel besassen stets einen schmalen grauen bis grauschwarzen Hof. Diesen Höfen oder Ringen entsprachen ganz genau blau erscheinende diffuse Ringe nach der Eisenreaction. Zwar wurde auch sonst zerstreut im Netz in Streifen und Flecken Hämosiderin gefunden, unabhängig von Tuberkeln; doch konnte ein zufälliges Zusammentreffen von Tuberkeln und hämosiderinhaltigen Stellen nicht wohl angenommen werden. Dazu war die Anordnung der Ringe um die Tuberkel zu gesetzmässig.

Einmal war auch graue Farbe des Rippenmarks neben seniler Osteoporose aufgefallen. Wie zu erwarten stand, wurde auch hier Hämosiderin in grosser Menge und im Einzelnen in auffallend grossen Körnern, ja in Schollen aufgedeckt. Merkwürdig waren auch blau reagirende diffuse Säume an den Rändern der rarefizirten Knochenbalken, sogar blaue parallele Linien zwischen den Lamellen und blaue Ringe um die Havers'schen Kanäle.

Es ist am Anfang dieser Arbeit im Protocollauszug des mitgetheilten Falles auch einer schwarzen Stelle über der Gabelung der Aorta gedacht worden. Sie erwies sich ebenfalls als eisenhaltig. Am meisten Pigment enthält die Intima über dem atheromatösen Heerd, soweit sie noch erhalten ist, die Lücken und Spalten zwischen den Bindegewebsbalken sind ganz voll davon. In etwas geringerer Menge sitzt es im atheromatösen Heerd selber, dann in der Media, oder bei der Aorta besser gesagt in der Ringfaserschicht, genau an der Stelle des tiefsten ulcerösen Defects der Intima und endlich in einer Lymphdrüse, die sich an die Adventitia legt und absichtlich mit geschnitten wurde. Auf den Eisengehalt atheromatöser Heerde hat übrigens schon Perls in seiner bekannten Arbeit¹⁾ hingewiesen, wie auch

¹⁾ Perls, Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten. Dieses Archiv. Bd. 39.

auf die positive Eisenreaction des schwarzen Pigments im Peritoneum, namentlich im Douglas'schen Raum und Mesenterium.

Auch in der Lunge bin ich der Pseudomelanose begegnet und auch da hat sich als ihre Grundlage Hämosiderin herausgestellt, und zwar an 2 Orten. Es waren pneumonische Veränderungen vorhanden von gemischtem Charakter, mit fibrinösem und cellulär desquamativem Exsudat. Nun reagirten vor Allem die Staubzellen in den Alveolen diffus, aber so, dass sich die Färbung nur auf die eine bestimmte Zelle erstreckte. Die aufgenommenen Körnchen hingegen waren sicherlich Kohlenpigment und reagirten nicht. Es wird also diese Coincidenz so zu erklären sein, dass die Staubzellen ihre phagocytäre Thätigkeit auch auf rothe Blutkörperchen des Exsudats ausgeübt oder sich mit diffundirtem Blutfarbstoff imbibirt haben werden. Die zweite Localisation betrifft auch die Lagerstätten anthrakotischen Pigments um Gefässe und Bronchien. Es wird eben beiderlei Pigment nach der Abfuhr aus den Alveolen hier aufgestapelt. Unter solchen Umständen ist es mir aber doch aufgefallen, dass ich nie bei brauner Induration solchen Pseudomelanosen begegnet bin¹⁾.

¹⁾ Im Vorbeiweg muss ich hier noch eine Bemerkung machen, die freilich, streng genommen, nicht zu diesem Gegenstand gehört. Das Pigment, das unter dem Einfluss des Formaldehyds entsteht, hat sicherlich mit dem Blut zu thun. Einmal findet man es hauptsächlich im Blut, oder in unmittelbarer Umgebung von Blutgefassen oder in blutreichen Organen, wie die Milz zum Beispiel, oder wo Blutfarbstoff diffundirt ist, dann aber sind mir öfters eigenthümliche Beziehungen zu weissen Blutkörperchen aufgefallen, so zwar, dass ihre Oberfläche dicht besetzt ist von den schwarzen Pigmentkörnchen. Trotz dieser für mich mindestens höchst wahrscheinlichen Beziehungen zum Blut, reagirt dies „Formalinpigment“, wie wohl schon Mancher für sich ausprobirt hat, nicht im Geringsten auf Eisen. Aus praktischen Gründen, im Interesse der Präparate habe ich gesucht, dieses Pigmentes Herr zu werden, und habe es auch schliesslich mit frisch bereitetem Chlorwasser gründlich und ohne Rest vertreiben können. Freilich leidet zunächst die Färbbarkeit der Schnitte etwas durch dieses Verfahren, doch habe ich diesem Uebel steuern können, wenn ich länger auswässerte, dann kurz mit Alkohol behandelte und dann färbte. Solche Präparate stehen dann anderen in nichts nach. Ich erwähne das einmal in der Voraussicht, dass es Manchem erwünscht

Die Frage der Pseudomelanose ist mit der Lehre von den Pigmenten auf's engste verknüpft, daher finden wir sie in der Pigmentliteratur gar oft gestreift. Besondere Aufmerksamkeit hat ihr vor Allem Grohe in der schon erwähnten Arbeit geschenkt. Er hat es schon angestrebt, neben dem Nachweis des Eisens, der allein sicherlich nicht für Schwefeleisen beweiskräftig wäre¹⁾), auch den Anteil des Schwefels zu eruiren. Er hat sich also zum ersten Zweck der Berlinerblau-Methode bedient und daneben Blut und Gewebe mit Salzsäure gekocht und durch ein im Probirrörchen aufgehängtes, in Bleilösung getränktes Papier den entweichenden Schwefelwasserstoff festgestellt. Seither ist der Pseudomelanose wenig Interesse zugewandt worden.

Erst in allerneuester Zeit mehren sich interessante Beobachtungen, wozu vor Allem der Fall von Arnold und Zeller²⁾ gehört: Durch heimliche Morphinjectionen mit unreiner Spritze, wie später herauskam, waren viele hundert Abscesse von schwarzer Farbe erzeugt worden. So weit die schwarze Farbe sich erstreckte, reagirte das Gewebe auf Eisen, körnig und diffus. Dass das Hinzutreten von Schwefelwasserstoff zur Bildung von Schwefeleisen Veranlassung gab, konnte wenigstens mit grosser Wahrscheinlichkeit aus der Gasentwickelung in den Abscessen, dem üblichen Geruch des Gases und dem Fund von

sein mag, ein Mittel zur Entfernung jener garstigen Verunreinigungen zu kennen, dann aber noch aus einem wichtigeren Grunde. Dass Chlor Melanin zerstört, Kohle nicht, galt seit langer Zeit als wichtiger Unterschied zwischen melanotischem und anthrakotischem Pigment. In seinem Fall von Pseudomelanämie hat Grohe (Zur Geschichte der Melanämie u. s. w. Dieses Archiv. Bd. 22) das schwärzliche Colorit der Organe im Leichenkeller nach einer gründlichen, damals üblichen Chlorräucherung verblassen sehen. Inwieweit das Verschwinden des „Formalinpigments“ durch Chlorbehandlung für seine Beziehungen zum Blutfarbstoff spricht, lasse ich dahingestellt. Dass es dieselben nicht beweist, ist bei der Alles bleichenden Eigenschaft des Chlors von vornherein klar.

¹⁾ v. Recklinghausen, Allgem. Pathologie. S. 442.

²⁾ Ein Fall von multiplen pseudomelanotischen Gasabscessen der Haut nach Erysipel. Dieses Archiv. Bd. 139. Klin. Theil von Zeller, anat. Theil von Arnold.

Mikroorganismen geschlossen werden. Die Bedeutung des Falles liegt aber wesentlich darin, dass damit die Möglichkeit der Schwarzfärbung, vermutlich durch Schwefeleisen, am lebenden Körper festgestellt ist.

In Borst's¹⁾) bemerkenswerthem Fall war das parietale Pericardium gleichmässig schwarz gefärbt. Borst stellt die Wirkung der Fäulniss in Abrede und erörtert die Bildung von Schwefel aus Hämoglobin oder Eiweisskörpern, oder die Möglichkeit, dass es sich am Ende nicht um Schwefeleisen, sondern um rein metallisches Eisen handle, das aus Eisenoxyd durch Reduction entstanden. Also beansprucht er für seinen Fall der Pseudomelanose gegenüber eine Sonderstellung. Vielleicht hat damit der Fall Przewoski's²⁾) eine gewisse Verwandtschaft.

Um nun der gegenwärtigen Mittheilung ihre Stelle anzeweisen, so verhält sie sich zu dem Falle Waldeyer's als Fortsetzung, als Ergänzung und Vervollständigung mit neueren, namentlich bakteriologischen Methoden. Ausser der Bestätigung der Entstehung der Pseudomelanose auf der Grundlage eisenhaltigen Materials zeigt sie den Befunden Grohe's gegenüber einen neuen Weg, die Beteiligung des Schwefels am Zustandekommen des Farbstoffes wahrscheinlich zu machen, nehmlich die Mitwirkung von Bakterien, deren Schwefelwasserstoffbildung exact bewiesen ist. Damit tritt sie auch an die Seite des Arnold'schen Beweises einer möglichen vitalen Pseudomelanose, indem sie erörtert, inwiefern im lebenden Körper des Menschen und Thieres diese Bakterien Einlass finden und ihre Schwefelwasserstoffbildung bethätigen können. Der cadaverösen Einwirkung des diffundirenden, in seiner Menge schwankenden und unbestimmten Schwefelwasserstoffes der Darmgase³⁾) gegenüber wäre unser Fall als unzweifel-

¹⁾ Borst, Ueber Melanose des Pericardiums. Dieses Archiv. Bd. 147.

²⁾ Przewoski, Abnorme schwarze Verfärbung des Herzbeutels. Centralbl. für Pathologie. Bd. 8. Heft 3 und 4.

³⁾ Nach den Untersuchungen von Kolbe und Ruge (v. Landois, Physiologie). Die Herkunft des Schwefelwasserstoffs der Darmgase soll nicht erörtert werden. Die Möglichkeit, dass er auch das Produkt bakterieller Prozesse ist, und dass er vielleicht nach dem Tode in grösserer Menge gebildet werde, als im Leben, ist zu erwägen.

hafte bakterielle Pseudomelanose einzutragen. In wie weit Fälle von vitaler Pseudomelanose in Folge von Entzündungen z. B. hämorrhagischer Peritonitis, denen bei Laparotomien die Chirurgen begegnen, unter Mitwirkung von Bakterien entstehen können, muss ich zunächst noch offen lassen.

XX.

Ueber einen Fall von Staphylomykosis des Kniegelenks.

**Beiträge zur Kenntniss der von Staphylokokken erzeugten
Erkrankungen.**

Von Dr. B. Schürmayer in Hannover.

(Hierzu Taf. VI und VII.)

Die durch Eindringen von Staphylokokken in den Körper erzeugten Erkrankungen sind neuerdings von Kocher und Tavel¹⁾ einheitlich zusammengestellt und unter dem Namen „Staphylomykosis“ näher beschrieben worden. Auch hierbei hat es sich ergeben, dass von einem „specifischen“ Charakter der Infektionsträger keineswegs die Rede sein können.

Wenn wir auch seitens der eingedrungenen Keime mit deren Menge, Virulenzgrad u. s. w. zu rechnen haben, so muss seitens des Organismus doch das Obwalten einer „Disposition“ angenommen werden, auf Grund deren die Keime überhaupt nur zur Ansiedlung und Vermehrung gelangen können.

Was nun das schliesslich sich heraus entwickelnde pathologisch-anatomische und klinische Bild anbelangt, so giebt diesem nicht die Specificität der Spaltpilze, vielmehr jene der Gewebe des Organismus das äusserliche Gepräge.

Je nach dem anatomischen Baue der infizirten Stelle und

¹⁾ Kocher und Tavel, Vorlesungen über chirurg. Infectionskrankheiten. Basel und Leipzig 1895.