

II.

Zur Kenntnis der Pneumokokken und Streptokokken.

(Aus der Bakteriologischen Abteilung [Geh. Rat Prof. Dr. J. Morgenroth] des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

Von

Dr. med. K. Koch,

Prosektor am Kreiskrankenhaus Berlin-Reinickendorf, früher 1. anatomischem Assistenten am Institut.

Pneumokokken und Streptokokken stellen zweifellos eine durch enge systematische Verwandtschaft zusammengehaltene Gruppe von Mikroorganismen dar. Vor allem bei Betrachtung des morphologischen Verhaltens drängt sich diese Verwandtschaft in solchem Maße auf, daß man geneigt sein könnte, sie mit Lubarsch¹⁾ als eine Arteinheit aufzufassen. Im Laufe der Zeit sind kulturelle Merkmale in den Vordergrund des Interesses getreten und dem Bestreben nutzbar gemacht worden, möglichst scharf umschriebene Arten festzulegen; diesem Bestreben entgegen wirken wiederum Beobachtungen und Versuche, die dahin führen, die Grenzen der Arten und Unterarten zu durchbrechen, Übergänge und Umwandlungen festzustellen. Neuerdings hat sich der Kreis der zur Diagnostik herangezogenen Merkmale insofern erweitert, als die Entwicklung der Chemotherapie und der chemotherapeutischen Desinfektion spezifische biochemische Reaktionen gerade der Mikrokokken kennenlehrt, deren Verwendung für die Zwecke der Diagnostik nicht umgangen werden durfte. Schon lange verfügen wir über eine Reaktion ähnlicher Art, nämlich die für Pneumokokken charakteristische Neufeldsche Gallenreaktion²⁾, die schon vor Jahren in unserem Laboratorium bestätigt und durch die Verwendung des taurocholsauren Natron an Stelle der in ihrer Zusammensetzung sehr wechselnden Blasengalle im Sinne einer mikrobiochemischen Reaktion vervollkommenet wurde³⁾.

Das Bestreben nach einer möglichst ausgebildeten Diagnostik, nach scharfer Abtrennung von Arten und Unterarten entspringt auf diesem Gebiete keineswegs einem rein theoretischen, subtilen Unterscheidungen nachjagenden Bedürfnis, es ist vielmehr der Ausdruck eines sich dauernd geltend machenden praktischen Bedürfnisses, wie es in klinischer und pathologischer Richtung empfunden wird. Die praktische Medizin ist an dem Ausbau der bakteriologischen Diagnostik um so mehr interessiert, als das Gebiet der Streptokokken- und Pneumokokkeninfektionen nächst der Tuberkulose die wichtigste Stelle unter den Infektions-

¹⁾ O. Lubarsch, Lubarsch und Ostertag, Ergebn. 1896 III. Jhrg. I, S. 178.

²⁾ Siehe Neufeld und Haendel, Handb. von Kolle-Wassermann, 2. Aufl. Bd. 4, S. 525.

³⁾ R. Levy, Virch. Arch. Bd. 187, 1907, S. 327.

krankheiten einnimmt und die Richtung auf eine spezifische Therapie dieser Erkrankungen — sei es nun Immunotherapie oder Chemotherapie — dauernd die Klinik fesseln muß.

So sei vor allem daran erinnert, daß der wissenschaftliche Ausbau einer Serumtherapie der Streptokokken- und Pneumokokkeninfektion auf einer scharfen Trennung des *Streptococcus longus* s. *haemolyticus* auf der einen Seite und des *Pneumococcus* auf der andern Seite beruht; daß sich im Laufe der Forschung innerhalb der beiden Arten noch Differenzierungen in bezug auf den Rezeptorenapparat ergeben haben, hat die grundlegende Trennung nicht durchbrochen. Im Gegenteil, hätte man sie von Anfang an nicht durchgeführt, so wäre an eine Ordnung der beobachteten Erscheinungen wohl überhaupt nicht zu denken gewesen.

Ebenso ging die von Morgenroth und seinen Mitarbeitern begründete Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion¹⁾ notwendigerweise von der Anschauung aus, daß der „Pneumokokkus“ eine Arteinheit bildet, eine Einheit, die — dem Vorgang von Beitzke und Rosenthal²⁾ folgend — den vielfach noch als *Streptococcus mucosus* bezeichneten *Pneumococcus mucosus* mit einschließt.

Nachdem die spezifische Pneumokokkenwirkung des Optochin (Aethylhydrocuprein) im Tierversuch und *in vitro* erwiesen war, folgte die Anwendung des Mittels bei Pneumokokkeninfektionen des Menschen, die lokale Anwendung bei *Ulcus serpens corneae*, Dakryozystoblennorrhoe, Pneumokokkenkonjunktivitis und zur Desinfektion des Konjunktivalsacks auf der einen Seite, die Anwendung zur Behandlung der Pneumokokkeninfektionen der Luftwege, insbesondere der fibrinösen Pneumonie, auf der andern Seite.

Ohne hier auf die klinische Seite dieser Therapie einzugehen, soll auf die ganz selbstverständliche Bedeutung der Frage hingewiesen werden: Ist die Empfindlichkeit der Pneumokokken gegenüber dem Optochin eine allgemeine oder kommen auch Ausnahmen, d. h. Pneumokokken vor, die gegenüber dem Optochin eine abnorm geringe Empfindlichkeit aufweisen? Es ist klar, daß die genaue Untersuchung dieser Frage und ihre Beantwortung besonders für die Beurteilung klinischer Mißerfolge von größter Bedeutung ist und daß sie von nicht minderer Bedeutung für die Verwertung des Optochin als Hilfsmittel der bakteriologischen Diagnostik erscheint. Die hier mitzuteilenden Fälle werden in dieser Richtung, wie ich glaube, von einigem Interesse sein, zum mindesten zeigen sie die Notwendigkeit dieser Untersuchungen und lehren gewisse Kautelen kennen, die zur Vermeidung von Irrtümern eingehalten werden müssen.

Vorauszuschicken ist für die Beurteilung der ganzen Frage, daß das Vorkommen von Pneumokokken, die eine Festigkeit im Sinne Ehrlichs erlangt haben, von vornherein anzunehmen ist. Denn es ist schon lange im hiesigen La-

¹⁾ Siehe zusammenfassende Darstellung von Morgenroth, Berl. klin. Wschr. 1917, Nr. 3.

²⁾ H. Beitzke und O. Rosenthal, Arbeiten aus dem Patholog. Institut Berlin, 1906, S. 349 ff.

laboratorium gezeigt worden, daß hochempfindliche Pneumokokken durch systematische Optochinbehandlung *in vitro* und *in vivo* leicht und in relativ kurzer Zeit gefestigt werden können¹⁾. Es ist daher anzunehmen, daß man in allen klinischen Fällen, in denen mit Optochin behandelt ist, mit ihrem Vorkommen rechnen muß. Es möge hier schon vorausgeschickt werden, daß sie nur dann mit Sicherheit als künstlich gefestigte Mikroorganismen zu erkennen und von möglicherweise vorkommenden originär unempfindlichen Pneumokokken zu trennen sind, wenn vor der Behandlung eine einfach auszuführende Empfindlichkeitsprüfung *in vitro* stattgefunden hat unter Benutzung des frisch gewonnenen Stammes.

Von dem bisher über das Verhalten der Pneumokokken gegenüber dem Optochin Bekanntgewordenen wollen wir hier nur die experimentellen Daten berücksichtigen. Das vorliegende Material enthält, soweit es uns bekannt ist, noch keine Mitteilung über unempfindliche Pneumokokken, und dies bildet auch den Grund, weshalb hier einige Befunde dieser Art mitgeteilt werden. Sie bilden auch in unserem Laboratorium Seltenheiten; zahlreiche Pneumokokkenstämme sind hier im Laufe der Jahre untersucht worden und haben normale Empfindlichkeit gegen Optochin erwiesen. Insbesondere hat Dr. Otani eine Anzahl ganz frisch gewonnener Pneumokokkenstämme (besonders von Augenaaffektionen und Stämme von *Pneumococcus mucosus*) sorgfältig untersucht und ihr Verhalten normal befunden; die Arbeit wird später veröffentlicht werden.

Zu den meisten im hiesigen Laboratorium ausgeführten Versuchen diente ein *Pneumococcus I*, den uns Geheimrat Neufeld überlassen hatte; er bewahrte jahrelang volle Empfindlichkeit, bis er dieselbe plötzlich verlor, worauf noch zurückzukommen ist. Gutmann²⁾ untersuchte dann unter Morgenroths Leitung elf im übrigen typische Pneumokokkenstämme und konnte schon damals die wichtige Feststellung machen, daß sie ohne Ausnahme im Tierversuch in charakteristischer Weise durch Optochin beeinflusst wurden, daß also unempfindliche Stämme voraussichtlich sehr in der Minderheit seien. Hervorgehoben sei, daß dies alles vielfach durch Mäuse geschickte, gut pathogene Stämme waren. Gutmann schildert schon einen gegen die Optochintherapie völlig refraktären Kokkus, der zunächst einem Pneumokokkus glich, dann aber durch das Fehlen der Gallenreaktion (bei vorhandener Tiervirulenz) und den Mangel der Kapsel im Blut der Maus abzutrennen war.

Von Wichtigkeit ist ferner der von R. Levy³⁾ geführte Nachweis, daß der *Pneumococcus mucosus* sich auch in bezug auf sein Verhalten dem Optochin gegenüber als ein echter Pneumokokkus erweist. Die mit einem hochvirulenten Stamm infizierten Mäuse wurden in typischer Weise durch Optochin gerettet. Dem schließen sich die schon oben erwähnten Befunde Otanis in unserem Labora-

¹⁾ Morgenroth und Kaufmann, *Ztschr. f. Immuf.* Bd. 15, 1912, S. 610, Tugendreich und Russo, ebenda, Bd. 19, 1913, S. 156.

²⁾ Gutmann, *Ztschr. f. Immuf.* Bd. 15, 1912, S. 625.

³⁾ R. Levy, *Berl. klin. Wschr.* 1912, Nr. 53.

torium an. Gleichfalls von normaler Empfindlichkeit erwies sich ein von Engwer ¹⁾ durch Meerschweinchenpassage in seiner Virulenz für diese Tierart hochgradig gesteigerter Stamm.

Auch Boehncke ²⁾ stellte in Ehrlichs Institut die Beeinflussung typischer Pneumokokkenstämme (auch durch kombinierte Chemo- und Serotherapie) fest. Von besonderer Wichtigkeit erscheinen aber seine Versuche an zwei atypischen Pneumokokkenstämmen, die durch Pneumokokkenserä verschiedener Herkunft im Tierversuch nicht beeinflußt wurden; beide unterlagen der Optochineinwirkung.

Rosenthal und Stein ³⁾ untersuchten sechs Pneumokokkenstämme (darunter einen schon von Boehncke geprüften) im Tierversuch, die sich sämtlich optochinempfindlich erwiesen im Gegensatz zu ihrem wechselnden Verhalten der therapeutischen Einwirkung des Kamphers gegenüber.

Auf einen von Köhne ⁴⁾ untersuchten Pneumokokkenstamm, der sich zunächst als von Haus aus optochinest erwies — wohl der erste seiner Art — kommen wir noch im Zusammenhang zurück.

Endlich bestätigte Moore ⁵⁾ aus dem Rockefeller-Institut die allgemeine Regel, von der also der eben erwähnte Köhnesche Stamm bisher die einzige — scheinbare — Ausnahme bildet, daß die Pneumokokken in vivo und in vitro generell hochempfindlich gegen Optochin sind, an weiteren 12 Stämmen, unter denen die vier bis jetzt bekannt gewordenen, verschiedenen serologischen Typen vertreten sind.

Diese Übersicht, aus der hervorgeht, daß die hohe Beeinflußbarkeit durch Optochin eine sehr allgemeine Eigenschaft der Pneumokokken bildet, ließ den Vorschlag, sie der systematischen Diagnostik, die hier in besonders engem Zusammenhang mit der spezifischen Therapie steht, nutzbar zu machen, naheliegend erscheinen. Gutmann machte zuerst diesen Vorschlag, aber nur in Hinblick auf den Tierversuch, dessen allgemeiner Anwendung wohl manches Hindernis im Wege steht.

Zur diagnostischen Verwendung erscheint vielmehr der Reagenzglasversuch geeignet, der rasch, einfach und ohne nennenswerte Kosten auszuführen ist und der vor allem, soweit dies überhaupt nur möglich ist, die Mikroorganismen in ihrer ursprünglichen Beschaffenheit erfaßt. Praktisch, gerade für die Fragen der klinischen Diagnostik, kommt neben ihm der Tierversuch schon deshalb zunächst nicht in Betracht, weil der *Streptococcus viridans* s. *mitior*, um dessen Abtrennung von dem Pneumokokkus es sich vielfach handelt, bekanntlich häufig nicht tierpathogen ist und, wenn dies der Fall ist, im Gegensatz zum Pneumokokkus auf höhere Virulenzgrade nicht gebracht werden kann.

¹⁾ Engwer, Ztschr. f. Hyg. Bd. 73, 1912, S. 198.

²⁾ Boehncke, Münch. Med. Wschr. 1913, Nr. 8.

³⁾ Rosenthal und Stein, Ztschr. f. Immunf. Bd. 20, 1914, S. 572.

⁴⁾ Köhne, Ztschr. f. Immunf. Bd. 20, 1914, S. 521.

⁵⁾ Moore, Journ. of exp. med. Bd. 22, 1915, S. 269.

In dieser Richtung ging die erste systematische Untersuchung von G. Nachmann¹⁾ aus. Sie setzte sich das Ziel, „an einer größeren Zahl von Streptokokken und Pneumokokken nachzuweisen, daß es ein Gebiet der Optochinverdünnung gibt, wo alle Streptokokkenstämme wachsen, Pneumokokkenstämme aber gehemmt werden, um diese Verdünnung dann als das diagnostische Mittel für Pneumokokken in die bakteriologische Praxis einzuführen. Außerdem sollte festgestellt werden, ob der *Streptococcus mucosus*, der schon wegen seiner Tierpathogenität und seiner Auflösbarkeit in taurocholsaurem Natron zu den Pneumokokken gerechnet worden ist, auch durch sein Verhalten gegenüber dem Optochin ihnen anzureihen ist“.

Es wurden zunächst in Aszitesbouillon 19 Pneumokokkenstämme und 6 Stämme von *Pneumococcus mucosus* geprüft, die sich alle auch in ihren übrigen Eigenschaften als echte Pneumokokken erwiesen; als Kriterium wurde die völlige Wachstumshemmung angenommen. Die Stämme von *Pneumococcus mucosus* schlossen sich in ihrem Verhalten durchaus den Pneumokokken an. Keiner der geprüften 25 Stämme zeigte bei einer Verdünnung des Optochin hydrochloricum von 1 : 200 000 noch Wachstum.

Ein durchaus anderes Verhalten zeigten die 25 Streptokokkenstämme, unter denen sich 17 hämolytische und 8 nichthämolytische befanden. Eine Hemmung trat erst bei höheren Konzentrationen von 1 : 10 000 und 1 : 5000 auf, einige wurden erst bei 1 : 2500 gehemmt.

Erwähnt muß jedoch werden, daß Nachmann auch zwei von Pneumonien herrührende Stämme beobachtete, die eine Ausnahmestellung zeigten. Sie zeigten kulturell und im Tierversuch die Eigenschaften des *Pneumococcus mucosus*, lösten sich aber nicht in *Natr. taurocholic.* und verhielten sich dem Optochin gegenüber wie Streptokokken, indem sie erst bei 1 : 5000 gehemmt wurden. Diese beiden Stämme finden ein Widerspiel in unseren eigenen Beobachtungen; für sie gelten auch die Schlußfolgerungen, die wir aus diesen ziehen werden. Der Ansicht Nachmanns, daß „solche im Reagenzglas nicht beeinflussbaren Stämme wahrscheinlich auch therapeutisch nicht anzugreifen wären, also für den Kliniker als Pneumokokken nicht in Betracht kämen“, werden wir uns nicht anschließen können.

Immerhin ergibt sich aus den Untersuchungen von Nachmann, daß in der weitaus größten Zahl der Fälle Pneumokokken und Streptokokken ein ganz typisches Verhalten dem Optochin gegenüber zeigen und daß deshalb das Optochin als differentialdiagnostisches Hilfsmittel herangezogen werden darf und soll.

Die unempfindlichen Pneumokokkenstämme — also bisher der Köhnesche Stamm und die beiden Nachmannschen Stämme — bilden ein besonderes Problem. Das vereinzelte Vorkommen primär resistenter Stämme würde ebensowenig wie das erwartete Auftreten der Chemoflexion und der erworbenen Ar-

¹⁾ G. Nachmann, Ztlbl. f. Bakteriol. I, Abt. Org., Bd. 77, 1915, S. 198.

zeneifestigkeit im Laufe der Optochinbehandlung der Pneumokokkeninfektionen den therapeutischen und auch den diagnostischen Wert des Optochin beeinträchtigen, aber beide Möglichkeiten verdienen die größte Aufmerksamkeit des Klinikers. Die Klinik hat sich mit diesen für die Optochintherapie wichtigen Fragen — wohl durch die Schwierigkeiten, wie sie der Krieg mit sich brachte — noch kaum befaßt, sie wird dies aber sicherlich tun, und es ist nötig, ihr hierzu die Wege zu ebnen und methodische Schwierigkeiten zu beseitigen.

Nur Haas¹⁾ hat in einer Mitteilung aus der Gießener inneren Klinik auf die Notwendigkeit einer sorgfältigen bakteriologischen Kontrolle bei der Optochintherapie der Pneumonie hingewiesen. „Soll die Wirksamkeit des Optochins bei der Behandlung der Pneumonie eine richtige Kritik erfahren, so muß in erster Linie die bakteriologische Diagnose Aufklärung verschaffen, ob eine Pneumokokkeninfektion vorliegt oder nicht.“ Hierzu kommt noch die nicht minder wichtige Frage, ob der etwa vorliegende Pneumokokkus optochinunempfindlich ist oder im Laufe der Behandlung geworden ist.

Haas selbst hat leider die Prüfung der Optochinempfindlichkeit des von ihm gezüchteten Kokkus nicht ausgeführt. Nach den beschriebenen Merkmalen ist derselbe schwer zu klassifizieren. Haas spricht ihn in Übereinstimmung mit P. Schmidt als *Pneumococcus mucosus* an, den er generell für unempfindlich gegen Optochin hält — nicht mit Recht, wie sich aus den sonst vorliegenden Beobachtungen ergibt. Die Beschreibung, die Haas gibt, spricht allerdings für einen Pneumokokkus, doch besteht eine starke Abweichung von dem typischen Bild darin, daß die Blutplatte nicht verfärbt wird; auffallend ist auch die fadenziehende Beschaffenheit der Kulturen auf festen Nährböden. Jedenfalls muß in Zukunft die Anregung von Haas befolgt werden, und zwar unter Heranziehung der Optochinprobe, Einhaltung der noch zu besprechenden Kautelen und Prüfung der Pneumokokken vor und eventuell nach der Behandlung.

In unserem Laboratorium hat unabhängig von G. Nachmann Rochs²⁾ die Optochinreaktion zur Differentialdiagnose herangezogen und hierüber berichtet. In dem einen Fall handelte es sich um einen sehr wenig virulenten, in langen gewundenen Ketten wachsenden Pneumokokkus, der anfangs negative Gallenreaktion gab, die positiv wurde, als es gelungen war, den Stamm tiervirulent zu machen. Der Kokkus wurde durch die Optochinreaktion als Pneumokokkus identifiziert, sowohl im Tierversuch als durch den Reagenzglasversuch, in dem 1 : 160 000 (weitere Verdünnungen wurden nicht angewandt) schon bei zwei-stündiger Einwirkung bei 37° Abtötung ergab. Wäre der Tierversuch, was bei der geringen Virulenz leicht hätte stattfinden können, negativ geblieben, so hätte die Optochinreaktion, wie Rochs mit Recht bemerkt, als solche das maßgebende Moment für die Diagnose gebildet.

¹⁾ Haas, Münch. Med. Wschr. 1916, Nr. 21.

²⁾ Rochs, Virch. Arch. Bd. 220, 1915, S. 328 ff.

In dem zweiten Fall ließen die diagnostischen Methoden zur Unterscheidung des Pneumokokkus und *Streptococcus viridans* zunächst ganz im Stich. Optochin zeigte im Reagenzglas eine Einwirkung bei 1 : 10 000, worauf die Diagnose auf *Streptococcus viridans* gestellt wurde. Als schließlich doch noch eine der zahlreichen, mit großen Mengen infizierten Mäuse starb, wurde die Diagnose bestätigt, indem das Bauchhöhlenexsudat runde Kokken ohne Kapseln zeigte.

Inzwischen haben sich die aus chemotherapeutischen Bestrebungen hervorgegangenen diagnostischen Hilfsmittel noch vermehrt durch die Auffindung von Abkömmlingen des Chinins, welche eine besonders hohe Desinfektionskraft gegenüber Streptokokken besitzen. Morgenroth und Tugendreich¹⁾ stellten fest, daß dem Eucupin (Isoamylhydrocuprein und dem Vuzin (Isoctylhydrocuprein) eine besonders starke Wirkung auf den *Streptococcus haemolyticus* zukommt. Im Mittel wirkt Eucupin bihydrochloricum bei der üblichen Versuchsanordnung in Aszitesbouillon auf den *Streptococcus haemolyticus* in der Konzentration 1 : 80 000 abtötend. Diese Ergebnisse wurden auch weiterhin durch Morgenroth und Bumke an zahlreichen frischen Streptokokkenstämmen bestätigt.

Von besonderem diagnostischen Interesse war in dieser Richtung gleichfalls das Verhalten des *Streptococcus viridans*. Die von Nachmann und von Rochs festgestellte geringe Empfindlichkeit bestätigte auch Morgenroth²⁾ an zwei Fällen, in denen noch eine Konzentration 1 : 10 000 und 1 : 50 000 ertragen wurde (höhere Konzentrationen wurden nicht untersucht).

Bei dem zweiten dieser Stämme brachte Morgenroth erstmalig das Vuzin zur Anwendung; der *Streptococcus viridans* erwies sich hier als nicht unerheblich resistenter als der typische *Streptococcus longus*, indem erst bei 1 : 10 000 (24 Stunden 37°) eine Abtötung eintrat.

Was die Einwirkung des Eucupin auf Pneumokokken betrifft, so fanden Morgenroth und Bumke dieselbe bei Prüfung des Laboratoriumstammes I. in $\frac{1}{3}$ -Serum 20 mal schwächer als diejenige des Optochin. Doch liegen hier ausgedehnte Erfahrungen noch nicht vor, so daß auch in dieser Hinsicht unsere folgenden Beobachtungen eine gewisse Bereicherung unserer Kenntnisse bilden werden.

Wir schildern zunächst das Verhalten einiger Pneumokokkenstämmen, das nicht der Norm entspricht und der Aufklärung bedarf.

Fall 1. Die Abimpfung erfolgte am 11. VII. 17 durch Geh. San.-Rat Dr. Cramer in Cottbus von einem *Ulcus corneae serpens*, welches auf längere Optochinbehandlung, die nach den von Cramer schon früher mitgeteilten Prinzipien durchgeführt wurde, keine Neigung zur Rückbildung zeigte. Es wurde dort zunächst auf Aszitesagar überimpft, das Röhrchen kam sofort nach der Einsendung in den Brutschrank und es entwickelten sich einzelne tautropfenförmige Kolonien, die nun weiter untersucht wurden (13. VII. 17). Bei der Verimpfung auf Blutagar

¹⁾ Morgenroth und Tugendreich, Berl. klin. Wschr. 1916, Nr. 29 und Biochem. Ztschr. 1917, Bd. 79, S. 257.

²⁾ Siehe Sitzungsber. d. Berl. Med. Ges. vom 26. VII. 1916, Berl. klin. Wschr. 1916, Nr. 46. (Beide Fälle sind hier als Fall 5 a und 5 b ausführlich mitgeteilt, was den bakteriologischen Befund betrifft.)

wuchsen tautropfenförmige Kolonien ohne Hämolyse mit deutlicher Grünfärbung der Umgebung. Aszitesbouillon erschien nach 24^h 37° fast klar mit geringem Bodensatz, der nicht krümelig war, sondern beim Aufschütteln zunächst als feine Wolke erschien und sich völlig in der Bouillon verteilen ließ¹⁾; mikroskopisch lanzettförmige, grampositive Diplokokken.

Am 20. VII. 17, also neun Tage nach der Abimpfung, erfolgte eine Einstellung mit Optochin hydrochloricum und Eucupin bihydrochloricum. Als Stammlösungen (vom 12. VII. und 9. VII.) wurden Lösungen 1 : 300 in Aq. dest. verwendet, die zunächst mit Wasser verdünnt wurden, um bei den höheren Konzentrationen, die gewählt wurden, Ausfällungen zu vermeiden. Die schwächeren Verdünnungen wurden in Aszitesbouillon (20 % Aszites) vorgenommen. Die Einsaat war eine große; zu 2 cem Verdünnung wurden zwei Tropfen 24 stündiger Vollkultur zugesetzt. Das Ergebnis der Versuche ist in folgender Tabelle enthalten.

Optochin hydrochloric²⁾.

| | | | |
|------------------------|----------------|-------------------------|-------|
| 1 : 3000 | auf Blutplatte | kein Wachstum | |
| 1 : 30 000 | in Bouillon | Trübung, auf Blutplatte | + + |
| 1 : 300 000 | " | " | + + + |
| 1 : 600 000 u. weniger | " | " | + + + |
| Kontrolle | " | " | + + + |

Eucupin bihydrochl.

| | | |
|------------------------|---|---------------|
| 1 : 3000 | auf Blutplatte | kein Wachstum |
| 1 : 30 000 | } klar, auf Blutplatte | kein Wachstum |
| 1 : 60 000 | | |
| 1 : 120 000 | | |
| 1 : 240 000 | Trübung, wolkiger Bodensatz, auf Blutplatte | + + + |
| 1 : 480 000 u. weniger | | + + + |

Es erfolgte nun, von dem Kontrollröhrchen dieses Versuches ausgehend, Weiterzüchtung auf Aszitesbouillon, abwechselnd mit Mäusepassagen. Der Pneumokokkus zeigte stets starkes Wachstum mit leicht aufschüttelbarem Bodensatz neben gleichmäßiger Trübung der Bouillon; mikroskopisch zeigten sich grampositive lanzettförmige Kokken zu zweien und in kurzen Ketten. Die Mäuse erhielten 1,0 cem Vollkultur intraperitoneal und starben regelmäßig innerhalb 24 Stunden mit reichlichen lanzettförmigen Diplokokken mit gut ausgeprägten Kapseln im Blut. Tierpassagen wurden ausgeführt am 25. VII., 27. VII. und 8. VIII., also im ganzen nur drei, die beiden letzteren in größerem Abstand.

Am 22. VIII., also etwa einen Monat nach der ersten Einstellung und zwei Wochen nach der letzten Tierpassage, wurde eine erneute Einstellung mit Optochin und Eucupin vorgenommen, drei Tropfen Vollkultur auf 2,0 cem Verdünnung.

Optochin.

| | | |
|---------------|---|---------------|
| 1 : 5 000 | } Bouillon klar, auf Blutagar | kein Wachstum |
| 1 : 10 000 | | |
| usf. | | |
| 1 : 1 280 000 | | |
| Kontrolle | Trübung und wolkiger Bodensatz auf Blutagar | + + + |

¹⁾ Es kommen, obzwar selten, auch im übrigen typische Pneumokokken vor, die in Bouillon mit krümeligem Bodensatz, dem mikroskopisch lange, verknäuelte Ketten entsprechen, wachsen, wie es im allgemeinen als charakteristisch für den *Streptococcus longus* (conglomeratus) angesehen wird. Hierauf ist bei der Diagnostik zu achten. Siehe den von Rochs (a. a. O.) beschriebenen oben erwähnten Pneumokokkus.

²⁾ + + + bedeutet reichliches Wachstum in dichtem Rasen tautropfenförmiger Kolonien, + + bedeutet geringeres Wachstum in deutlich trennbaren Einzelkolonien, + ist spärliches Wachstum vereinzelter Kolonien, (4-) Wachstum ganz vereinzelter Kolonien.

Eucupin.

| | | |
|---------------|---|---|
| 1 : 5 000 | } | klar, auf Blutplatte kein Wachstum |
| 1 : 10 000 | | |
| usf. bis | | |
| 1 : 80 000 | | |
| 1 : 160 000 | | verunreinigt, aber erkennbar, daß keine Pneumokokken auf Blutplatte gewachsen |
| 1 : 320 000 | } | Trübung, im letzten Röhrchen auch Bodensatz, auf Blutplatte + + + |
| 1 : 620 000 | | |
| 1 : 1 280 000 | | |

Dieser Pneumokokkus, der als Erreger eines Ulcus serpens corneae und nach seinen Eigenschaften in Kultur und Tierversuch als durchaus typisch anzusehen ist, zeigt im Reagenzglasversuch ein ganz besonderes Verhalten, das in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung erscheint.

Was sein Verhalten dem Eucupin gegenüber betrifft, so ist seine Empfindlichkeit eine recht große; vor allem ist zu bemerken, daß sie nicht unerheblich größer ist als die von Morgenroth und Tugendreich festgestellte, in vielen Untersuchungen im hiesigen Laboratorium bestätigte Durchschnittsempfindlichkeit frisch aus Eiter gezüchteter hämolytischer Streptokokken. In dem ersten Versuch (vor der Tierpassage) findet durch eine Verdünnung 1 : 120 000 in Aszitesbouillon innerhalb etwa 20 Stunden völlige Abtötung statt, 1 : 240 000 scheint keinen Einfluß mehr auszuüben. Mit dem Verhalten der Streptokokken verglichen, dürfte dies die Empfindlichkeit der am stärksten empfindlichen Streptokokkenstämme noch erheblich übertreffen. Im zweiten Versuch, nach den Tierpassagen, ist die Empfindlichkeit auf keinen Fall verringert, möglicherweise eher erhöht; jedenfalls tötet die Verdünnung 1 : 160 000 noch vollständig ab. Das gesamte Verhalten bietet nichts Ungewöhnliches, da wir neuerdings mehrfach im Laboratorium eine Empfindlichkeit der Pneumokokken von gleicher Größenordnung festgestellt haben.

Dagegen zeigt zunächst das Verhalten dem Optochin gegenüber starke Abweichungen von dem gewohnten Bild. Eine sehr hohe Optochinempfindlichkeit der Pneumokokken, die durch Verdünnungen von 1 : 500 000 bis 1 : 1—2 Millionen, ja sogar gelegentlich noch durch Verdünnungen von 1 : 10 Millionen abgetötet werden, ist als die Regel anzusehen. Hier aber zeigt die erste Untersuchung (vor den Tierpassagen) eine ganz erstaunliche Unempfindlichkeit des Pneumokokkus gegenüber dem Optochin. Schon eine Konzentration 1 : 30 000 bewirkt nicht mehr als eine gewisse Wachstumshemmung. Man könnte geneigt sein, wenn man die übrigen Merkmale außer acht ließe, dem Verhalten gegenüber Optochin folgend an einen Streptokokkus zu denken.

Ein ganz anderes Bild bietet nun der gleiche Pneumokokkus nach drei Mäusepassagen. Es hat sich volle typische Empfindlichkeit eingestellt. Eine Grenze ist in dem Versuch nicht erreicht, aber noch die Verdünnung 1 : 1 280 000 wirkt abtötend, die Empfindlichkeit ist also gegenüber dem früheren Zustand mindestens um das 40—50 fache gestiegen.

Die Beobachtung bietet nun dadurch besondere Verhältnisse, als dieses *Ulcus serpens* zu den seltenen, durch Optochin nicht beeinflussbaren Fällen gehörte; es taucht natürlich sofort die Frage auf, ob es sich um einen abnormen, von Haus aus gegen Optochin festen Pneumokokkus handelt oder ob im Verlauf der Optochinbehandlung eine rasche Festigung eingetreten ist.

Die Frage ist nicht zu beantworten, da der Zustand des Pneumokokkus vor Beginn der Behandlung unbekannt ist. Der Verlust der Unempfindlichkeit durch Tierpassage ist in dieser Richtung nicht zu verwerten. Es ist zwar richtig, daß im Laboratorium systematisch gefestigte Pneumokokken, entsprechend den Befunden Ehrlichs an Trypanosomen, auch nach lange fortgeführten Tierpassagen ihre Festigkeit behalten. Dies läßt aber keine zwingenden Schlüsse auf das etwaige Verhalten von Pneumokokken zu, die ganz rasch eine Festigung erlangt haben. Die Tatsache, daß eine solche und zwar hochgradige Festigung eintreten kann, steht außer Zweifel, dagegen ist ihre Dauer noch nicht genügend erforscht.

Es steht aber für die Entstehung einer solchen Festigkeit noch ein drittes Moment in Frage, das im Laufe vieljähriger Laboratoriumsarbeit gelegentlich zur Geltung kam. Wir haben besonders an dem seinerzeit von Neufeld erhaltenen Pneumokokkus Ia, der jahrelang zu vielen Versuchen diente und sich stets bewährte, neuerdings (1917) ein plötzliches Absinken der Empfindlichkeit bis zu dem hier beschriebenen Grade beobachtet und ganz analog gefunden, daß erst eine Anzahl Tierpassagen sie wieder zu normaler Höhe brachte.

Dieses Ergebnis schließt sich einer schon früher von Köhne (a. a. O.) aus Neufelds Laboratorium beschriebenen interessanten Beobachtung an.

Es handelte sich um einen sonst typischen Pneumokokkenstamm unbekannter Herkunft, der offenbar schon einige Zeit im Laboratorium gehalten wurde. Dieser Stamm war in höchstem Maße unempfindlich gegen Optochin, denn er wuchs noch in Bouillon mit einem Gehalt von 1 : 3000 Optochin hydrochloricum. Nachdem dieser Stamm noch fünf Passagen durch optochinhaltige Bouillon durchgemacht hatte, wurde mit ihm eine Maus intraperitoneal infiziert. Eine aus dem Blut dieser Maus angelegte Bouillonkultur hatte nun die Festigkeit verloren. Sie wuchs nicht mehr in einer Optochinkonzentration von 1 : 100 000. — Auf die weiteren interessanten Beobachtungen Köhnes einzugehen, ist in diesem Zusammenhang nicht notwendig.

Man muß nach unseren und Köhnes Beobachtungen damit rechnen — und das gibt dem hier beschriebenen Fall eine besondere praktisch-diagnostische Bedeutung —, daß die Pneumokokken bei der Fortzüchtung ihre spezifische Optochinempfindlichkeit verlieren, wenn dies gewiß auch zu den Ausnahmen gehört; Tierpassagen — unter Umständen eine einzige, wie bei Köhne — stellen die normale Empfindlichkeit wieder her. Die Verhältnisse erinnern hier etwas an das Verhalten der Pneumokokken gegenüber der Neufeldschen Gallenreaktion; hier wie dort schaffen Tierpassagen die normale Empfindlichkeit.

Für die diagnostische Praxis ergibt sich aus diesem Fall die wichtige

Folgerung, daß die Prüfung der Optochinempfindlichkeit stets an ganz frischen, eben aus den pathologischen Produkten herausgezüchteten Pneumokokken vorgenommen wird.

Dies ist besonders dann zu beachten, wenn man zu den dringend zu fordernden systematischen bakteriologischen Untersuchungen und Empfindlichkeitsprüfungen derjenigen Pneumokokken übergeht, die aus Krankheitsfällen gewonnen sind, welche sich der Optochinbehandlung gegenüber als refraktär erweisen. Es gilt dies nicht nur vom *Ulcus serpens*, sondern vor allem auch von solchen Pneumonien (Bronchopneumonien), die trotz ganz sachgemäßer, sicherer Frühbehandlung unbeeinflusst bleiben. Bis jetzt sind diese letzteren Fälle (abgesehen von dem zitierten Haasschen Fall) einfach ohne weitere Untersuchung von der Klinik hingenommen worden.

Bei Pneumokokken, die nicht mit Optochin in Berührung gekommen waren und die bei etwas verspäteter Untersuchung sich als unempfindlich erweisen, so wie bei Laboratoriumstämmen, dürfte voraussichtlich die Tierpassage in der Lage sein, ein normales Verhalten wiederherzustellen.

Besonders bemerkenswert ist aber noch die Unabhängigkeit des Verhaltens gegenüber Optochin einerseits, gegenüber Eucupin andererseits. Dieselbe bestätigt nur, daß die Optochinwirkung in ihrer ganzen chemisch-biologischen Grundlage von der Wirkung der übrigen, die Aethoxygruppe nicht enthaltenden Chinaalkaloiden, völlig und dem Wesen nach verschieden ist. Ganz in Einklang mit unseren Beobachtungen, zeigen neuere Versuche von Dr. Tugendreich im hiesigen Laboratorium, daß auch bei künstlicher hochgradiger Festigung des Pneumokokkus gegen Optochin die Empfindlichkeit gegen dessen höhere Homologen nicht beeinflußt wird.

Fall 2. Der zweite Fall, der der Beachtung wert erscheint, schließt sich insofern an den eben geschilderten an, als gleichfalls optochinfeste Pneumokokken nach erfolgloser Optochinbehandlung vorliegen, und zwar bei einer Bronchopneumonie eines Säuglings.

Kind K. Sch., 11 Monate alt, aufgenommen in die Kinderklinik der Charité am 15. VI. 17, erkrankt am 13. VII. unter Masernverdacht und erhält prophylaktisch 0,05 Optochin basicum 3 mal täglich. Nach Abklingen der Masernerscheinungen treten am 25. VII. Erscheinungen von Lungenentzündung auf, die bei weiterer Optochinverordnung allmählich zunehmen. Am 29. VII. Exitus infolge von Lungenentzündung. Bei der Sektion fand sich eine ausgedehnte doppelseitige Bronchopneumonie mit älteren und frischeren pleuritischen Veränderungen. Kompensatorisches Randemphysem; chronische eitrige Bronchitis mit zylindrischen Bronchiektasen; Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzventrikels.

Da es wichtig schien, festzustellen, durch welche Art von Mikroorganismen die Pneumonie veranlaßt war, wurde am 1. VIII. von der Lunge des Kindes auf Aszitesbouillon und Aszitesagar abgeimpft. Nach 24 stündigem Verweilen im Brutschrank erschien die Aszitesbouillon trübe mit deutlichem Bodensatz, der sich beim Aufschütteln wolkig in der Bouillon verteilte. Das Grampräparat zeigte grampositive, lanzettförmige Diplokokken und einzelne grampositive runde Kokken. Bei der Weiterverimpfung von Bouillon auf Blutagar wuchsen feinste tautropfenförmige Kolonien mit deutlicher Grünfärbung der Umgebung ohne Hämolyse, die sich im hängenden

Tropfen als aus lanzettförmigen Diplokokken zusammengesetzt erwiesen. Auf dem von der Leichenlunge beimpften Aszitesagar zeigten sich nach 24^h 37° neben feinen grauweißen Kolonien größere schleimige Kolonien, die zur weiteren Untersuchung gesondert auf Blutagar verimpft wurden.

Auf der mit den feinen Kolonien beimpften Blutagarplatte wuchsen feinste tautropfenförmige Kolonien mit deutlicher Grünfärbung der Umgebung ohne nennenswerte Hämolyse; mikroskopisch lanzettförmige grampositive Diplokokken. Bei der Weiterverimpfung auf Aszitesbouillon zeigte diese nach 24^h bei 37° eine gleichmäßige Trübung und einen deutlichen Bodensatz, der beim Aufschütteln zuerst als feine Wolke erschien, um sich dann leicht in der Bouillon verteilen zu lassen; mikroskopisch grampositive lanzettförmige Diplokokken. Eine am 7. VIII. mit 1 ccm dieser Aszitesbouillon-Vollkultur intraperitoneal geimpfte Maus machte am 8. VIII. einen deutlich kranken Eindruck und wurde am 9. VIII., etwa 40 Stunden nach der Impfung, tot aufgefunden. Im Herzblut der Maus fanden sich spärliche lanzettförmige Diplokokken mit deutlicher Kapselbildung. Bei Verimpfung des Herzbluts auf Blutagar und Aszitesbouillon wuchsen Reinkulturen von Pneumokokken von gleichen Wachstumsformen wie vor der Passage. Die mit Mäuseherzblut beimpfte, stark bewachsene Aszitesbouillon wurde am 10. VIII. zu einer Einstellung mit Optochin hydrochloricum und Eucupin bihydrochloricum benutzt. Die Verdünnungen wurden in Aszitesbouillon vorgenommen, und zwar wurden 2 ccm Verdünnung zwei Tropfen Vollkultur hinzugesetzt. Das Ergebnis des Versuchs ist in folgender Tabelle enthalten.

Optochin.

| | |
|---------------|--|
| 1 : 5 000 | } auf Blutplatte kein Wachstum |
| 1 : 10 000 | |
| 1 : 20 000 | |
| 1 : 40 000 | klar, auf Blutplatte vereinzelte Kolonien |
| 1 : 80 000 | Spur Trübung, auf Blutplatte zahlreiche Kolonien |
| 1 : 160 000 | } Deutliche Trübung, auf Blutplatte starkes Wachstum |
| 1 : 320 000 | |
| 1 : 1 280 000 | |
| Kontrolle | ebenso. |

Eucupin.

| | |
|---------------|---|
| 1 : 5 000 | } kein Wachstum auf Blutplatte |
| bis | |
| 1 : 160 000 | } Spur Trübung, spärliche Kolonien auf Blutplatte |
| 1 : 320 000 | |
| 1 : 640 000 | |
| 1 : 1 280 000 | |
| Kontrolle | ebenso |

Auf dem von der Leichenlunge beimpften Aszitesagar waren neben feinen Kolonien, deren Eigentümlichkeiten eben genauer geschildert wurden, wie schon erwähnt, noch größere schleimige Kolonien gewachsen, die bei weiterer Untersuchung folgendes Verhalten zeigten: nach Beimpfung von Blutagar wuchsen feine meist konfluente Kolonien von stark schleimiger öltropfenartiger Beschaffenheit mit deutlicher Grünfärbung der Umgebung und schwacher Hämolyse. Mikroskopisch erwiesen sich diese Kolonien zusammengesetzt aus grampositiven, lanzettförmigen Diplokokken, die oft zu langen, bis 30 gliedrigen gewundenen Ketten aneinandergereiht waren. Aszitesbouillon erschien nach 24^h 37° gleichmäßig trübe mit etwas krümeligem Bodensatz, der sich beim Aufschütteln zu einer feinen Wolke verteilte, die sich dann leicht in der Bouillon auflöst. Eine am 7. VIII. mit 1 ccm dieser Aszitesbouillon intraperitoneal geimpfte Maus stirbt nach etwa 20 Stunden und zeigt im Herzblut reichlich lanzettförmige Diplokokken mit deutlicher Kapselbildung. Mit dem Herzblut beimpfte Blutagarplatte und Aszitesbouillon zeigen gleiches Wachstum wie oben. Mikroskopische Kontrolle ergibt Reinkultur von lanzettförmigen, gram-

positiven Diplokokken, die auch auf dem festen Nährboden zu Ketten bis 40 Gliedern aneinandergereiht sind. Zur Einstellung mit Optochin hydrochloricum und Eucupin bihydrochloricum wurde die mit dem Mauseblut beimpfte Aszitesbouillon benutzt, indem zwei Tropfen Vollkultur zu je 2 ccm der mit Aszitesbouillon hergestellten Verdünnung hinzugesetzt wurden. Das Resultat war folgendes:

Optochin.

| | | |
|-----|-----------|--|
| 1 : | 5 000 | kein Wachstum auf Blutplatte |
| 1 : | 10 000 | } Spur Trübung, vereinzelte Verunreinigungen, aber keine Pneumokokken |
| 1 : | 20 000 | |
| 1 : | 40 000 | |
| 1 : | 80 000 | deutliche Trübung, spärliche Kolonien auf Blutplatte |
| 1 : | 160 000 | starke Trübung, reichliche Kolonien auf Blutplatte |
| 1 : | 320 000 | } starke Trübung und starkes Wachstum auf Blutplatte |
| 1 : | 640 000 | |
| 1 : | 1 280 000 | |
| | Kontrolle | |

Eucupin.

| | | |
|-----|-----------|---|
| 1 : | 5 000 | } kein Wachstum auf Blutplatte |
| | bis | |
| 1 : | 40 000 | |
| 1 : | 80 000 | Trübung, auf Blutplatte Verunreinigung, aber deutlich erkennbar keine Pneumokokken gewachsen |
| 1 : | 160 000 | deutliche Trübung, spärliche Kolonien auf Blutplatte |
| 1 : | 320 000 | deutliche Trübung, zahlreiche Kolonien auf Blutplatte |
| 1 : | 640 000 | } starke Trübung, starkes Wachstum auf Blutplatte |
| 1 : | 1 280 000 | |
| | Kontrolle | |

Der vorliegende Fall ist, bakteriologisch betrachtet, dadurch kompliziert, daß die Abimpfung aus der Lunge Kulturen von zweierlei Charakter ergab, die beide zweifellos Pneumokokken darstellten, von denen die eine ihrem kulturellen Verhalten nach als typischer Pneumokokkus, die andere als *Pneumococcus mucosus* zu bezeichnen ist. Natürlich stellt sich sofort die Frage ein, ob hier etwa die Abspaltung einer neuen Varietät stattgefunden hat; Erörterungen hierüber könnten aber kaum über bloße Spekulationen hinausführen. Nur die Tatsache, daß beide kulturell isolierten Stämme nach verhältnismäßig kurz dauernder Weiterzüchtung und Tierpassage sich in hohem Grade optochinest erwiesen, also mit einiger Wahrscheinlichkeit als durch die Behandlung gefestigt anzusehen sind, könnte im Sinne eines gemeinsamen Ursprungs verwendet werden. Denn es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß der offenbar seltene Vorgang der Festigung sich gleichzeitig bei zwei verschiedenen Stämmen vollzogen habe.

Das Verhalten des typischen Pneumokokkus gegenüber Optochin und Eucupin charakterisiert sich folgendermaßen: Optochin 1 : 20 000 erzielt noch völlige Abtötung, 1 : 40 000 partielle, recht weitgehende Abtötung, 1 : 80 000 kaum mehr Hemmung. Bei dem *Pneumococcus mucosus* findet durch 1 : 40 000 noch völlige Abtötung statt, durch 1 : 80 000 noch deutliche Hemmung. Eucupin bewirkt bei dem typischen Pneumokokkus noch völlige Abtötung in der Konzen-

tration 1 : 160 000, in der Konzentration 1 : 320 000 noch partielle Abtötung. Bei dem *Pneumococcus mucosus* tritt völlige Abtötung bei 1 : 80 000, partielle Abtötung bei 1 : 160 000 auf.

Es erweisen sich also beide Stämme nicht wesentlich verschieden. Sie sind optochinesthetisch etwa in dem Maße wie Fall 1, hochempfindlich gegen Eucupin, so daß dessen Wirkung die Optochinwirkung weit übertrifft. Im großen ganzen entspricht der Befund dem aus Fall 1 gewonnenen Pneumokokkus. Die eine Tierpassage hat offenbar keinen Einfluß gehabt.

Fall 3. Der dritte Fall weist gleichfalls einen gegen Optochin hochgradig unempfindlichen Pneumokokkus auf, der aber niemals mit Optochin in Berührung gekommen ist, so daß hier eine spezifische, erworbene Arzneifestigkeit nicht in Frage kommt.

Das Ausgangsmaterial war ein Lumbalpunktat, das von einem 34 jährigen Patienten stammte, der nach abgeheilter Antrumoperation in der Ohrenklinik mit meningitischen Symptomen erkrankte und am 20. VI. 17 starb. Bei der am 21. VI. vorgenommenen Obduktion fand sich außer der Operationswunde im linken Felsenbein eine eitrige Leptomeningitis, die hauptsächlich an der Basis des Kleinhirns lokalisiert war, aber auch auf die linke Großhirnhemisphäre übergriff; daneben fanden sich bronchopneumonische Herde in den Lungen. Das vom Lebenden stammende, am 18. VI. 17 zur Untersuchung gelangende Lumbalpunktat trennte sich beim Stehen in eine obere klare und untere trübe Flüssigkeit, die gesondert untersucht wurden. Während erstere Flüssigkeit im Ausstrich weder morphologische Elemente noch Bakterien erkennen ließ und bei Verimpfung auf die verschiedensten Nährböden sich als steril erwies, zeigte die untere trübe Flüssigkeit im Ausstrichpräparat zahlreiche gelapptkernige Leukozyten, einzelne Lymphozyten und grampositive lanzettförmige Diplokokken in kurzen und langen gewundenen Ketten. Ein am 18. VI. mit dem Punktat beimpftes Aszitesbouillonröhrchen zeigte nach 24^h 37° eine gleichmäßige Trübung; mikroskopisch grampositive lanzettförmige Diplokokken, umgeben von einem rosa Hof. Auf Aszitesagar wuchsen flache, graue, undurchscheinende Kolonien und zusammenhängende Rasen, Löffler-Serum blieb unbewachsen. Auf Blutagar zeigten sich nach 24 Stunden große, zum Teil flache und zum Teil erhabene farblose, schleimige Kolonien, die wie Öltropfen aussahen und deutliche Grünfärbung, aber keine Hämolyse zeigten; mikroskopisch grampositive lanzettförmige Diplokokken. Eine mit 0,5 ccm Aszitesbouillon-Vollkultur intraperitoneal geimpfte Maus starb nach 24 Stunden und zeigte im Herzblut lanzettförmige Diplokokken mit starker Kapselbildung. Am 3. VII. wurde mit einer Aszitesbouillon-Kultur, die mikroskopisch nur eine ganz leichte diffuse Trübung zeigte, im hängenden Tropfen und im Grampräparat aber ziemlich reichlich grampositive lanzettförmige Diplokokken zu zweien und in spärlichen Ketten (bis zu 12 Gliedern) aufwies, eine Einstellung mit Optochin hydrochl. und Eucupin bihydrochl. in Aszitesbouillon vorgenommen (drei Tropfen Vollkultur auf 2 ccm Verdünnung). Das Resultat war folgendes:

Optochin.

| | |
|-------------------|---|
| 1 : 10 000 | } unbewachsen |
| 1 : 20 000 | |
| 1 : 40 000 bis | } geringe Trübung; starkes Wachstum auf Blutplatte in feinsten tautropfenförmigen Kolonien mit leichter Grünfärbung ohne Hämolyse |
| 1 : 640 000 | |
| 1 : 1 280 000 bis | } geringe Trübung und starkes Wachstum auf Blutplatte |
| 1 : 10 240 000 | |
| Kontrolle | |
| | } wie bei den schwächeren Verdünnungen, nur zeigen hier die Kolonien deutlich schleimiges, öltropfenartiges Aussehen. |

Eucupin.

| | | |
|-------------------|---|---|
| 1 : 10 000 bis | } | unbewachsen |
| 1 : 80 000 | | |
| 1 : 160 000 bis | } | geringe Trübung; auf Blutplatte zahlreiche feinste tau- tropfenförmige Kolonien mit leichter Grünfärbung ohne Hämolyse von trockenem Aussehen |
| 1 : 640 000 | | |
| 1 : 1 280 000 bis | } | geringe Trübung; auf Blutplatte zahlreiche Kolonien wie oben, nur von deutlich öltropfenartigem, schleimi- gem Aussehen. |
| 1 : 10 240 000 | | |
| Kontrolle | | |

Von einem Kontrollröhrchen des Einstellungsversuches aus Weiterzüchtung des Stammes auf Aszitesbouillon, unterbrochen durch Mäusepassagen. Hierbei blieb das Verhalten ständig gleich: die Mäuse starben nach spätestens 24 Stunden und zeigten im Herzblut reichlich lanzettförmige Diplokokken mit starker Kapselbildung, die auf Blutagarplatten zu schleimigen öltropfenartigen Kolonien mit Grünfärbung und ohne Hämolyse auswuchsen. Das Wachstum in Aszitesbouillon blieb wechselnd, bald starke, bald geringe gleichmäßige Trübung. Nach zwei Mäusepassagen wurde am 12. VII. eine erneute Einstellung mit Optochin hydrochl. und Eucupin bihydrochl. unter Verwendung einer stark bewachsenen Aszitesbouillon-Kultur (zwei Tropfen auf 2 ccm Verdünnung) vorgenommen, deren Ergebnis in untenstehender Tabelle enthalten ist.

Optochin.

| | | |
|----------------|---|---|
| 1 : 10 000 bis | } | unbewachsen |
| 1 : 320 000 | | |
| 1 : 640 000 | } | leichte Trübung; auf Blutplatte spärliche schleimige, öltropfen- artige Kolonien mit Grünfärbung ohne Hämolyse |
| 1 : 1 280 000 | | |
| 1 : 2 560 000 | } | deutliche Trübung; auf Blutplatte zahlreiche Kolonien wie oben. |
| Kontrolle | | |

Eucupin.

| | | |
|----------------|---|---|
| 1 : 10 000 bis | } | unbewachsen |
| 1 : 1 280 000 | | |
| 1 : 2 560 000 | } | deutliche Trübung; auf Blutplatte zahlreiche schleimige, öl- tropfenartige Kolonien mit Grünfärbung ohne Hämolyse. |
| und Kontrolle | | |

Der hier beschriebene *Pneumococcus mucosus* schließt sich in einem gewissen Grade an den Pneumokokkus von Fall 1 an. Die Optochinempfindlichkeit, die nach 18 tägiger Fortzüchtung ohne Tierpassage festgestellt wurde, war gleichfalls eine ungemein geringe; zur völligen Abtötung wurde eine Konzentration von 1 : 20 000 benötigt, während 1 : 40 000 keinen merklichen Einfluß mehr ausübte. Die Empfindlichkeit gegen Eucupin entspricht dem häufigen Verhalten der Pneumokokken; 1 : 80 000 tötet noch ab, 1 : 160 000 bleibt ohne sichtbaren Einfluß.

Zwei Tierpassagen genügen, um auch hier, ebenso wie in Fall 1, das Bild der Optochinempfindlichkeit völlig zu ändern: 1 : 320 000 bewirkt nun vollständige Abtötung, 1 : 640 000 noch erhebliche partielle Abtötung, erst 1 : 1 280 000 bleibt ohne Einfluß. Das ist ein Verhalten, das demjenigen eines normalen, aber verhältnismäßig wenig empfindlichen Pneumokokkus entspricht.

Ganz auffallend und nach den hier geschilderten und auch den sonstigen im Laboratorium gemachten Beobachtungen einzigartig ist das Verhalten des Stam-

mes nach den Passagen dem Eucupin gegenüber. Hier ist die Empfindlichkeit hochgradig gesteigert, erheblich höher auch als gegen Optochin; 1 : 1 280 000 bewirkt noch völlige Abtötung. Es sind dies Werte, wie sie sonst nur bei der spezifischen Pneumokokkenwirkung des Optochin beobachtet werden. In Fall 1 hat die Tierpassage im Gegensatz zu diesem Verhalten keine Veränderung der Eucupinempfindlichkeit bewirkt, während die Optochinempfindlichkeit noch mehr anstieg als hier.

Von Interesse erscheint noch die Einwirkung des Optochin sowohl wie die des Eucupin auf die Wachstumsweise, wie sie aus der ersten Tabelle hervorgeht. Hier bleibt bei gewissen Konzentrationen, die nicht mehr zu einer Abtötung führen, nach Überimpfung auf die Blutplatte das schleimige Wachstum aus. Es entspricht das einem Verhalten, wie es Morgenroth und Bumke neuerdings mehrfach bei hämolytischen Streptokokken beobachtet haben, die unter Umständen durch die Einwirkung der Chinaalkaloide für kurze Zeit ihre hämolytische Fähigkeit verlieren. Im Zusammenhang hiemit möge auch der von Rochs (a. a. O.) beschriebene, sehr seltene, echte *Streptococcus mucosus* erwähnt werden, bei dem im Verlauf der Beobachtung spontan schleimiges Wachstum und hämolytische Fähigkeit verloren gingen, Eigenschaften, die dann durch ein Anzahl Mäusepassagen wiedererworben wurden.

Fall 4. Der folgende Fall zeigt einen *Pneumococcus mucosus*, dessen Unempfindlichkeit gegen Optochin nur einen mäßigen Grad erreicht; eine Optochinbehandlung lag nicht vor. Wir könnten uns auf eine ganz kurze Wiedergabe des Falles beschränken, wenn er nicht ein erhebliches klinisches, vor allem auch pathologisch-anatomisches Interesse hätte. Es liegt nämlich eine partielle Ausheilung einer eitrigen Leptomeningitis vor. Dies ist um so bemerkenswerter, als dieser Ausgang nicht nur an und für sich sehr selten ist, sondern vor allem der hier gefundene *Pneumococcus mucosus* als besonders virulent angesehen wird.

Das Ausgangsmaterial stammt von dem Pat. K. Sch., dessen Krankheitsgeschichte mancherlei Interessantes bietet, so daß ein Auszug aus dem Krankenblatt hier folgen möge. Sch., der in seinen früheren Lebensjahren keine nennenswerten Erkrankungen durchgemacht haben will, wurde im Juli 1916, 23 Jahre alt, zum Militärdienst eingezogen. Mitte November des Jahres erkrankte er mit Schmerzen im linken Ohr, die sich unter ambulanter Behandlung etwas besserten. Wegen eines Rückfalls wurde Pat. im Januar 1917 ins Lazarett aufgenommen, wo wegen schwerer linksseitiger Otitis eine Operation vorgeschlagen wurde, die er aber ablehnte. Anfang Februar klagte Pat. über Druck in der linken Kopfseite, konnte aber bei konservativer Behandlung am 23. III. gebessert entlassen werden. Am 28. V. 17 erneute Aufnahme ins Lazarett wegen chronischer linksseitiger Mittelohreiterung. Pat. klagt über Schmerzen in der rechten Kopf- und Stirnseite und wird, da hochgradige Stauungspapillen festgestellt werden, wegen Verdachts auf Hirntumor am 4. VI. 17 in die Nervenklinik der Kgl. Charité verlegt. — Aus dem Status und dem weiteren Krankheitsverlauf sei folgendes mitgeteilt:

Stauungspapille beiderseits. Rechte Stirn leicht klopfempfindlich. Leichte Ataxie der Beine, besonders links. Linkes Ohr chronische Otitis, Warzenfortsatz nicht druckempfindlich. Wassermannsche Reaktion negativ. — Am 11. VI. trat unter Verwirrungszuständen linksseitige Hemianopsie, schlechte Pupillenreaktion, Innervationsstörungen im Gebiet des Mundfazialis, der Hände und des Armes der linken Seite auf. Gleichzeitig machten sich starke Störungen der

Sensibilität an Arm, Bein und Gesicht links bemerkbar, und Pat. klagte über Schmerzen im Nacken, lehnte aber die vorgeschlagene Operation ab. Nach vorübergehender leichter Besserung des Befindens, während der auch die Störungen im Bereich der linken Körperhälfte etwas zurückgingen, trat am 30. VI. eine starke Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein und es bildete sich eine große fluktuierende Geschwulst am Kopf links von der Medianlinie aus, die allmählich auch auf die andere Seite übergreift, so daß der Kopf die Gestalt eines Turmschädels erhält. Bei weiterem Wachstum der Geschwulst besserte sich das Allgemeinbefinden merklich. Da aber die Haut über der Geschwulst immer dünner und gespannter erschien, wurde in der chirurgischen Klinik die Geschwulst punktiert, und es entleerte sich hierbei und bei weiterer Stichinzision eine reichliche Menge Eiter, der uns zur Untersuchung übersandt wurde, über deren Ergebnis unten berichtet werden soll. Unter Drainage und bei täglichem Verbandwechsel entleerte sich der Eiter völlig, und das Befinden wurde sehr viel besser. Am 24. VIII. 17 trat bei dem Pat. aus Wohlbefinden heraus plötzlich ein Krampfanfall mit tonischen und klonischen Krämpfen auf; dabei war die Atmung röchelnd, die Hautfarbe auffallend blaß, der Puls zeitweilig sehr schwach. Nach etwa zwei Minuten während dem Anfall erholte sich Pat. allmählich. Am 14. IX. 17 wurde der stark benommene Pat. nach der chirurgischen Klinik zur Operation verlegt. Im Operationsbericht heißt es: „Freilegung des Schädelknochens durch Schnitt in der Frontalebene. Keine Nekrose (d. h. am Knochen) festzustellen. Eröffnung des Schädels über dem rechten Parietallappen. Punktion des Subduralraums ergibt Eiter. Spaltung der Dura. Es entleeren sich mehrere Kubikzentimeter Eiter.“ Am 19. IX. trat der Exitus ein und die Leiche kam am gleichen Tage mit der Diagnose Gehirnsabszeß zur Sektion (Nr. 800, 1917, Obduzent Koch). Auf Grund der Sektion konnte folgende pathologisch-anatomische Diagnose gestellt werden: „Chronische eitrige Otitis media links. Organisierte Thrombose im Sinus transversus sinister, dem Confluens sinuum und dem Sinus longitudinalis superior. Entzündliche Veränderungen an den Emissarien. Eitrige, zum Teil in Ausheilung begriffene Leptomeningitis mit Verwachsungen mit der Dura über der rechten Großhirnhemisphäre in handgroßer Ausdehnung; hier und da kleinere subdurale Abszesse, deren größter durch eine fünfmarkstückgroße Trepanationsöffnung hindurch gespalten ist. Verheilte Operationswunden der Galea.“ Das Gehirn nebst den Gehirnhäuten wurde wegen der Seltenheit des anatomischen Bildes einer partiell ausgeheilten eitrigen Meningitis nach Kaiserling konserviert und der Institutsammlung einverleibt.

Zur histologischen Untersuchung wurden drei Stücke der Großhirnrinde mit daran haftender Pia-Dura und den zwischen beiden befindlichen Exsudatmassen herausgeschnitten und ein Stück aus dem Sinus longitudinalis superior. Zwei der Gehirnhautstücke wurden aus der nächsten Nachbarschaft der Dura-Operationswunde entnommen.

Was zunächst den Befund an den Hirn-Hirnhautstücken anbetrifft, so weist er an allen drei Stücken große Ähnlichkeit auf: überall sieht man zwischen den Hirnhäuten eine mächtige Gewebsschicht, die von kleinen Abszessen und Abszeßresten durchsetzt ist. Was zunächst diese multiplen kleinen Abszesse anbetrifft, so findet man in den hier reichlichen, zum Teil zerfallenen gelapptkernigen Leukozyten ziemlich häufig Diplokokken von rundlicher bis Eiform, die sich bei Weigerts Fibrinmethode intensiv dunkelblau färben und meist intrazellulär gelagert sind. Einzelne Kokken haben unregelmäßige Formen wie Degenerationsformen, hin und wieder finden sich die Diplokokken zu mehreren aneinandergereiht, so daß kurze Ketten entstehen. Das zwischen den Abszessen gelegene gefäßreiche Granulationsgewebe enthält große Mengen Plasmazellen, lymphoide und große blasige Zellen mit kleinem, häufig pyknotischem Kern. Daneben finden sich überall reichlich dichte Lagen kollagenen Bindegewebes, die beide Hirnhäute miteinander verbinden und die Abszesse und ihren Granulationswall oft ringförmig umgeben. Fibrinreste sind zwischen den Hirnhäuten nur noch sehr spärlich; dagegen findet man reichlich Fibrin, mit Leukozyten und Erythrozyten untermischt, der Dura in der Nähe der Operationswunde außen aufgelagert. Während das Gehirn im allgemeinen völlig unverändert aussieht, findet sich an einer Stelle (entfernt von der Durawunde) ein miliarer, offenbar sehr frischer Abszeß, der reichlich gram-

positive Diplokokken erkennen läßt. Im Sinus longitudinalis sup. findet sich an der untersuchten Stelle nirgends mehr Eiter, sondern ein Granulationsgewebe von ähnlicher Zusammensetzung wie das zwischen den Meningen, ausgezeichnet durch zum Teil außerordentlich weite Venen, wodurch offenbar eine Rekanalisation des sonst völlig verschlossenen Sinus eingeleitet ist.

Es möge an dieser Stelle ein kurzer Erklärungsversuch des merkwürdigen Krankheitsverlaufs und anatomischen Befundes folgen.

Zweifellos war die erste Erkrankung eine linksseitige schwere eitrige Otitis, die zuerst völlig das Krankheitsbild beherrschte und auch bei der Obduktion deutlich nachgewiesen werden konnte, während das rechte Mittelohr völlig frei von Veränderungen gefunden wurde. Im Verlauf der Krankheit trat dann eine septische Thrombose des Sinus transversus sinister auf, die vielleicht die Klagen über Druck in der linken Kopfseite (4. II. 17) veranlaßte. Bei Fortschreiten der Thrombose auf Confluens sinuum und Sinus longitudinalis superior mußten sich dann infolge venöser Hyperämie weitere Drucksteigerungen im Schädelinnern einstellen, die wohl auch Anlaß zur Ausbildung von Stauungspapille gaben, so daß irrtümlich die Diagnose auf Hirntumor gestellt wurde. Anfang bis Mitte Juni traten dann offenbar unter Verwirrungszuständen entzündliche Veränderungen an der Leptomeninx der rechten Großhirnhemisphäre auf, die entweder direkt von der Phlebitis des Sinus longitudinalis superior fortgeleitet wurden oder vielleicht auch durch Vermittlung von phlebitisch erkrankten Pia-venen entstanden zu denken ist. Da weder bei der Operation noch bei der Sektion irgendwelche Nekrosen oder osteomyelitische Prozesse am Schädeldach nachweisbar waren, wäre anzunehmen, daß der subgaleale Abszeß durch Fortleitung der Infektion mittelst der entzündlich veränderten Emissarien entstanden war. Den eigentümlichen Wechsel in Besserung und Verschlimmerung des Pat. muß man wohl auf Rechnung der bald stationären und lokal ausheilenden, bald fortschreitenden eigentümlichen Leptomeningitis setzen.

Da aus äußeren Gründen eine Abimpfung bei der Sektion von dem meningitischen Eiter nicht vorgenommen wurde, ist es besonders interessant, daß in den mikroskopischen Schnittpräparaten an den verschiedensten Stellen, besonders aber da, wo der Krankheitsprozeß noch im Fortschreiten war, grampositive Kokken nachweisbar waren, deren morphologisches Verhalten es in höchstem Maße wahrscheinlich macht, daß es sich hier um die gleichen Mikroorganismen handelt, wie sie während des Lebens des Pat. aus dem Eiter gezüchtet wurden; demnach hätte es sich also um eine sehr chronische, nur durch Remissionen unterbrochene Pneumokokkenkrankung gehandelt. — Wir kommen nun zum Resultat der bakteriologischen Untersuchung des am 1. VIII. durch Punktion des subgalealen Abszesses gewonnenen Eiters:

Im Ausstrichpräparat des Eiters fanden sich neben zahlreichen Leukozyten spärliche grampositive Kokken einzeln und zu zweien sowie in kurzen drei- bis fünfgliedrigen Ketten. Bei Verimpfung auf Aszitesagar wuchs ein ziemlich durchsichtiger feuchtglänzender Rasen; Aszitesbouillon zeigte deutliche Trübung und ließ im Grampräparat grampositive kleine runde Kokken erkennen, die meist zu langen, zum Teil starren, zum Teil gewundenen Ketten angeordnet waren. Daneben fanden sich wesentlich größere Kokken, meist semmelförmig zu zweien, gelegentlich auch zu vierten angeordnet. Auf Blutagar wuchsen neben mittelgroßen flachen kleine tautropfenförmige, feuchtglänzende Kolonien mit etwas Grünfärbung der Umgebung und ohne Hämolyse. Beide Kolonien zeigten im hängenden Tropfen konglomerierte Ketten von Kokken. Bei gesommerter Weiterimpfung beider Kolonieförmungen auf Blutagar zeigte sich völlig gleiches stark schleimiges Wachstum von durchsichtigen feinen Kolonien mit Grünfärbung und ohne Hämolyse; mikroskopisch konglomerierte lange Ketten von Diplokokken mit undeutlicher Lanzettform. Das Wachstum blieb bei Weiterzüchtung auf Aszitesbouillon und Blutagar stets gleich. Am 7. VIII. wurde eine Maus mit 1 cm Aszitesbouillon-Vollkultur intraperitoneal geimpft, die am 9. VIII. starb und im Herzblutausstrich reichlich lanzettförmige Diplokokken mit deutlicher Kapselbildung zeigte. Auf Blutagar und Aszitesbouillon wuchsen aus dem Herzblut die oben beschriebenen Kokken typisch in Reinkultur. Am 23. VIII. wurde eine Einstellung mit Optochin hydrochl.

und Eucupin bihydrochl. in Aszitesbouillon vorgenommen, wobei zu 2 ccm Verdünnung je zwei Tropfen einer Aszitesbouillon-Vollkultur verwandt wurden, die aus dem Herzblut der Maus fortgezüchtet war. Das Resultat der Einstellung war folgendes:

Optochin.

| | |
|---------------|------------------------------|
| 1 : 5 000 bis | } kein Wachstum auf Blutagar |
| 1 : 160 000 | |
| 1 : 320 000 | |
| 1 : 640 000 | } Trübung; auf Blutagar + |
| 1 : 1 280 000 | |
| Kontrolle | |

Eucupin.

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| 1 : 5 000 bis | } kein Wachstum auf Blutagar |
| 1 : 80 000 | |
| 1 : 160 000 | |
| 1 : 320 000 | } Trübung, auf Blutagar + + |
| 1 : 640 000 | |
| 1 : 1 280 000 | |
| Kontrolle | } starke Trübung, auf Blutagar + + + |
| | |
| | |

Was die Empfindlichkeit des Stammes betrifft, so tötet Optochin noch in der Konzentration 1 : 160 000 ab, auch 1 : 320 000 zeigt deutliche Wirkung. Die Eucupinempfindlichkeit mit völliger Abtötung bei 1 : 80 000 entspricht dem häufigeren Verhalten. Es ist wahrscheinlich, daß der ursprünglich normal gegen Optochin empfindliche Kokkus durch die längere Fortzüchtung etwas unempfindlicher geworden ist.

Sieht man von dem vierten Falle ab, der in bezug auf die Optochinempfindlichkeit nur eine verhältnismäßig geringe Abweichung von der Norm zeigt, jedenfalls in bakteriologisch-diagnostischer Hinsicht keine Schwierigkeiten bieten würde, so liegen drei Fälle typischer Pneumokokken vor, die eine ganz abnorm geringe Empfindlichkeit gegen Optochin zeigen.

Ein weiterer Fall eines ungewöhnlich festen Pneumokokkus möge im Anschluß an diese Fälle noch erwähnt werden, wobei aber betont werden muß, daß nicht völlig ausgeschlossen werden kann, daß es sich dabei um einen besonderen Stamm handeln könnte, der nicht ohne weiteres unter die Pneumokokken einzureihen wäre.

Fall 4 a. Als Erreger einer Urozystitis wurde der Kokkus aus dem Blasenharn am 26. I. 18 gezüchtet. Im Ausstrichpräparat des Urinzentrifugats fanden sich neben zahlreichen Leukozyten viele grampositive lanzettförmige Diplokokken. Auf Aszitesagar wuchsen tautropfenförmige, durchscheinende Kolonien, Aszitesbouillon erschien nach 24 Stunden 37° schwach trübe mit geringem krümeligem Bodensatz; im Grampräparat: grampositive lanzettförmige Diplokokken. Bei Weiterzüchtung auf Blutagar wuchsen tautropfenförmige Kolonien mit Grünfärbung der Umgebung und ohne Hämolyse. Am 30. I. wurde ein Einstellungsversuch mit Optochin hydrochl. vorgenommen, wobei drei Tropfen Vollkultur zu 2 ccm Verdünnung in Aszitesbouillon hinzugesetzt wurden. Das Ergebnis war folgendes:

| | |
|-----------------|--|
| 1 : 10 000 | Bouillon klar, Blutplatte 0 |
| 1 : 100 000 bis | } Bouillon schwach trübe mit krümeligem Bodensatz, Blutplatte + + + |
| 1 : 640 000 | |
| und Kontrolle | |

Eine erneute Einstellung am 27. II. mit dem frisch aus einer Urinprobe vom 21. II. gezüchteten Kokkus ergab: 1:10 000 : —0, 1:20 000 + + +. Schließlich wurde am 6. III. eine nochmalige Einstellung mit folgendem Resultat vorgenommen:

Optochin. hydrochl.

| | |
|--------------------------------|--|
| 1: 5 000 | Bouillon klar, Blutplatte 0 |
| 1: 10 000 | Bouillon schwach trübe, Blutplatte + + |
| 1: 20 000 | Bouillon gleichmäßig trübe, Blutplatte + + + |
| bis 1:320 000 und Kontrolle | |

Eucupin. bihydrochl.

| | |
|--------------------------------|--|
| 1: 5 000 | Bouillon klar, Blutplatte 0 |
| 1: 10 000 | Bouillon klar, Blutplatte 0 |
| 1: 20 000 | Bouillon gleichmäßig trübe, Blutplatte + + + |
| bis 1:320 000 und Kontrolle | |

Der wiederholte Versuch, Mäuse mit Bouillonkulturen intraperitoneal zu infizieren, blieb regelmäßig erfolglos.

Wir haben demnach hier einen menschenpathogenen Kokkus vor uns, der eine ungewöhnlich hohe Festigkeit gegen Chinaalkaloide besitzt, da Optochin nur in Konzentration von 1:10 000 abtötend wirkt, ja bei der letzten Einstellung auch in dieser Verdünnung nur eine partielle Abtötung bewirkt, während zur völligen Abtötung sogar eine Konzentration von 1:5000 benötigt wurde. Gegen Eucupin ist die Unempfindlichkeit die gleiche: 1:10 000 tötet ab, schon 1:20 000 bleibt ohne erkennbare Wirkung. Diese Unempfindlichkeit dem Optochin wie dem Eucupin gegenüber wäre sowohl für einen Pneumokokkus wie für einen Streptokokkus ungewöhnlich und es läßt sich kein sicheres Urteil darüber gewinnen, wodurch diese Festigkeit bedingt sein könnte; immerhin wäre an die Möglichkeit zu denken, daß der Aufenthalt im Urin hieran schuld haben könnte. Bei dem völligen Fehlen der Tierpathogenität läßt sich die Diagnose „Pneumokokkus“ nicht sicherstellen, obwohl das morphologische und kulturelle Verhalten des Kokkus sonst durchaus für diese Diagnose spricht, und es muß auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß es sich um einen Stamm handeln könnte, der dem Streptococcus viridans nahesteht, dessen geringe Pathogenität für Mäuse bekannt und dessen relativ hohe Unempfindlichkeit gegen die Chinaalkaloide noch in der Folge eingehend erörtert werden soll.

Im Zusammenhang mit diesem Kokkus, der aus den angeführten Gründen nicht ganz sicher klassifiziert werden konnte, möge eine Beobachtung Landsteiners¹⁾ erwähnt werden. Landsteiner züchtete bei einem Fall von letal endigender Polymyositis intra vitam und post mortem aus Muskelstückchen auf Serumnährböden grampositive, runde oder auch lanzettförmige Kokken in Ketten

¹⁾ Landsteiner, K. Svenska Läk. — Sällsk. Handlingar 1917, S. 759.

und zu zweien. Mäuse starben nach intraperitonealer Infektion durch 0,5 bis 1,0 Aszitesbouillon-Kultur nach 1—2 Tagen, bei Meerschweinchen ließ sich durch intramuskuläre Injektion Myositis erzeugen. Landsteiner meint von dem Mikroorganismus, er sei „als eine Streptokokkenvarietät anzusehen, die durch ein wechselndes morphologisches Verhalten ausgezeichnet ist und nach der im Tierkörper unter Umständen auftretenden Lanzettform dem *Diplococcus lanceolatus* nahesteht. Gegen eine Identifizierung mit diesem Kokkus spricht das Fehlen der Kapseln auch im Tierkörper, dann das Resultat der Probe mit taurocholsaurem Natrium“. Ein Einstellungsversuch mit Optochin. hydrochl. ergab: 1 : 16 000 Abtötung, 1 : 32 000 Hemmung, 1 : 64 000 volles Wachstum, während Rochs für Pneumokokken eine Abtötung durch eine Optochinkonzentration von 1 : 100 000, für Streptokokken durch eine solche von 1 : 500 bis 1 : 1000 fand. Man kann Landsteiner beistimmen, wenn er sagt, daß „in dieser Beziehung die gefundenen Kokken eine Mittelstellung“ einnehmen.

Wir lassen nun die von uns untersuchten, nicht hämolytischen Streptokokken folgen.

Fall 5. Der 23 Jahre alte Schlosser H. R. wurde am 4. X. 17 in die II. med. Klinik der Charité wegen einer fieberhaften Erkrankung aufgenommen, die mit Schüttelfrösten, Kopfschmerzen und Durchfällen einherging. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich deutliche Anzeichen einer Herzerkrankung, speziell des Klappenapparates, und Pat. gab auf Befragen an, daß er viel an Angina gelitten habe, zeitweilig auch Herzklopfen verspürt habe, aber doch von seiten des Herzens so wenig Beschwerden hatte, daß er längere Zeit als Infanterist den Feldzug mitmachen konnte. Unter hohem Fieber starb Pat. am 13. X. 17 und kam mit der Diagnose Endocarditis recurrens, Mitralstenose zur Sektion. Bei der am 15. X. vorgenommenen Obduktion fand sich folgendes: rekurrende septische Endocarditis mitralis und aortica mit Übergreifen auf das Wandendokard und die Sehnenfäden. Leichte Hypertrophie und starke Dilatation beider Herzventrikel. Frische Endocarditis tricuspidalis. Myodegeneratio cordis. Septische Embolien und Infarkte in der stark vergrößerten weichen Milz. Punktförmige embolische Hämorrhagien in Darm und Nieren. Parenchymatöse Trübung der Nieren. Stauungsinduration und Ödem der Lungen usw.

Da nach dem anatomischen Bilde mit der Möglichkeit gerechnet werden mußte, daß es sich hier um eine durch den *Streptococcus viridans* veranlaßte Endocarditis lenta handeln möchte, wurde bei der bakteriologischen Untersuchung besonders nach diesem Erreger gesucht. Gleich nach der Sektion wurde von der Milz auf Aszitesbouillon, Aszites- und Blutagar verimpft. Die Bouillon zeigte nach 24^h 37° starke Trübung und krümeligen Bodensatz; mikroskopisch fanden sich gramnegative Stäbchen, grampositive runde Kokken zu zweien und in kurzen Ketten, grampositive „lanzettförmige“ Diplokokken. Auf dem Aszitesagar wuchsen zwischen großen weißen schleimigen Kolonien tautropfenförmige Kolonien, die auf Blutagar weiterverimpft zu tautropfenförmigen Kolonien mit Grünfärbung und ohne Hämolyse auswuchsen. Auf der von der Milz beimpften Blutplatte wuchsen weiße schleimige Kolonien und dazwischen eine tautropfenförmige Kolonie mit Grünfärbung und ohne Hämolyse, die bei Weiterverimpfung auf Blutagar zu eben solchen Kolonien auswuchs. Eine von dieser Einzelkolonie beimpfte Aszitesbouillon war nach 24^h 37° nur schwach trübe und zeigte mikroskopisch grampositive, etwas längliche Kokken zu zweien und viere. Diese Bouillonkultur wurde zur Einstellung mit Optochin hydrochl. und Eucapin bihydrochl. benutzt, wobei zwei Tropfen Kultur zu 2 cem Verdünnung in Aszitesbouillon genommen wurden. Das Resultat war folgendes:

Optochin.

| | |
|-------------------|--|
| 1 : 10 000 | unbewachsen |
| 1 : 20 000 | klar; auf Blutplatte nach 24 ^h reichliche taupfropfenförmige Kolonien mit Grünfärbung ohne Hämolyse |
| 1 : 40 000 | } schwach trübe mit schwachem Bodensatz; Blutplatte stark bewachsen |
| bis 1 : 1 280 000 | |
| Kontrolle | |

Eucupin.

| | |
|----------------|--|
| 1 : 5 000 | } unbewachsen |
| bis 1 : 40 000 | |
| 1 : 80 000 | klar, mit schwachem Bodensatz; auf Blutplatte vereinzelte Kolonien |
| 1 : 160 000 | schwach trübe mit geringem Bodensatz; auf Blutplatte reichliche Kolonien |
| Kontrolle | trübe mit schwachem Bodensatz; auf Blutplatte zahlreiche Kolonien |

Eine mit 1 cem Aszitesbouillon-Vollkultur intraperitoneal geimpfte Maus blieb dauernd gesund.

Der hier beschriebene *Streptococcus viridans* zeigt dem Optochin gegenüber eine geringe Empfindlichkeit, die etwa derjenigen des *Streptococcus haemolyticus* entspricht. Eine Verdünnung von 1 : 10 000 tötet noch völlig ab, während Morgenroth und Tugendreich (a. a. O.) bei acht untersuchten Stämmen von *Streptococcus haemolyticus* eine Abtötung durch eine Konzentration von 1 : 8000 beobachteten. Der von Röchs (a. a. O.) untersuchte *Streptococcus viridans* war erheblich unempfindlicher, wohl auch der eine von Morgenroth beschriebene. Was sein Verhalten dem Eucupin gegenüber betrifft, so verhält sich dieser *Streptococcus viridans* hier ähnlich wie ein *Streptococcus longus*: 1 : 40 000 tötet völlig ab, 1 : 80 000 bewirkt noch deutliche partielle Abtötung, während 1 : 160 000 keinen Einfluß mehr erkennen läßt.

Zeigte dieser *Streptococcus viridans* demnach eine immerhin relativ starke Empfindlichkeit gegenüber den Chinaalkaloiden, so zeigt der folgende Stamm eine noch geringere Empfindlichkeit.

Fall 5 a. Am 22. VI. 16 wurde durch Dr. Leschke dem Laboratorium eine Blutplatte übergeben, die er durch Blutaussaat von einem Pat. erhalten hatte, bei dem er die klinische Diagnose auf Endocarditis lenta gestellt hatte. Diese Platte zeigte zahlreiche feine grüne Kolonien ohne Hämolyse, die auch bei Weiterverimpfung auf Blutplatten stets zu gleichartigen Kolonien auswuchsen, die sich durch ihre Feinheit, die olivgrüne Färbung der Umgebung und den Mangel jeder Hämolyse auszeichneten. Ungewöhnlich war das Wachstum auf Aszitesbouillon, da sie in den zahlreichen aufeinander folgenden Passagen stets völlig klar blieb und einen starken krümeligen, weißen Bodensatz zeigte, der nach dem Schütteln sehr schnell wieder herabsank. Tem-entsprechend fanden sich mikroskopisch lange gewundene Ketten grampositiver runder Kokken wie beim *Streptococcus longus*. Mit 1 cem Bouillonvorkultur intraperitonäal geimpfte Mäuse blieben dauernd gesund. Eine am 29. VI. vorgenommene Einstellung mit Optochin hydrochl. zeigte folgendes Verhalten:

| | |
|-----------------|-----|
| 1 : 10 000 | (+) |
| 1 : 50 000 | + |
| bis 1 : 200 000 | + |
| 1 : 400 000 | + |
| und weniger | ++ |

Es bewirkt also Optochin in Verdünnung von 1 : 10 000 nur eine partielle Abtötung. Diese geringe Empfindlichkeit würde demnach in einem solchen Fall für die Differentialdiagnose gegenüber den Pneumokokken, die ja eine so bedeutend größere Optochinempfindlichkeit besitzen, zu verwerten sein.

Bei zwei weiteren Fällen von *Streptococcus viridans* wurde die Optochinempfindlichkeit nicht völlig ausgeprüft, da hier die Einstellungen erst mit Konzentrationen von 1 : 50 000 begonnen wurden, doch bieten diese Stämme insofern Interesse, als bei ihnen auch ihr Verhalten gegenüber dem Isoctylhydrocuprein (Vuzin) geprüft wurde.

Fall 15b: Von der Milz der an Empyem und Lungengangrän verstorbenen 20 jährigen Patientin A. Sch. wurde am 5. VI. 16 auf Aszitesagar und Aszitesbouillon verimpft. — Während der Aszitesagar nach 24 Stunden 37° unbewachsen war, zeigte die Bouillon sich leicht getrübt mit mäßig starkem krümeligem Bodensatz, der sich auch bei längerem Schütteln nicht völlig lösen ließ; mikroskopisch: grampositive runde Kokken in kurzen und zum Teil in langen gewundenen Ketten, vereinzelt auch Kokken zu zweien. Mit der Bouillon beimpfter Aszitesagar zeigte feine tautropfenförmige Kolonien, Blutagar: schleimige graue Kolonien, sehr feine dunkle Kolonien mit Grünfärbung und tautropfenförmige helle Kolonien mit starker Hämolyse. Die feinen dunklen Kolonien zeigten bei Weiterverimpfung auf Blutagar stets gleiches Wachstum mit Grünfärbung und ohne Hämolyse, trübten Aszitesbouillon unter Bildung eines starken krümeligen Bodensatzes, der sich nicht völlig aufschütteln ließ, und erwiesen sich mikroskopisch als grampositive runde Kokken in langen gewundenen Ketten. Eine mit 1,0 ccm 24 stündiger Aszitesbouillon-Vollkultur intraperitoneal geimpfte Maus starb nach drei Tagen und zeigte im Blut grampositive längliche Kokken zu zweien, die im Kapselpräparat (Fuchsin) keine Kapseln erkennen ließen. Am 22. VI. wurde eine Reagenzglaseinstellung mit Optochin hydrochl. vorgenommen, wobei zwei Tropfen einer auf $\frac{1}{10}$ verdünnten Bouillonkultur zur Einsaat benutzt wurden. Das Resultat war folgendes:

1 : 50 000 (+)
 1 : 100 000 (+)
 bis 1 : 640 000 (+)
 Kontrolle (+).

Eine zweite Einstellung mit Isoctylhydrocuprein bihydrochlor. wurde am 27. VI. nach einer Tierpassage vorgenommen, wobei ebenfalls zwei Tropfen einer auf $\frac{1}{10}$ verdünnten Bouillonkultur als Einsaat benutzt wurden. Den Erfolg zeigt untenstehende Tabelle:

1 : 10 000 auf Blutplatte 8 Kolonien
 1 : 20 000 (+)
 1 : 40 000 (+)
 1 : 160 000 +
 bis 1 : 640 000 +
 Kontrolle +.

Der vorliegende *Streptococcus viridans* zeigt demnach trotz der schwachen Einsaat keine Beeinflussung durch Optochin in einer Verdünnung von 1 : 50 000; ist diese Verdünnung auch eine ziemlich starke, so ist seine Unempfindlichkeit gegenüber der der typischen Pneumokokken immerhin doch auch hier augenscheinlich. Außerordentlich gering ist auch die Empfindlichkeit gegenüber dem Isoctylhydrocuprein: 1 : 10 000 zeigt starke, 1 : 20 000 bis 1 : 40 000 geringe partielle Abtötung, während 1 : 160 000 keine Beeinflussung mehr zeigt. Mit

dieser Unempfindlichkeit übertrifft er noch einen weiteren Stamm von *Streptococcus viridans*, der bei einer Endocarditis lenta gefunden wurde. Die anatomischen Befunde dieses Falles sind eingehend von Orth¹⁾ in einem Vortrag in der Berliner Medizinischen Gesellschaft gewürdigt worden und auch über das bakteriologische Verhalten dieses Streptokokkus hat Morgenroth in der Diskussion zu diesem Vortrag schon das Wesentliche gesagt, so daß hier nur die Mitteilung der Einstellungsversuche zweckmäßig erscheint, deren Ergebnisse folgende waren (2 Tropfen Vollkultur auf 2 cem Verdünnung in $\frac{1}{3}$ Ziegenserum):

| | |
|--------------------------------------|-------------------|
| Optochin hydrochl.:..... | 1 : 50 000 + |
| | 1 : 100 000 + (+) |
| | 1 : 200 000 + (+) |
| | 1 : 400 000 + (+) |
| Isoctylhydrocuprein bihydrochl. | 1 : 10 000 0 |
| | 1 : 20 000 (+) |
| | 1 : 40 000 + |
| | 1 : 80 000 + (+) |
| | 1 : 160 000 + + |
| | Kontrolle + + |

Beachtet man, daß in diesem letzten Fall eine sehr viel stärkere Einsaat als im Fall 5 b erfolgte, so ist die Übereinstimmung der beiden Stämme in ihrem Verhalten gegenüber dem Optochin eine sehr große, während gegenüber dem Isoctylhydrocuprein dieser letztbeschriebene Stamm eine wohl etwas größere Empfindlichkeit zeigt, da trotz größerer Einsaat 1:10 000 noch völlige Abtötung bewirkt, während bei den stärkeren Verdünnungen ein merklicher Unterschied gegenüber Stamm 5b nicht mehr hervortritt. Die Unempfindlichkeit dieser beiden Stämme von *Streptococcus viridans* gegenüber dem Isoctylhydrocuprein übertrifft die des *Streptococcus longus*, der nach den Untersuchungen von Morgenroth und Tugendreich (a. a. O.) durch Verdünnungen von 1:80 000 des Mittels noch abgetötet wird.

Finden wir so beim *Streptococcus viridans* in der Hauptsache eine gleichmäßige Unempfindlichkeit gegenüber dem Optochin und wenigstens bei den zwei mit diesem Chinaalkaloid geprüften Stämmen auch ein sehr gleichmäßiges Verhalten gegenüber dem Isoctylhydrocuprein, so zeigen zwei Stämme von *Streptococcus non haemolyticus*, die ohne Grünfärbung wuchsen, eine untereinander sehr verschiedene Empfindlichkeit gegenüber diesen Mitteln. Doch ist die Zahl der in dieser Hinsicht bisher geprüften Stämme von *Streptococcus non haemolyticus* noch viel zu klein, um hieraus allgemeingültige Schlüsse ziehen zu wollen, besonders da diese Stämme auch zu sehr verschiedenartigen und verschieden schweren Krankheitsbildern Veranlassung gegeben hatten.

¹⁾ Orth, Berl. klin. Wschr. 1916, Nr. 46.

Am 20. V. 17 kam ein Punktat aus einem Kniegelenk zur bakteriologischen Untersuchung, das im Anschluß an ein Erysipel des Beines sich eitrig entzündet hatte. Makroskopisch erschien der Eiter dickflüssig, grau bis grüngelblich, nicht fadenziehend. Im Ausstrichpräparat fanden sich große Mengen zum Teil im Zerfall begriffener gelapptkerniger Leukozyten; dazwischen reichlich grampositive Kokken meist zu zweien oder in kurzen, seltener in längeren Ketten bis zu 12 Gliedern. Die einzelnen Kokken waren rund, zeigten aber auch in derselben Kette nicht selten verschiedene Größe, eine Beobachtung, die in Grampräparaten von Kulturen später wiederholt gemacht werden konnte. Eine mit dem Eiter beimpfte Aszitesbouillon zeigte nach 24^h 37° starke Trübung und reichlichen Bodensatz und ließ mikroskopisch grampositive kugelförmige Kokken erkennen, die teils zu zweien, teils in kleinen Haufen, teils in kurzen Ketten bis zu acht Gliedern gelagert waren. Bei Weiterverimpfung von dieser Bouillon auf Blutagar wuchsen feinste tautropfenförmige Kolonien ohne jede Spur von Hämolyse und ohne jede Grünfärbung. Ein mit dem Eiter direkt beimpftes Aszitesagarröhrchen zeigte nur Spuren feinsten tautropfenförmiger Kolonien, hauptsächlich auf den tieferen Stellen des Impfstrichs; mikroskopisch fanden sich auch hier die gleichen Kokken wie oben. Bei Weiterzüchtung auf Aszitesbouillon, Aszites- und Blutagar wurden die Kokkenketten immer länger und zeigten im hängenden Tropfen bis 40 Glieder, dabei wurde das Wachstum immer üppiger: die Bouillon zeigte sehr starke Trübung und starken krümeligen Bodensatz; auf dem Agar wuchsen große Einzelkolonien. Dabei zeigte sich auf Blutagar nie eine Spur von Hämolyse oder Grünfärbung in der Umgebung der Kolonien. Am 2. VI. wurden zwei Mäuse mit 0,5 bzw. 1 cem einer 24 stündigen Bouillonkultur intraperitonäal geimpft. Die Tiere wurden nach 28^h tot aufgefunden und zeigten im Herzblut sehr reichlich kugelförmige Kokken ohne Andeutung von Kapselbildung, die zu zweien, in kleinen Haufen und sehr spärlich in kurzen Ketten gelagert waren. Bei Überimpfung des Herzblutes auf Aszitesbouillon und Aszitesagar wuchsen Reinkulturen des oben geschilderten Kokkus. Am 5. VI. wurde eine Einstellung mit Optochin hydrochl. vorgenommen, und zwar wurden in einem Parallelversuch die mit dem Mäuseherzblut beimpfte Bouillon und eine ohne Tierpassage fortgezüchtete Bouillonkultur eingestellt. Die Einstellung geschah in Aszitesbouillon, zu 2 cem Verdünnung wurde ein Tropfen Vollkultur hinzugesetzt. Das Resultat war bei beiden Kulturen völlig gleich, und zwar blieben die Verdünnungen 1 : 100 und 1 : 1000 unbewachsen, während 1 : 10 000 bis 1 : 100 000 und die Kontrolle starke Trübungen und starken Bodensatz zeigten dementsprechend auf Blutplatte reichlich feinste tautropfenförmige Kolonien ohne Hämolyse und ohne Grünfärbung wuchsen. — Mit der ohne Tierpassage in Aszitesbouillon weitergezüchteten Kultur wurde am 9. VI. eine erneute Einstellung in Aszitesbouillon mit Optochin hydrochl. und Eucupin bihydrochl. vorgenommen, deren Resultat in der untenstehenden Tabelle enthalten ist.

Optochin.

| | |
|-----------------|---|
| 1 : 10000 | leichte Trübung mit geringem feinkrümeligen Bodensatz; auf Blutplatte schwaches Wachstum in ziemlich großen tautropfenförmigen Kolonien ohne Hämolyse und Grünfärbung |
| 1 : 20 000 | starke Trübung und starker krümeliger Bodensatz; auf Blutplatte starkes Wachstum wie oben. |
| bis 1 : 320 000 | |
| Kontrolle | |

Eucupin.

| | |
|-----------------|---|
| 1 : 1 000 | unbewachsen |
| 1 : 20 000 | starke Trübung und starker krümeliger Bodensatz; auf Blutplatte starkes Wachstum wie bei der Optochineinstellung. |
| bis 1 : 320 000 | |
| Kontrolle | |

Der beschriebene Streptokokkus zeigt demnach eine große Unempfindlichkeit gegenüber dem Optochin, da noch Verdünnungen von 1 : 10 000 ihn unbeeinflusst

lassen, während Konzentrationen von 1 : 1000 ihn abtöten; dabei bewirkt eine Tierpassage keine Erhöhung der Empfindlichkeit. Auch die Eucupinempfindlichkeit ist recht gering: 1 : 10 000 tötet ab, 1 : 20 000 läßt schon keine Beeinflussung mehr erkennen. Dabei läßt das morphologische und kulturelle Verhalten des Streptokokkus, der auf Blutplatte nie eine Spur von Hämolyse oder Grünfärbung zeigte, keinen Zweifel darüber entstehen, daß wir es hier mit einem nichthämolytischen Streptokokkus zu tun haben. Bemerkenswert ist die verschiedenartige Form der Einzelindividuen in den bei Fortzüchtung immer länger werdenden Ketten, eine Eigentümlichkeit, die in ausgeprägtem Maße auch der von Morgenroth in seinen Diskussionsbemerkungen zum Orthschen Vortrag (a. a. O.) näher geschilderte *Streptococcus viridans* aufwies.

Da der hier geschilderte *Streptococcus non haemolyticus* aus dem Eiter eines Kniegelenks gezüchtet wurde, das im Anschluß an ein Erysipel erkrankt war, dürfte der Schluß nicht unberechtigt sein, daß auch das Erysipel in diesem Fall nicht durch den typischen hämolytischen *Streptococcus longus*, sondern durch diesen nichthämolytischen Stamm veranlaßt ist. Daß der *Streptococcus non haemolyticus* entgegen der Regel auch als Erreger von tödlichem Erysipel gefunden werden kann, beweist neben den Befunden anderer Untersucher auch folgende Beobachtung.

Fall 6 a. Ein 40 Jahre alter Mann kam am 27. V. 16, einen Tag nach dem Tode, mit der Diagnose „Erysipel, Embolie, Meningitis“ zur Obduktion. Bei der Sektion (Nr. 269, 16, Obduzent Dr. Ceelen) fand sich ein Erysipel am Kopf, besonders der rechten Ohrgegend, und außer unwesentlichen Nebenfunden eine frische Embolie der rechten Arteria pulmonalis als letzte Todesursache. Eine frische Meningitis war makroskopisch nicht erkennbar und auch die bakteriologische Untersuchung der Gehirnhäute fiel negativ aus. Dagegen ergab die Abimpfung von der Milz folgendes Resultat: Aszitesbouillon leicht getrübt mit krümeligem Bodensatz; mikroskopisch: grampositive Kokken zu zweien und in längeren Ketten. Auf Aszitesagar wuchsen neben mittelgroßen grauen Kolonien einige feine tautropfenförmige, die bei Weiterverimpfung auf Blutagar zu feinen grauen Kolonien ohne jede Grünfärbung und ohne jede Hämolyse auswuchsen.

Während im eben geschilderten Fall der Tod durch eine Lungenembolie, veranlaßt wohl durch die infolge des Erysipels entstandene Kreislaufstörung, herbeigeführt wurde, erlag der Patient im nunmehr zu schildernden Fall einer Septiko-Pyämie, die durch einen nichthämolytischen Streptokokkus verursacht war.

Fall 6 b. Der 1 Jahr 10 Monate alte Knabe kam am 6. XII. 16, 24 Stunden nach dem Tode, mit der Diagnose „Sepsis nach Otitis“ zur Sektion (Nr. 656, 16, Obduzent Dr. Koch). Es fand sich neben einer ausgedehnten Operation des rechten und linken Mittelohrs und Warzenfortsatzes eine ausgedehnte septische Thrombose der Sinus der Dura mater und der Vena jugularis sinistra, von denen aus multiple septische Lungeninfarkte mit folgender Pleuritis entstanden waren. Bei der Abimpfung aus der sehr großen, weichen Milz wuchsen auf Aszitesagar feine, kleine, isolierte tautropfenförmige Kolonien, während Aszitesbouillon nur geringe Trübung, aber einen starken krümeligen Bodensatz zeigte; mikroskopisch: grampositive runde Kokken in langen gewundenen Ketten. Bei Überimpfung auf Blutagar wuchsen feine tautropfenförmige Kolonien ohne Hämolyse und ohne Grünfärbung der Umgebung.

Bei den drei bisher beschriebenen Stämmen von nichthämolytischen Streptokokken handelt es sich demnach um Fälle, bei denen diese Mikroorganismen recht schwere Krankheitsbilder, ja sogar den Tod der Erkrankten veranlaßt hatten. Nimmt man hierzu die von anderen Autoren und besonders die von Rochs (a. a. O.) beschriebenen Fälle von tödlicher Erkrankung durch Infektion mit einem *Streptococcus non haemolyticus*, so muß man Rosenthal¹⁾ durchaus recht geben, wenn er sagt, „daß zwischen der Virulenz und der Hämolyse keine näheren Beziehungen bestehen“.

Der folgende Fall schließt sich an die vorhergehenden insofern an, als es sich auch hier um einen nichthämolytischen Streptokokkus handelt, der zwar eine nicht tödliche, aber doch eine recht chronische Erkrankung des uropoetischen Apparates hervorgerufen hatte. Hierbei muß allerdings betont werden, daß gleichzeitig gefundene Kolibazillen vielleicht wesentlich an der Erkrankung mitschuldig sein könnten.

Fall 7. Aus der urologischen Station der Kgl. Chirurgischen Klinik der Universität wurde mehrmals der Urin eines Patienten zur Untersuchung eingesandt, der nach der klinischen Beobachtung an Pyelonephritis litt. Bei der ersten Untersuchung am 27. VI. 17 wurde Harn aus Blase und beiden Nieren gesondert eingeschickt und in allen drei Portionen wurde neben *Bact. coli* ein nichthämolytischer Streptokokkus nachgewiesen. Zur zweiten Untersuchung kam am 3. VII. 17 Harn aus der linken Niere. Im Ausstrich des Harnsediments fanden sich neben Leukozyten und Epithelien zahlreiche gramnegative Stäbchen und grampositive Kokken in kurzen Ketten. Eine mit dem Urin beimpfte Endoplatte zeigte nach 24^h einen roten dichten Rasen, an dessen Rande rosa Kolonien mit rotem Zentrum und daneben tautropfenförmige durchscheinende Kolonien, die sich im hängenden Tropfen als aus Kokken zusammengesetzt erwiesen. Weiterverimpfung dieser Kolonien auf Blutagar ergab tautropfenförmige Kolonien ohne Hämolyse oder Grünfärbung der Umgebung. Mit Urin beimpfte Aszitesbouillon war nach 24^h gleichmäßig getrübt mit starkem flockigem Bodensatz; mikroskopisch: grampositive runde Kokken zu zweien und in kurzen Ketten, grampositive lanzettförmige Diplokokken. Impfung des Urins auf Aszitesagar ergab graue schleimige Kolonien. Säurefeste Stäbchen ließen sich im Urin nicht nachweisen. Bei Weiterzüchtung auf Blutagar wuchsen regelmäßig wieder feine tautropfenförmige Kolonien ohne jede Hämolyse und Grünfärbung. Bei Überimpfung auf Aszitesbouillon fand sich nach 24^h Trübung mit krümeligem Bodensatz; im hängenden Tropfen runde Kokken in schwach gewundenen Ketten (aus bis 20 Individuen bestehend), vereinzelt, auch zu zweien. Mit 1 ccm Aszitesbouillon-Vollkultur intraperitoneal geimpfte Mäuse blieben dauernd gesund. Am 10. VII. wurde mit einer gut bewachsenen Aszitesbouillon-Vollkultur (zwei Tropfen auf 2 ccm Verdünnung) eine Einstellung mit Optochin hydrochl. und Eucupin bihydrochl. in Aszitesbouillon vorgenommen, deren Resultat untenstehende Tabelle zeigt:

| Optochin. | |
|----------------|--|
| 1 : 10 000 | } unbewachsen |
| bis 1 : 80 000 | |
| 1 : 160 000 | } nur sehr geringe Trübung; auf Blutplatte + |
| 1 : 320 000 | |
| 1 : 640 000 | |
| 1 : 1 280 000 | } geringe Trübung; auf Blutplatte ++ |
| Kontrolle | |

¹⁾ E. Rosenthal, Ztschr. f. Hygiene, Bd. 75, S. 569 ff.

Eucupin.

| | | |
|-----------------|---|-------------------------------------|
| 1 : 1000 | } | unbewachsen |
| bis 1 : 320 000 | | |
| 1 : 640 000 | } | geringe Trübung; auf Blutplatte + |
| 1 : 1 280 000 | | |
| Kontrolle | | geringe Trübung; auf Blutplatte ++. |

Wir finden also bei einem in kultureller und morphologischer Beziehung typischen *Streptococcus non haemolyticus*, dem jede Mäusepathogenität abgeht, eine auffallend hohe Empfindlichkeit gegenüber den zur Einstellung verwandten Chinaalkaloiden: Optochin tötet in Verdünnungen bis 1 : 80 000 noch völlig ab und bewirkt noch eine partielle Abtötung bei Verdünnungen bis 1 : 640 000, während erst eine Konzentration von 1 : 1 280 000 keine Einwirkung mehr erkennen läßt. Noch viel ungewöhnlicher als diese starke Optochinempfindlichkeit ist seine Empfindlichkeit gegenüber dem Eucupin; hier wirken Verdünnungen von 1 : 320 000 noch völlig abtötend, während Verdünnungen bis 1 : 1 280 000 noch eine partielle Abtötung gegenüber dem Wachstum in der Kontrolle deutlich erkennen lassen. Diese ungewöhnlich hohe Eucupinempfindlichkeit wird nur noch übertroffen durch die des *Pneumococcus mucosus* in Fall 3. Wodurch die in diesem Fall so auffällig hohe Empfindlichkeit des Streptokokkus gegenüber dem Optochin und dem Eucupin bedingt ist, besonders auffällig, wenn man sie vergleicht mit der starken Unempfindlichkeit des nichthämolytischen Streptokokkus von Fall 6, dürfte kaum zu entscheiden sein.

An diese Fälle von nichthämolytischen Streptokokken möge sich schließlich noch die Beobachtung eines Streptokokkus anschließen, der wenigstens zeitweise die Hämolyse vermissen ließ. Wir müssen also auch nach dieser Erfahrung, die durchaus mit den Beobachtungen von Beitzke und Rosenthal, Rochs und anderen übereinstimmt, Ansichten entgegentreten, wie sie z. B. Baumann¹⁾ äußert, wenn er sagt, „die Hämolyse der pathogenen Streptokokken ist eine dauernde ständige Eigenschaft, die auch nach jahrelangem Weiterzüchten auf künstlichem Nährboden erhalten bleibt“. Vielmehr besteht unseres Erachtens die Ansicht von Beitzke und Rosenthal zu Recht, die die blutlösende Eigenschaft der Streptokokken für eine „variable Eigenschaft“ erklären. Daß die Behandlung mit Chinaalkaloiden geeignet ist, unter Umständen Streptokokken ihre hämolytische Fähigkeit zu nehmen, wurde schon früher erwähnt und möge nach Besprechung des hierher gehörenden Falls noch kurz erörtert werden.

Fall 8. Am 8. X. 17 kam ein Punktat zur bakteriologischen Untersuchung, das von einem 8 Jahre alten Kinde T. stammte, welches in der Kgl. Chirurgischen Universitätsklinik mit Vuzin behandelt war. — Im Ausstrich des Punktats fanden sich neben Leukozyten grampositive runde Kokken in kurzen und längeren, zum Teil gewundenen Ketten. Beimpfte Aszitesbouillon war nach 24 Stunden 37° klar und zeigte starken krümeligen Bodensatz; mikroskopisch: grampositive runde Kokken in kurzen und langen Ketten. Auf Aszitesagar wuchsen tautropfenförmige durchscheinende Kolonien. Beimpfter Blutagar zeigte nach 24 Stunden 37° tautropfen-

¹⁾ E. Baumann, Münch. med. Wschr. 1906, S. 1193 ff.

förmige Kolonien ohne Hämolyse und ohne Grünfärbung der Umgebung. Bei Weiterverimpfung von Blutplatte auf Aszitesbouillon zeigte der Kokkus das gleiche Wachstum und den gleichen mikroskopischen Befund wie oben. Mit dieser Bouillon wurde ein Einstellungsversuch mit Optochin hydrochl. und Eucupin bihydrochl. vorgenommen, der folgendes Ergebnis hatte.

Optochin hydrochl.

| | | |
|-------------------|---|--|
| 1 : 10 000 | } kein Wachstum | |
| bis 1 : 40 000 | | |
| 1 : 80 000 | | Bouillon klar, Blutplatte (+) |
| 1 : 160 000 | | Bouillon klar mit ganz schwachem Bodensatz, Blutplatte + |
| 1 : 320 000 | } Bouillon klar mit Bodensatz, Blutplatte + + | |
| bis 1 : 1 280 000 | | |
| Kontrolle | | Bouillon klar mit Bodensatz, Blutplatte + + +. |

Eucupin bihydrochl.

| | | |
|----------------|-----------------|---|
| 1 : 5 000 | } kein Wachstum | |
| bis 1 : 80 000 | | |
| 1 : 160 000 | | Bouillon klar mit schwachem Bodensatz, Blutplatte + |
| 1 : 320 000 | | Bouillon klar mit schwachem Bodensatz, Blutplatte + |
| Kontrolle | | Bouillon klar mit Bodensatz, Blutplatte + + +. |

1 cem der gleichen Bouillon, die zum Reagenzglasversuch benutzt wurde, wurde einer Maus intraperitoneal injiziert, die nach 24 Stunden starb. Im Grampräparat des Herzblutes fanden sich grampositive runde Diplokokken, Kapseln konnten nicht nachgewiesen werden. Mit dem Herzblut beimpfte Aszitesbouillon und Aszitesagar zeigten gleiches Wachstum wie oben, dagegen wuchse nauf Blutagar jetzt tautropfenförmige Kolonien ohne Grünfärbung mit zum Teil starker Hämolyse. Eine von dieser Blutplatte beimpfte Aszitesbouillon war nach 24 Stunden klar mit starkem krümeligem Bodensatz und zeigte im mikroskopischen Präparat grampositive runde Kokken in kurzen und langen Ketten; mit dieser Aszitesbouillon-Kultur wurde eine zweite Einstellung mit folgendem Ergebnis vorgenommen:

Optochin hydrochl.

| | | |
|-------------------|---|---------------|
| 1 : 10 000 | kein Wachstum | |
| 1 : 20 000 | Bouillon klar; Blutplatte + | |
| 1 : 40 000 | Bouillon klar mit schwachem Bodensatz, Blutplatte + + + | |
| 1 : 80 000 | } Bouillon klar mit starkem krümeligen Bodensatz, Blut- | |
| bis 1 : 2 560 000 | | platte + + +. |
| und Kontrolle | | |

Eucupin bihydrochl.

| | | |
|----------------|-----------------|--|
| 1 : 5 000 | } kein Wachstum | |
| bis 1 : 80 000 | | |
| 1 : 160 000 | | Bouillon klar, Blutplatte + |
| 1 : 320 000 | | Bouillon klar mit krümeligem Bodensatz, Blutplatte + + + |
| 1 : 640 000 | | Bouillon klar mit krümeligem Bodensatz, Blutplatte + + + |
| Kontrolle | | Bouillon klar mit starkem krümeligen Bodensatz, Blutplatte + + + |

Am 26. X. 17 wurde die Punktionsflüssigkeit noch einmal übersandt; die Streptokokken zeigten starke Hämolvse.

Dieser Streptokokkus, der von einem mit Isoctylhydrocuprein vorbehandelten Fall stammt, zeigt also die Eigentümlichkeit, bei der ersten Einsendung ohne Hämolyse zu wachsen, die er bei späterer Einsendung besitzt und die er auch durch Tierpassage wiedererlangt. Es kann daran gedacht werden, daß die Behandlung mit dem Chinaalkaloid den Verlust der Hämolyse bedingt hat, was mit den oben erwähnten Beobachtungen von Morgenroth und Bumke übereinstimmen würde, die durch die Einwirkung von Chinaalkaloiden bei hämolytischen Streptokokken für kürzere Zeit ein Verschwinden der hämolytischen Fähigkeit beobachten konnten. Hand in Hand mit dem Wiederauftreten der hämolytischen Fähigkeit tritt bei dem vorliegenden Streptokokkus auch eine stärkere Unempfindlichkeit gegenüber dem Optochin auf, während die Eucupinempfindlichkeit so gut wie unbeeinflusst bleibt. Der nichthämolytische Streptokokkus wird durch Optochin in Verdünnung von 1 : 40 000 völlig abgetötet, durch Verdünnung 1 : 80 000 sehr stark, durch 1 : 160 000 deutlich partiell abgetötet und zeigt erst bei Verdünnungen von 1 : 320 000 und darüber keine wesentliche Beeinflussung mehr. Während nun sonst durch Tierpassagen die Empfindlichkeit gegenüber den Chinaalkaloiden erhöht zu werden pflegt, zeigt der nun hämolytisch gewordene Streptokokkus eine erheblich geringere Empfindlichkeit dem Optochin gegenüber, da jetzt schon bei 1 : 20 000 nur eine partielle Abtötung eintritt, während Verdünnungen von 1 : 40 000 und darüber keinen Einfluß mehr zeigen. Der Streptokokkus zeigt also als nichthämolytischer eine ähnlich hohe Empfindlichkeit gegenüber dem Optochin wie der Streptokokkus non haemolyticus des Fall 7, dem er auch in seiner Eucupinempfindlichkeit ähnelt, während er nach der Tierpassage und Wiedererwerbung seiner hämolytischen Fähigkeit fast so optochinunempfindlich geworden ist wie der Streptococcus nonhaemolyticus des Fall 6. Die Eucupinempfindlichkeit ist aber im Gegensatz zu dem oben erwähnten Fall eine recht hohe und scheint durch die Tierpassage kaum beeinflusst zu sein: bei der zweiten Einstellung tötet Verdünnung 1 : 80 000 völlig, 1 : 160 000 partiell ab; bei 1 : 320 000 und weniger ist eine Beeinflussung nicht mehr feststellbar, während bei der ersten Einstellung die Verdünnung von 1 : 320 000 noch eine partielle Abtötung zu bedingen scheint.

Es ist selbstverständlich, daß die hier wiedergegebenen Beobachtungen, die von den Zufällen der Materialbeschaffung naturgemäß abhängig sind, weder lückenlose Beobachtungen geben, noch allgemein gültige Schlußfolgerungen zulassen. Dies ist um so weniger zu erwarten, als sich bei der Vertiefung unserer Untersuchungen eine weitgehende Variabilität nicht nur in morphologischer und kultureller, sondern auch in biochemischer Hinsicht ergeben hat. Immerhin glauben wir gewisse zusammenfassende Folgerungen aufstellen zu dürfen, an die weitere Untersuchungen bestätigend oder modifizierend sich anschließen werden:

1. Um bei Fällen, die mit Optochin erfolglos behandelt sind, festzustellen, ob eine Festigung durch die Behandlung oder ein von Haus aus fester Pneumokokkenstamm vorliegt, muß vor und nach der Behandlung untersucht werden.

Ein Kriterium für die eine oder die andere Möglichkeit ist sonst nicht zu erhalten.

2. Der Befund einer größeren oder geringeren Resistenz gegen Optochin bei Pneumokokkenstämmen, die nicht völlig frisch untersucht werden, beweist nichts in bezug auf deren ursprüngliches Verhalten. (Dies gilt für unsere Fälle, zwei Fälle von Nachmann (a. a. O.) und einen Fall von Köhne (a. a. O.).)

3. Pneumokokken können — ohne ihre Tierpathogenität zu verlieren — durch Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden nach längerer oder kürzerer Zeit ihre Optochinempfindlichkeit verlieren.

4. Daß es sich in solchen Fällen nicht um eine grundsätzliche, von Anfang an vorhandene Abweichung von der Norm handelt, beweist die Tatsache, daß schon wenige Tierpassagen genügen können, um die normale Empfindlichkeit wiederherzustellen. Bis jetzt sind also sichere Fälle der primären Optochin-unempfindlichkeit eines Pneumokokkus nicht nachgewiesen; für ihren Nachweis sind die unter 1. angeführten Grundsätze zu beachten.

5. Auch nach unseren durch die geschilderten Verhältnisse komplizierten Befunden besteht keine Veranlassung, den *Pneumococcus mucosus* unter die Streptokokken (als *Streptococcus mucosus*) zu rechnen, er gehört vielmehr nach allen seinen Merkmalen zu den Pneumokokken. Von dem *Pneumococcus mucosus* ist der sehr seltene *Streptococcus mucosus* zu trennen, wie ihn Rochs (a. a. O.) beschrieben hat.

6. Die Empfindlichkeit der Pneumokokken gegenüber dem Eucupin in vitro ist eine relativ hohe, in unseren Fällen derjenigen des *Streptococcus longus* s. *haemolyticus*, wie sie Morgenroth und Tugendreich festgestellt haben, überlegen, unter Umständen sogar sehr hochgradig. Es hat den Anschein, als ob durch Tierpassagen unter Umständen eine ganz besonders hohe Empfindlichkeit entwickelt werden kann.

7. Die Eucupinempfindlichkeit ist in hohem Maße unabhängig von der Optochinempfindlichkeit. Eine abnorme Verringerung der letzteren und ihre Wiederherstellung durch Tierpassage bleibt unabhängig von dem Grad der Eucupinempfindlichkeit¹⁾.

8. Zwei von uns untersuchte nichthämolytische Streptokokken, welche nicht zur Viridansgruppe gehören, verhalten sich dem Eucupin und dem Optochin gegenüber außerordentlich different, beide jedoch so, daß ihr Verhalten jedesmal von dem des *Streptococcus haemolyticus* erheblich abweicht.

9. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (Beitzke und Rosenthal, Rochs u. a.) beobachteten wir bei Fall 8, daß die Hämolyse eine veränderliche Eigenschaft der Streptokokken ist. Es muß deshalb die Einordnung unter die nichthämolytischen Streptokokken mit Vorbehalt vorgenommen werden. Viel-

¹⁾ Dieser Umstand läßt, speziell bei *Ulcus serpens*, bei Fällen von Optochinresistenz, die Anwendung des Eucupin (oder wohl auch Vuzin) angezeigt erscheinen.

leicht erwachsen in Zukunft aus den spezifisch-chemotherapeutischen Reaktionen hier unterstützende Unterscheidungsmerkmale.

10. Bei den von uns und anderen untersuchten Stämmen von *Streptococcus viridans* fand sich eine geringe Optochin- und Eucupinempfindlichkeit: Abtötung durch Optochin erst bei Verdünnungen von 1 : 1000 bis 1 : 10 000. Auch hier dürfte in Zukunft auf die Benutzung frischer Kulturen zu den Reaktionen zu achten sein, bis die Frage etwaiger Veränderungen in den Kulturen geklärt ist.

11. Die Empfindlichkeit des *Viridans* gegen Eucupin und Vuzin ist nach unseren Untersuchungen eine verhältnismäßig geringe, da Eucupin erst in einer Konzentration von 1 : 40 000, Vuzin sogar erst in einer solchen von 1 : 10 000 bis 1 : 20 000 abtötend wirkt. Diese Empfindlichkeit liegt unterhalb der von Morgenroth und Tugendreich für den *Streptococcus haemolyticus* aufgestellten Werte und auch unterhalb der hier und auch sonst im Laboratorium gefundenen Werte für den *Pneumokokkus*.

12. Differentialdiagnostisch ist daran festzuhalten, daß unter Beachtung der oben angegebenen Vorsichtsmaßregeln hohe Optochin- und Eucupinempfindlichkeit für den *Pneumokokkus*, geringe Empfindlichkeit gegenüber diesen Chinaalkaloiden für den *Streptococcus viridans* spricht.

III.

Ein Beitrag zur Pathogenese der Schleimkugelbildung (Myxoglobulose Hansemanns) im Wurmfortsatz.

Von

Professor Schlagenhauer-Wien.

(Hierzu 2 Textfiguren.)

H. Sturm resümiert in seiner Arbeit über Kugelbildung im Wurmfortsatz das Ergebnis der bisherigen Untersuchungen über diesen Gegenstand in folgendem:

„Vorbedingung für die Entstehung der Kugelbildung ist ein Hydrops, entstanden durch einen proximalen Verschuß der Appendix. In Übereinstimmung mit Cagnetto, Poindecker, Boeckmann und v. Hansemann möchten wir annehmen, daß die Anlage der Kugeln innerhalb von Hohlräumen der Wandung, die mit der Lichtung in Verbindung stehen, hier innerhalb von Dehnungsdivertikeln erfolgt.“

„Auf das Vorhandensein dieser Divertikel möchte ich den entscheidenden Wert legen in dem Sinne, daß der auch in diese Hohlräume hineingepreßte Schleim hier gewissermaßen modelliert wurde.“