

Gebrauch gemacht hat, letzteres obgleich ich bereits 1881 und 1885 die einschränkenden Gründe für die Anwendung dieses Gestaltungsprinzipes auf die embryonale Gestaltung angegeben hatte. Auch seine jetzt angeblich neu aufgestellte Lehre von der Bildung der Gelenkspalte ist nicht neu, sondern alt und zudem bereits widerlegt.

Ich habe alle die Jahre her Thoma's ständige Übergehung meiner kausalen Ableitungen ignoriert, indem ich annahm, er werde sich mit der Zeit wohl noch informieren und dann seinen Irrtum bekennen; daher hatte ich mich begnügt, ihm einige Male diese Information anzulegen. Nachdem Thoma, ohne dem Folge zu geben, im vorigen Jahre dazu fortgeschritten ist, meine Lehren direkt anzugreifen, sie unrichtig darzustellen und meiner logisch vollständigen Analyse des organischen Gestaltens einen unerlässlichen, noch dazu den zuerst und am weitesten ausgebildeten Teil derselben abzusprechen, um ihn, wenn auch unter der falschen Begründung, daß seine Lehre keine funktionelle Anpassung benutzte, sich zuzuschreiben, hielt ich es nun doch für an der Zeit, das an dem Gegenstand interessierte wissenschaftliche Publikum hier über die Sachlage aufzuklären, nachdem auch eine briefliche Aufforderung zur Information (unter Angabe der nötigsten Stellen) von Thoma abgelehnt worden war.

## XII.

### Zur Frage der fäkalen Ausscheidung darmfremder Bakterien.

(Aus dem pathologisch-bakteriologischen Institut der Landeskrankenanstalt in Czernowitz.)

Von

Privatdozent Hugo Raubitschek.

Fütterungsversuche mit Bakterien, die in der menschlichen Pathologie als Erreger infektiöser Darmerkrankungen eine Rolle spielen, haben trotz mannigfach variiert Anordnung bei den unterschiedlichsten Versuchstieren nicht zu befriedigenden Resultaten geführt. So die z. B. durchaus negativ verlaufenden Experimente von Shiga<sup>1)</sup>, Flexner<sup>2)</sup>, Firth<sup>3)</sup>, Conrad<sup>4)</sup>, Kazarino<sup>5)</sup>, durch Verfütterung dysenteriebazillenhaltiger Nahrung bei Kaninchen, jungen Hunden, Katzen oder Affen Erkrankungen und Affektionen hervorzu rufen, die einigermaßen Ähnlichkeit mit der menschlichen Dysenterie haben. Fast ebenso negativ verliefen analog angestellte Versuche von Thiersch und Ri-

<sup>1)</sup> Ztbl. f. Bakt. Bd. 24, 1898.

<sup>2)</sup> Journal of the Amer. med. assoc. 5. Januar 1901.

<sup>3)</sup> Transact. of path. soc. vol. 55, Nr. 9.

<sup>4)</sup> Verh. aus dem Gebiet des Mil.-San.-Wesens 1902, No. 20.

<sup>5)</sup> Russky Wratsch 1903, Nr. 41.

chard s<sup>1)</sup>), die bemüht waren, durch Verfütterung von Choleradejekten an Mäusen, Meerschweinchen, Schweinen und Kaninchen choleraähnliche Erkrankungen bei den Versuchstieren zu erzeugen. Auch die zahlreichen Experimente, gebräuchliche Versuchstiere per os mit Typhusbazillen erfolgreich zu infizieren, führten fast ausnahmslos zu kümmerlichen Ergebnissen, wie die Beobachtungen von S e i t z<sup>2)</sup>, R e m l i n g e r<sup>3)</sup> und C h a n t e m e s s e et R a m o n d<sup>4)</sup> zeigen.

Sieht man vorläufig davon ab, daß die zu den angeführten Versuchen verwendeten Tierarten sich gegenüber den Erregern menschlicher Magen-Darmkrankheiten refraktär (unempfindlich) verhalten, und daß vor allem aus diesem Grunde die Fütterungsversuche negativ verlaufen, so wäre doch noch der Umstand zu berücksichtigen, daß der Nachweis der betreffenden Erreger in den Entleerungen der Versuchstiere nur ganz ausnahmsweise, in den seltensten Fällen, und nur ganz kurze Zeit nach der oralen Einverleibung auch exorbitanter Mengen von Mikroorganismen gelungen ist. Diese Beobachtungen sind mit dem refraktären Verhalten der Versuchstiere gegenüber den Erregern kaum zwanglos zu erklären, zumal da auch nach Einhaltung einer bestimmten Versuchstechnik nach K o c h<sup>5)</sup> (vorheriges Hungern der Versuchstiere, Neutralisierung des Magensaftes mit 5 prozentiger Sodalösung, Hemmen der Darmperistaltik durch subkutane Opium-gaben) eine krankmachende Wirkung verfütterter Bakterien nicht viel häufiger zu beobachten ist. Denn auch nach Ausschaltung der Wirkung des saueren Magensaftes gelang es nur selten und nur kurze Zeit hindurch, die betreffenden Keime in den Entleerungen der Versuchstiere nachzuweisen.

Es ist ohne weiteres klar, daß dieses Verhalten darmfremder Mikroorganismen im Darmkanal um so auffälliger ist, als ja gerade dort eine Unzahl von Bakterien normalerweise vorkommt. Allerdings ist es eine längst bekannte Tatsache, daß die Bakterienvegetation des Darms unter normalen Verhältnissen ungemein konstant ist, auch durch die verschiedensten Nahrungsmittel mit ihren zahlreichen harmlosen Begleitbakterien kaum nennenswert verändert werden kann (vgl. E s c h e r i c h<sup>6)</sup>, S t e r n<sup>7)</sup>, H a m m e r l<sup>8)</sup>, K o h l b r u g g e<sup>9)</sup>). Demgegenüber wurde es schon seit langem von mehreren Seiten als recht bemerkenswert bezeichnet, daß diese unter normalen Verhältnissen in ihrer Zusammensetzung so überaus konstante Bakterienflora unter dem Einfluß gewisser infektiöser Darmerkrankungen (Cholera, Bazillenruhr) plötzlich insofern eine charakteristische Änderung erfährt, als dann im akuten Stadium der Erkrankung in den

<sup>1)</sup> Zit. nach K o l l e im Handbuch von Kolle-Wassermann Bd. 2.

<sup>2)</sup> Bakt. Studien zur Typhusätiol. München 1886.

<sup>3)</sup> Ann. Pasteur, Bd. 11.

<sup>4)</sup> Compt. rend. de la soc. de Biol. 1897, Bd. 719.

<sup>5)</sup> Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage, 1884. D. med. Wschr. 1885.

<sup>6)</sup> Ztbl. f. Bakt. Bd. 2.

<sup>7)</sup> Ztschr. f. Hyg. 1892, Bd. 12.

<sup>8)</sup> Z. f. Biol. 1897.

<sup>9)</sup> Ztbl. f. Bakt. Bd. 29/30, 1901.

Entleerungen fast ausschließlich oder wenigstens in überwiegender Mehrheit nur die betreffenden Erreger vorkommen, während die normalerweise vorkommenden Bakterienarten (z. B. *Bact. coli comm. u. v. a.*) kulturell in den Fäkalien nur äußerst spärlich nachgewiesen werden können.

Für diese sicher auffällige Konstanz der Bakterienflora der Fäzes und ihre weitgehende Unabhängigkeit von dem Bakteriengehalt der Nahrung unter normalen Verhältnissen hat es begreiflicherweise nicht an Erklärungsversuchen gefehlt.

So haben schon vor mehreren Jahren, angeregt durch die allerdings bisher eigentlich unbestätigt gebliebenen Angaben Eijkman <sup>1)</sup>, der als Ursache einer natürlichen Wachstumshemmung der Mikroorganismen thermolabile Stoffwechselprodukte derselben nachgewiesen haben wollte, Conrad und Kupper <sup>2)</sup> in drei Mitteilungen überaus auffällige Befunde und interessante Ergebnisse veröffentlicht, auf die hier nicht näher eingegangen zu werden braucht, weil Mantefel <sup>3)</sup> in einer eingehenden Nachprüfung die Haltlosigkeit ihrer Experimente und der daraus gezogenen Schlußfolgerungen offenbar einwandfrei nachgewiesen hat.

Von andern Autoren wurde das bemerkenswerte Verhalten des Intestinaltraktes gegenüber darmfremden Mikroorganismen, d. i. die weitgehende Unabhängigkeit der fäkalen Bakterienflora von dem Bakteriengehalt der eingeführten Nahrung mit einer angeblich bakteriziden Eigenschaft des sauren Magensaftes (Bentcock <sup>4)</sup>, Falk <sup>5)</sup>) in Zusammenhang gebracht, zumal da durch zahlreiche Beobachtungen (vgl. Kohlbrugge <sup>6)</sup>, Klein <sup>7)</sup>, Schmidt und Strassburg <sup>8)</sup>, Medowikow <sup>9)</sup>) als erwiesen gelten kann, daß der gesunde Dünndarm verschiedener Tiere und auch des Menschen unter normalen Verhältnissen nahezu frei von kulturfähigen Bakterien ist. Stellt man sich demnach vor, daß die bakterienhaltige Nahrung auf ihrem Weg durch den Intestinaltrakt unter dem Einfluß des Magensaftes einer Art Sterilisation unterliegt, so wäre auch die Unabhängigkeit des Bakteriengehaltes des Kotes von dem der Nahrung ohne weiteres verständlich unter der Annahme, daß die Mikroorganismen des Dickdarminhalts als autochthone Bakterienvegetation anzusehen sei.

Denin durch die Annahme einer keimwidrigen Eigenschaft des Magen- und Darmsaftes resp. gewisser Teile der Darmwand (Epithelien) bestimmten fremden

<sup>1)</sup> Ztbl. f. Bakt. 1904, Bd. 37, Orig. S. 436.

<sup>2)</sup> Münch. med. Wschr. 1905, Nr. 37, 45, 46.

<sup>3)</sup> Berl. klin. Wschr. 1906, Nr. 11, S. 313.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 8, 1884.

<sup>5)</sup> Virchows Archiv, Bd. 93, 1883.

<sup>6)</sup> Ztbl. f. Bakt. 1901, Bd. 29, 30.

<sup>7)</sup> Arch. f. Hygiene 1902, Bd. 45.

<sup>8)</sup> Die Fäzes des Menschen, Berlin 1905.

<sup>9)</sup> Archiv. f. Kinderheilkunde, Bd. 54.

Keimen gegenüber scheinen die Resultate mancher diesbezüglicher Tierversuche hinlänglich erklärt, die zeigen, daß sich auch nach Verfütterung exorbitanter Mengen von Bakterien, die für die Versuchstiere unschädlich, normalerweise in ihrem Darmkanal nicht vorkommen, in den Entleerungen der Tiere diese per os eingeführten Keime nicht auffinden lassen. (L e m b k e<sup>1</sup>), S c h ü t z<sup>2</sup>), R o l e y und L i e b e r m e i s t e r<sup>3</sup>) M o r o<sup>4</sup>) So verfütterte z. B. S t e r n<sup>5</sup>) große Mengen von Prodigiosuskeimen, ohne daß es ihm gelungen wäre, dieselben in den Fäkalien der Tiere nachzuweisen. Aber auch viel resistenter Keime scheinen bei der Passage durch den Verdauungstrakt dem Untergang anheimzufallen. B i e n s t o e c k<sup>6</sup>) schluckte Gartenerde, die reichlich Tetanussporen enthielt. Mit seinen Entleerungen wurden dann zahlreiche Mäuse geimpft, die dauernd gesund blieben. Die Beobachtungen von S c h ü t z<sup>7</sup>) bedeuten in dieser Frage insofern einen wertvollen Fortschritt, als er durch seine Versuche zeigen konnte, daß der Magensaft beim Zugrundegehen per os eingeführter darmfremder Bakterien keine entscheidende Rolle spielt. Er brachte Hunden direkt ins Duodenum große Mengen (etwa 100 Milliarden) des Vibrio Metschnikoff ein, ohne daß es ihm gelungen wäre, die Vibrionen im Kote wiederzufinden. In einer zweiten Mitteilung<sup>8</sup>) berichtet derselbe Autor über seine weiteren diesbezüglichen Versuche am isolierten überlebenden Katzendünndarm, die erwiesen, daß auch in dieser Versuchsanordnung eine sehr energische Abtötung zahlreicher Bakterienarten, die in den Dünndarm eingebbracht wurden, stattfand. S c h ü t z schloß aus seinen Experimenten nach eingehender kritischer Würdigung seiner Resultate, daß die Epithelien der Dünndarmschleimhaut für die Abtötung der eingeführten Bakterien verantwortlich zu machen sind, und daß diese Funktion nicht irgendwelchen Extrakten der Zellen zukommt, sondern an die intakte lebende Zelle selbst gebunden ist. (Vgl. dag. W o l l m a n n, Ann. de l'Inst. Past. T. XXIV, 1910, pag. 807).

S e i f f e r t<sup>9</sup>) hat dann unsere Kenntnisse in sehr interessanten Versuchen dahin erweitert, daß auch körperfremde Kolistämme (also nicht nur darmfremde Bakterien überhaupt) sich im Intestinaltrakt nicht vermehren und daher schon kurze Zeit später in den Entleerungen nicht mehr nachgewiesen werden können. S e i f f e r t hat Kolikulturen durch häufige Passage an hohe Konzentrationen von Malachitgrün I a (G r ü b l e r) gewöhnen können und konnte beobachten, daß solche Kolistämme ihre Giftfestigkeit dauernd bewahrten und sich dadurch von

<sup>1</sup>) Arch. f. Hygiene 1897.

<sup>2</sup>) Arch. f. Verdauungskr. 1901.

<sup>3</sup>) D. Arch. f. kl. M. Bd. 83.

<sup>4</sup>) Arch. f. Kinderh. Bd. 43.

<sup>5</sup>) Samml. klin. Vortr. Volkmann, N. F. Nr. 138, S. 433.

<sup>6</sup>) Arch. f. Hyg. 1901, Bd. 39; Pasteurs Annalen 1900, T. 14.

<sup>7</sup>) Berl. klin. Wschr. 1900, Nr. 25.

<sup>8</sup>) Münch. med. Wschr. 1909, Nr. 33.

<sup>9</sup>) D. med. Wschr. 1911, Nr. 23.

allen andern Kolistämmen deutlich unterschieden. Mit solchen Kolikulturen nahm er nun bei Tieren und Menschen Fütterungsversuche vor, die zu dem Resultat führten, daß auch körperfremde Kolistämme nicht dauernd im Intestinaltrakt eines andern Tieres oder eines Menschen gedeihen können, sondern relativ rasch ausgeschieden werden.

Alle diese merkwürdigen Beobachtungen und Befunde schienen einer weiteren experimentellen Bearbeitung zu bedürfen, zumal da die hier berührten Fragen nicht ohne Interesse für einige Punkte der menschlichen Pathologie sind (Bazillenträger, Dauerausscheider), die trotz der zahlreichen Einzelbeobachtungen in ihrem Wesen noch vielfach rätselhaft blieben.

Zu den Versuchen, über die hier berichtet werden soll, wurden Kaninchen und Meerschweinchen als herbivore und Hunde als omnivore Tiere verwendet, in der Erwägung, daß die Qualität der gewöhnlichen Nahrung in irgendeiner Weise auf den Ausfall unserer Fütterungsversuche von Einfluß sein könnte, eine Mutmaßung, die der Ausfall der Experimente nicht bestätigte. Die Wahl der Bakterienart, die zu den Versuchen dienen sollte, war insofern nicht ganz leicht, als ja die in Betracht kommenden Mikroorganismen, entsprechend der Fragestellung, die wir unseren Versuchen zugrunde legten, mehrfachen Bedingungen genügen mußten. Die Bakterien sollten niemals unter normalen Verhältnissen im Darmtrakt bzw. in den Entleerungen der Versuchstiere vorkommen, sie sollten für die Tiere bei oraler Einverleibung vollständig unschädlich und nicht sehr anspruchsvoll an künstliche Nährböden sein und bei der Körpertemperatur der Versuchstiere gut gedeihen. Ein weiteres Postulat, das vor allem vom methodologischen Standpunkt zu berücksichtigen war, um die Technik der Versuche nicht über Gebühr zeitraubend und umständlich zu machen, war ein möglichst charakteristisches oder elektives Wachstum auf bestimmten Nährböden, so daß ihre Auffindung bei der kulturellen Untersuchung der Fäzes ohne weitere Schwierigkeit jederzeit gelingen kann. Allen diesen Forderungen wurden einige Vertreter der chromogenen Arten gerecht, die durch ihre markante Farbstoffproduktion sich überaus einfach von allen andern Bakterienkulturen unterscheiden; doch mußte auch hier eine sorgsame Auswahl getroffen werden, da in den Entleerungen der Kaninchen und besonders der Meerschweinchen bei Haferfütterung eine große Anzahl der verschiedensten Mikroorganismen vorkommen können, die auf der Agarplatte intensiv gelbe oder rote Farbstoffe produzieren. Auch die Verwendung von Vibrionen (Cholerabazillen) kam in Betracht, die mit der Peptonanreicherungsmethode und auch wegen ihres elektiven Wachstums auf der Blutalkaliagarplatte nach Dieudonné sich in den Fäzes leicht und sicher nachweisen lassen.

Was endlich die eigentlichen Fütterungsversuche anlangt, so wurde jedes Tier grundsätzlich nur einmal zu einem Versuch verwendet, nachdem mehrere Tage hindurch regelmäßig die Fäzes des Tieres kulturell untersucht waren, um sich über die in seinen Entleerungen vorkommenden Bakterien Kenntnis zu verschaffen, um sich mit ihren kulturellen Eigenschaften vertraut zu machen, vor

allem aber, um die Sicherheit zu erhalten, daß die Bakterien, die versuchsweise verfüttert werden sollten, unter normalen Verhältnissen in den Fäzes des Tieres nicht vorkommen.

Nach allen diesen Vorversuchen wurden dann mehrere junge Schrägagar-kulturen (also beträchtliche Bakterienmengen) in zweckdienlicher Weise einer Futterportion beigemengt.

Bei Kaninchen und Meerschweinchen wurde Hafer mit einer dichten Bakterienaufschwem-mung infiziert, das Getreide dann getrocknet, und vor dem Versuch mehrere Körner als Kontrolle kulturell auf das Vorhandensein der benutzten Bakterien geprüft. Dann bekam das Tier an einem bestimmten Ort des Laboratoriums aus einer sterilen Schale dieses infizierte Futter ein einziges Mal zu einer notierten Zeit zu fressen, wobei beobachtet wurde, daß das Tier beim Fressen sich sein Fell nicht mit dem Futter verunreinigt und auf diese Weise das Versuchsresultat ver-wischen könnte. Wurde an Hunden experimentiert, so wurden die Bakterien in Milch aufge-schwemmt und die Milch dann in sterilen Schalen unter den angeführten Kautelen verfüttert. Dann kamen die Versuchstiere in einen desinfizierten Käfig und wurden unter gleichmäßiger Kost derart gehalten, daß ihre Entleerungen früh, mittags und abends gesammelt wurden, während die Tiere selbst jedesmal in einen andern frisch desinfizierten Käfig gebracht wurden, um eine sekundäre, bakterielle Verunreinigung der Fäkalien durch den Käfig selbst und damit einen stören-den Versuchfehler zu vermeiden. Die so gesammelten Entleerungen wurden getrennt dreimal täglich weiterverarbeitet, indem nach einer Fütterung mit farbstoffbildenden Bakterien die zum Teil recht harten Fäkalien in wenig Kubikzentimeter steriler Bouillon verrieben und dann mehrere Ösen davon auf drei bis vier Agarplatten in der üblichen Weise verstrichen wurden. Wurde da-gegen der Fütterungsversuch mit Choleravibrionen durchgeführt, so wurden die Fäzes teils mittels der Peptonanreicherung, teils auf Blutalkaliagar nach den allgemein gebräuchlichen Methoden auf das Vorhandensein von Vibrionen untersucht.

Auf solche Weise konnten wir uns durch zahlreiche diesbezügliche Versuche neuerdings davon überzeugen, daß bei oraler Einverleibung von großen Mengen einer Bakterienart, die unter normalen Verhältnissen im Intestinaltrakt bzw. in den Entleerun-gen eines Tieres nicht vorkommt, der Nachweis derselben entweder überhaupt nicht oder nur Stunden lang nach der entscheidenden Fütterung aus den Entleerungen des Versuchstieres gelingt; mit andern Worten, daß darmfremde Bakterien, trotzdem alle äußeren Be-dingungen für ihre ungehemmte Vermehrung im Darm-kanal günstig zu sein scheinen, sich dort weder ver-mehren noch auch nur kurze Zeit im kulturfähigem Zustand zu erhalten vermögen. Dieses Resultat ist um so über-raschender, als die zur Verfütterung verwendeten chromogenen Arten, z. B. das Kieler Wasserbakterium, ganz gut in Nährböden gedeiht, die zum großen Teile mit nativen Entleerungen von Kaninchen oder Meerschweinchen versetzt wurden. Verwendet man zu solchen Versuchen Eprouvetten mit Nährbouillon, die etwa zwei Finger hoch mit den zerquetschten Fäkalmassen von Kaninchen oder Meer-schweinchen versetzt sind, und impft derartige Röhrchen mit geringen Mengen einer Kilienskultur nach, so kann man an der in wenigen Tagen rot gefärbten Ober-

fläche der Bouillon, besonders längs der Eprouvettenwand, das üppige Wachstum des Kieler Bakteriums feststellen. Es können somit an dem Ausfall der Tierversuche keineswegs bakterizide Stoffe irgendwelcher Art (etwa im Sinne von C o n - r a d i und K u r p j u w e i t ) schuldtragen, da ja die verfütterte Bakterienart, die später in den Fäzes kulturell nicht mehr nachzuweisen war, in Nährböden, die reichlich mit solchen Fäzes versetzt wurden, bei sekundärer Impfung recht gut gedeihen. Überdies kann man sich mit Leichtigkeit davon überzeugen, daß an dem Ausfall der im vorstehenden beschriebenen Tierversuche der Magen bzw. sein Sekret nicht beteiligt ist. Stellt man nämlich in der angeführten Weise die Fütterungsversuche an und opfert man die verwendeten Tiere in abgestuften Zeiten nach der entscheidenden Fütterung und seziert man dann unter sterilen Kautelen die Versuchstiere, so kann man durch die kulturelle Untersuchung des Magen- und Darminhalts in seinen verschiedenen Abschnitten feststellen, daß der Nachweis der verfütterten Bakterien noch bis etwa 5 Stunden nach der letzten ausschlaggebenden Mahlzeit aus dem Mageninhalt immer und leicht gelingt, während die entsprechenden Kulturen aus den Kontenta der verschiedenen Darmabschnitte in der Regel in unserem Sinne negativ ausfallen.

Aus alledem geht hervor — und wir befinden uns dabei in völliger Übereinstimmung mit den Befunden der eingangs erwähnten Autoren —, daß harmlose Bakterien sich im Intestinaltrakt eines Tieres weder vermehren noch längere Zeit halten können, falls sie nicht schon normalerweise dort vorkommen; daß solche darmfremde Bakterien in nicht mehr kulturfähigem Zustand sehr rasch mit den Fäzes ausgeschieden werden, und daß an dieser Erscheinung der Magensaft schuldlos ist.

So sehr demnach unsere Versuchsresultate mit den Erfahrungen früherer Autoren übereinstimmen, so können wir uns doch nicht entschließen, ihre Erklärungsversuche für diese Tatsachen widerspruchslös zu übernehmen, S e i f f e r t spricht sich allerdings über das Wesen der Erscheinung nicht näher aus; dagegen glaubt S c h ü t z<sup>1)</sup>, daß die Epithelien der Darmschleimhaut für die Abtötung der per os eingeführten Bakterien verantwortlich zu machen sind, und daß diese Funktion nicht irgendwelchen Extrakten der Zellen zukommt, sondern an die intakte lebende Zelle gebunden ist.

Diese Hypothese aber mit ihrer ad hoc konstruierten Funktion der Darmschleimhautzellen kann unmöglich das Verständnis erleichtern, da sie kein Prinzip bietet, das einfacher wäre als die Erscheinung selbst, um so weniger, als eine derartige Funktion der Epithelzellen derzeit fast ohne Analogie in der menschlichen Pathologie und auch ohne experimentelle Beweise dasteht.

Wir dagegen waren bemüht von bekannten und wohl studierten Tatsachen der Pathologie auszugehen, und in dieses rätselhafte Schicksal darmfremder Bakterien im Intestinaltrakt vielleicht etwas Licht zu bringen, und es wird ohne viel

---

<sup>1)</sup> Münch. med. Wschr. 1909, Nr. 33.

Worte von selbst einleuchten, warum wir uns interessierten, wie ähnliche Fütterungs- und Ausscheidungsversuche ausfallen bei Tieren, die mit den zum Versuch verwendeten Bakterien bereits früher immunisiert wurden. So naheliegend und primitiv diese Frage auch sein mag, so scheint sie doch bis heute nicht experimentell geprüft worden zu sein, trotzdem es doch das nächste wäre, entsprechend unseren Erfahrungen in der menschlichen Pathologie, sich zu überzeugen, ob ein Tier, das vorher durch subkutane oder intraperitonäale Injektionen an einen für ihn darmfremden Mikroorganismus gewöhnt (immunisiert) wurde, sich bei oraler Einverleibung dieser Bakterienart ebenso ablehnend gegen sie verhält, wie nicht vorbehandelte Versuchstiere.

Zur experimentellen Beantwortung dieser Frage wurden Kaninchen und Hunde mit verschiedenen Bakterienarten, die den früher erwähnten Bedingungen entsprachen, durch häufige subkutane oder intraperitonäale Injektionen lebender Kulturen vorbehandelt, und dann die Fütterungs- und Ausscheidungsversuche in der oben beschriebenen Weise durchgeführt. Im ganzen wurden 5 Kaninchen- und 16 Hundevereuche angestellt, teils mit Prodigiosuskulturen, teils mit Cholera-bazillen. Aus Raumersparnis und weil sämtliche Versuche zu völlig eindeutigen übereinstimmenden Resultaten führten, sei nur einer der Versuche (der 15.) ganz ausführlich wiedergegeben, dessen genaue Beschreibung alles Wesentliche entnehmen läßt.

Versuch 15 vom 4. Februar 1912. Ein kleiner schwarzer, etwa 7 kg schwerer Hund wurde am 3., 8., 12., 15., 20., 24., 30. Dezember 1911, am 3., 7., 11., 16., 22. Januar 1912 durch intraperitonäale Injektionen von je 3,0 ccm lebender 48 stündiger Prodigios - Bouillonkultur vorbehandelt. Ein Probeaderlaß am 2. Februar 1912 erwies, daß sein Serum noch in einer Verdünnung von  $1/_{512}$  Prodigiosusaufschwemmung innerhalb 2 Stunden komplett agglutinierte, während das Serum des Tieres vor der Behandlung (am 2. Dezember 1911) diese Mikroorganismen in einer Verdünnung  $1/_{20}$  innerhalb 2 Stunden unbeeinflußt ließ. — Kulturelle Stuhluntersuchungen am 1., 2., 3. Februar ergaben keinerlei rote Kolonien auf den Agarplatten.

Am 4. Februar 1912 10 Uhr vormittags erhielt der Hund 200 ccm Milch, in der 5 Schräg-agarkulturen eines Prodigiosusstammes, der zur Vorbehandlung diente, aufgeschwemmt waren. Die darauffolgende kulturelle Stuhluntersuchung ergab nachstehendes Resultat, das jeweils nach dreitäigigem Wachsen der Agarplatten bei Zimmertemperatur festgestellt wurde:

4. Februar 1912	mittags:	spärlich Kot; keine roten Kolonien.
	abends:	reichlich Kot; massenhaft rote Kolonien.
5. Februar	früh:	„ „ „ „ „
	mittags:	„ „ „ „ „
	abends:	spärlich Kot; „ „ „
6. Februar	früh:	„ „ „ „ „
	mittags:	kein Kot.
	abends:	reichlich Kot; massenhaft rote Kolonien.
7. Februar	früh:	„ „ „ „ „
	mittags:	„ „ „ „ „
	abends:	kein Kot.
8. Februar	früh:	reichlich Kot; massenhaft rote Kolonien.
	mittags:	„ „ „ „ „
	abends:	„ „ „ „ „

9. Februar	früh:	reichlich Kot; massenhaft rote Kolonien
	mittags:	" " " " "
	abends:	" " " " "
10. Februar	früh:	" " " " "
	mittags:	" " " " "
	abends:	kein Kot.
11. Februar	früh:	reichlich Kot; zahlreiche rote Kolonien.
	mittags:	" " " " "
	abends:	" " massenhaft " "
12. Februar	früh:	" " " " "
	mittags:	" " " " "
	abends:	kein Kot.
14. Februar	früh:	reichlich Kot; zahlreiche rote Kolonien.
16. Februar	abends:	" " " " "
19. Februar	früh:	" " viele rote Kolonien.
22. Februar	früh:	" " " " "
24. Februar	früh:	" " " " "
26. Februar	früh:	" " " " "
28. Februar	früh:	" " " " "
1. März	früh:	" vereinzelte rote Kolonien.
3. März	früh:	" " " "
	mittags:	" " " "
	abends:	" auf 3 Platten nur 5 rote Kolonien.
4. März	früh:	" vereinzelte rote Kolonien.
	mittags:	" keine Prodigiosuskolonien.
	abends:	" spärliche rote Kolonien.
6. März	früh:	" vereinzelte rote Kolonien.
9. März	früh:	" " " "
11. März	früh:	" keine roten Kolonien.
13. März	mittags:	" vereinzelte rote Kolonien.
15. März	früh:	" " " "
17. März	früh:	" keine Prodigiosuskolonien.
20. März	früh:	" reichlich rote Kolonien.
22. März	früh:	" vereinzelte rote Kolonien.
25. März	früh:	" keine roten Kolonien.
28. März	früh:	" spärliche rote Kolonien.

Die Untersuchung wurde abgebrochen.

Aus diesem ganz ausführlich wiedergegebenen und zahlreichen im Wesen mit ihm übereinstimmenden Versuchen geht jedenfalls die eine Tatsache hervor: I m - munisiert man ein Tier (Hund, Kaninchen) durch subkutane oder intraperitoneale Injektionen mit einer Bakterienart, die normalerweise in seinem Intestinaltrakt nicht vorkommt, so finden diese Bakterien dann bei oraler Einverleibung im Darmkanal des immunisierten Tieres Bedingungen vor, die ihre Vermehrung und ein länger dauerndes Verweilen dort ermöglichen, so daß sie tage- und wochenlang mit den Entleerungen inkulturfähigem Zustand ausgeschieden werden. So ge-

lingt es also durch subkutane oder intraperitoneale Vorbehandlung eines Tieres in seinem Darmkanal für längere oder kürzere Zeit eine Bakterienart anzusiedeln, die normalerweise dort nicht vorkommt. Dabei ist von Wichtigkeit zu beachten, daß die Bakterien als völlig harmlose Saprophyten keinerlei makroskopisch oder mikroskopisch nachweisbaren Darmveränderungen hervorzurufen, und auch den Gesundheitszustand der Tiere in keiner Weise zu beeinträchtigen imstande sind.

Es ist vorderhand nicht unsere Absicht, auf das Prinzipielle der Beobachtung einzugehen und zu prüfen, ob durch die Vorbehandlung der Tiere Antikörper entstehen, die etwa neutralisierend auf gewisse Stoffe wirken, die eine bakterizide Tätigkeit gegenüber darmfremden Mikroorganismen entfalten und dadurch in einem gewissen Sinn die Darmflora in ihrer Zusammensetzung konstant erhalten. Auch andere hypothetische Erklärungen könnte man anführen, für die experimentelle Beweise noch ausstehen. Für uns erscheint zurzeit der Befund an sich genug bemerkenswert, um in seiner Beleuchtung einige Fragen der menschlichen Pathologie neuerdings zu diskutieren.

Bakteriologische Feststellungen der Epidemiologie mancher menschlicher Infektionskrankheiten haben in den letzten Jahren zu dem Resultat geführt, daß gar nicht so selten noch relativ lange nach überstandener Krankheit während der Rekonvaleszenz und auch bei vollster Wiedergenesung infektionstüchtige, kulturfähige Erreger ausgeschieden werden. Diese Erscheinung der „Dauerausscheidung“ beschränkt sich nach dem gegenwärtigen Stand unserer diesbezüglichen Erfahrung fast ausnahmslos auf Infektionskrankheiten, die mit dem Digestionstrakt als solchen in einem engeren oder weiteren Zusammenhang stehen; so die ausgesprochenen Erkrankungen des Darms wie Typhus, Dysenterie oder Cholera, und bestimmte infektiöse Prozesse der Luftwege (Diphtherie), nach welchen noch lange virulente Erreger teils mit den Fäkalien ausgeschieden, teils — wie bei der Diphtherie — in der Mund- und Rachenöhle der Genesenen nachgewiesen werden.

Was den Abdominaltyphus anlangt, so wurde die Dauerausscheidung unserem Verständnis ungemein nähergebracht, seit wir auf Grund zahlreicher einschlägiger Erfahrungen wissen, daß in manchen Fällen der typhose Prozeß die Gallenblase in Mitleidenschaft zieht, und die Typhusbazillen unter Umständen sich noch jahrelang nach dem Abheilen des Darmprozesses in der Gallenblase halten, mit der Galle in den Darminhalt gelangen, wo dann die Erreger — scheinbar nur mehr für die Umgebung des Dauerausscheiders gefährlich, für ihn selbst aber als harmlose Darmbakterien — ausgeschieden werden. Bei Dauerausscheidern von Typhusbazillen haben wir es somit mit spezifischen Gallenblasenaffektionen zu tun, die die Ursache für die manchmal jahrelange Ausscheidung von Typhusbazillen abgeben.

Die Pathologie der Dauerausscheidung von Dysenteriebazillen bietet deswegen unserem Verständnis ungleich größere Schwierigkeiten, da wir nur in wenigen Fällen als Ursache der Dauerausscheidung chronisch dysenterische Prozesse des Darms nachweisen können, während in der größern Mehrheit der Fälle (eigentliche Dauerausscheidung) jedes anatomische Substrat als Erklärung der dauernden Ausscheidung resp. der Ansiedlung von Dysenterieerregern im Darm bei vollster Gesundheit der betreffenden Individuen fehlt. Auch die Cholera bietet insofern ähnliche rätselhafte Verhältnisse, als auch bei dieser infektiösen Darmerkrankung wir uns zurzeit lediglich mit der nackten Tatsache begnügen müssen, daß in einer gewissen Anzahl der Fälle noch lange nach der Genesung Choleravibionen auch bei vollster Gesundheit ohne irgendwelche spezifischen Prozesse des Darms in den Entleerungen ausgeschieden werden. Bei der Diphtherie verfügen wir gleichfalls über zahlreiche Beobachtungen von Dauerausscheidung, nach denen noch lange nach dem Abheilen der Rachenerkrankung die Erreger in der Mundhöhle vorkommen. Bei den andern Infektionskrankheiten, deren pathologischer Prozeß mit dem Digestionstrakt in keinem Zusammenhang steht, scheint es eine eigentliche Dauerausscheidung nicht zu geben, wenn wir von den spärlichen einschlägigen Erfahrungen bei zerebrospinaler Meningitis absehen, wo nach überstandener Genickstarre im Nasen-Rachenraum — also wieder im Zusammenhang mit dem Digestionstrakt — die Meningokokken gefunden wurden.

Wir besitzen also derzeit eigentlich nur für die Dauerausscheidung von Typhusbazillen eine im gewissen Sinn anatomische Basis, auf der wir uns die sicher auffällige Erscheinung erklären könnten, daß nach bestimmten Infektionskrankheiten die Erreger sich in dem erkrankt gewesenen Organismus dauernd festsetzen, ohne Gesundheitsstörungen zu verursachen. Für diese Frage sind die Tierversuche, über die hier berichtet werden konnte, nicht ohne Interesse, da sie zu Resultaten führten, die bis zu einem gewissen Grad auch für die menschliche Pathologie von Wert zu sein scheinen. Wenn wir daran festhalten, daß darmfremde Bakterien sich im Intestinaltrakt nicht ohne weiteres dauernd ansiedeln und vermehren können, daß aber durch die Vorbehandlung eines Tieres in seinem Organismus scheinbar Verhältnisse geschaffen werden, die diesen darmfremden Mikroben einen länger dauernden Aufenthalt bzw. eine Vermehrung im Intestinaltrakt gestatten, so sind wir wohl zu dem Schluß berechtigt, daß auch durch das Überstehen einer Infektionskrankheit neben vielen andern Veränderungen der Organismus auch in dem Sinn eine Umstimmung erfährt, daß er jetzt den betreffenden Erregern eine dauernde Ansiedlung und Vermehrung in seinem Digestionstrakt ermöglicht. Durch diese Auffassung verliert auch die Pathologie des Abdominaltyphus bezüglich der Dauerausscheidung seine vielleicht unberechtigte Ausnahmestellung, zumal da die Bedeutung der Gallenblase resp. ihres Inhalts für die Dauerausschei-

dung der Typhusbazillen von manchen Seiten energisch angezweifelt wird, indem die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Gallenblase als häufige Folgeerscheinung des Abdominaltyphus und irrelevant für die fäkale Dauerausscheidung der Erreger hingestellt wird.

So erscheint denn die Dauerausscheidung pathogener Bakterien als natürliche Folge einer überstandenen Infektionskrankheit, und mit dieser Auffassung dürfte auch die Häufigkeit dieses Phänomens als ein normaler Vorgang hinlänglich erklärt sein. Dagegen sind wir uns wohl bewußt, daß wir für den im Wesen ähnlichen Begriff der „Bazillenträger“ mit unseren Versuchen keine experimentelle Basis gewinnen konnten; man müßte sich denn entschließen, den scharfen Unterschied der Begriffe „Bazillenträger“ und „Dauerausscheider“ — den es praktisch ohne diese kaum geben dürfte — aufzugeben und anzunehmen, daß auch die Bazillenträger einmal eine ganz leichte, ohne merkliche Gesundheitsstörung einhergehende Erkrankung durchgemacht haben, die sie instand gesetzt hat, die pathogenen Erreger als harmlose Saprophyten zu beherbergen und dauernd auszuscheiden.

### XIII.

## Ein Beitrag zur Pathologie des kongenitalen partiellen Darmdefektes.

(Aus der chirurg. Abteilung des städt. Krankenhauses zu Chikuzen-Wakamatsu, Japan.)

Von

Y. N o g u c h i ,

Direktor der Abteilung.

(Hierzu 3 Textfiguren.)

Hochgradige Defekte des Darmkanals finden sich nur vergesellschaftet mit anderen schweren Mißbildungen. Beim Akardiakus kann der Darm vollständig fehlen. Solche Fälle bieten kein besonderes klinisches Interesse, und die ätiologischen Momente derselben werden entweder nur durch abnorme Keime (primär) oder durch Ernährungsstörung (sekundär) angedeutet.

Ich möchte mich hier darauf beschränken, nur über die Genese des kongenitalen partiellen Darmdefektes zu sprechen. Der Grad desselben wechselt zwischen Defekt (A n i n t e s t i n u m ) und Atresie. Während die Atresie bzw. Stenose des Darmes relativ häufig gefunden wird, kommt der Darmdefekt als angeborene Anomalie äußerst selten zur Beobachtung.

Für die Atresie resp. Stenose des Darmes hat man bisher verschiedene ätiologische Momente angegeben. Die einen nehmen verschiedene Ursachen an, die anderen führen sämtliche Fälle auf eine einheitliche Ursache zurück.