

C

N^o 1204.

ÜBER DIE

BACILLÄRE PSEUDOTUBERKULOSE BEI NAGETHIEREN.

VON

DR. A. PFEIFFER,

KÖNIGLICHEM KREIS-PHYSIKUS ZU WIESBADEN.

MIT SECHS MIKROPHOTOGRAMMEN.

LEIPZIG

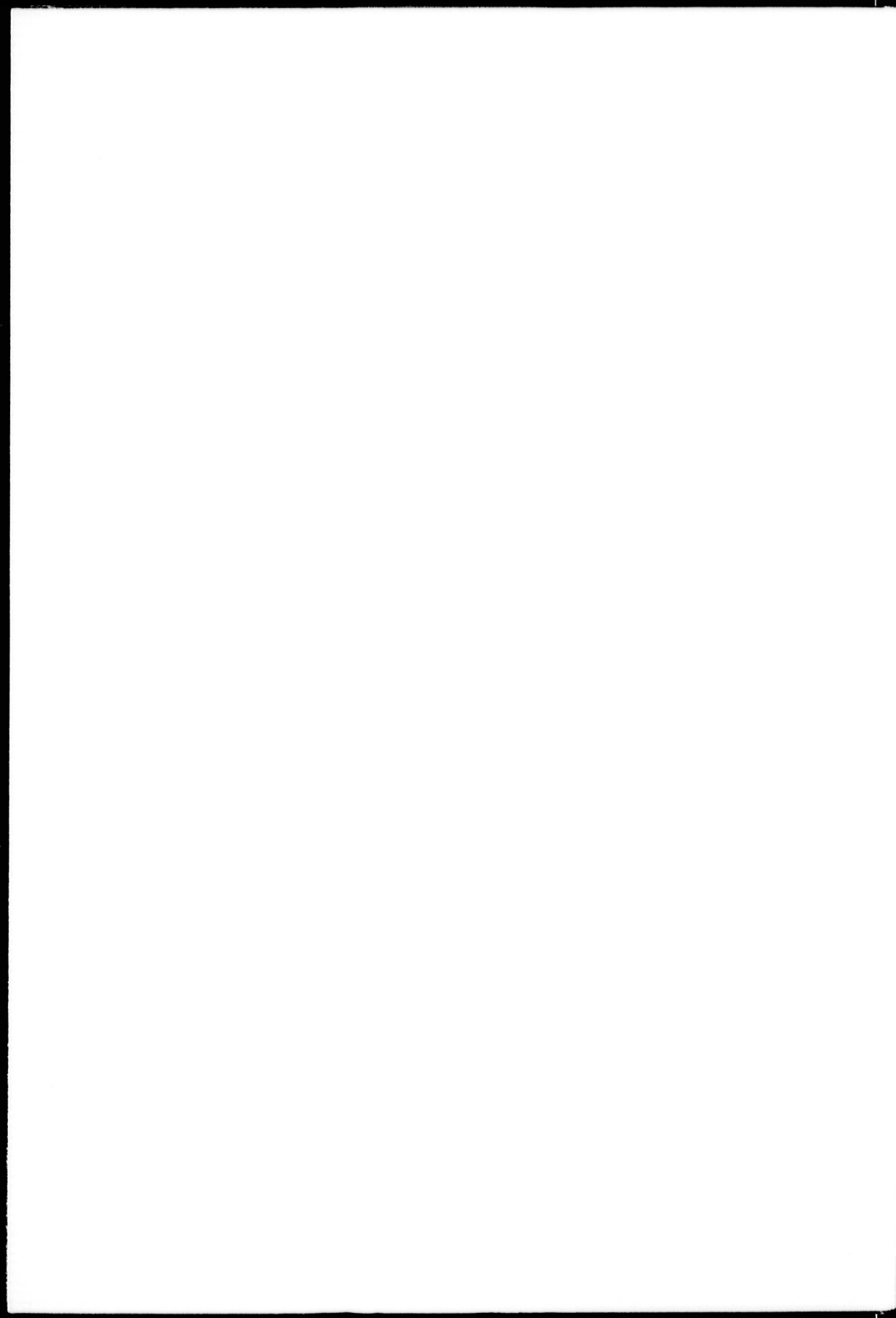
VERLAG VON GEORG THIEME.

1889.



C

1204





BIBLIOTHEEK UNIVERSITEIT UTRECHT



2911 070 1

ÜBER DIE
BACILLÄRE PSEUDOTUBERKULOSE
BEI NAGETHIEREN.

VON

DR. A. PFEIFFER,

KÖNIGLICHEM KREIS-PHYSICUS ZU WIESBADEN.

MIT SECHS MIKROPHOTOGRAMMEN.

LEIPZIG.

VERLAG VON GEORG THIEME.

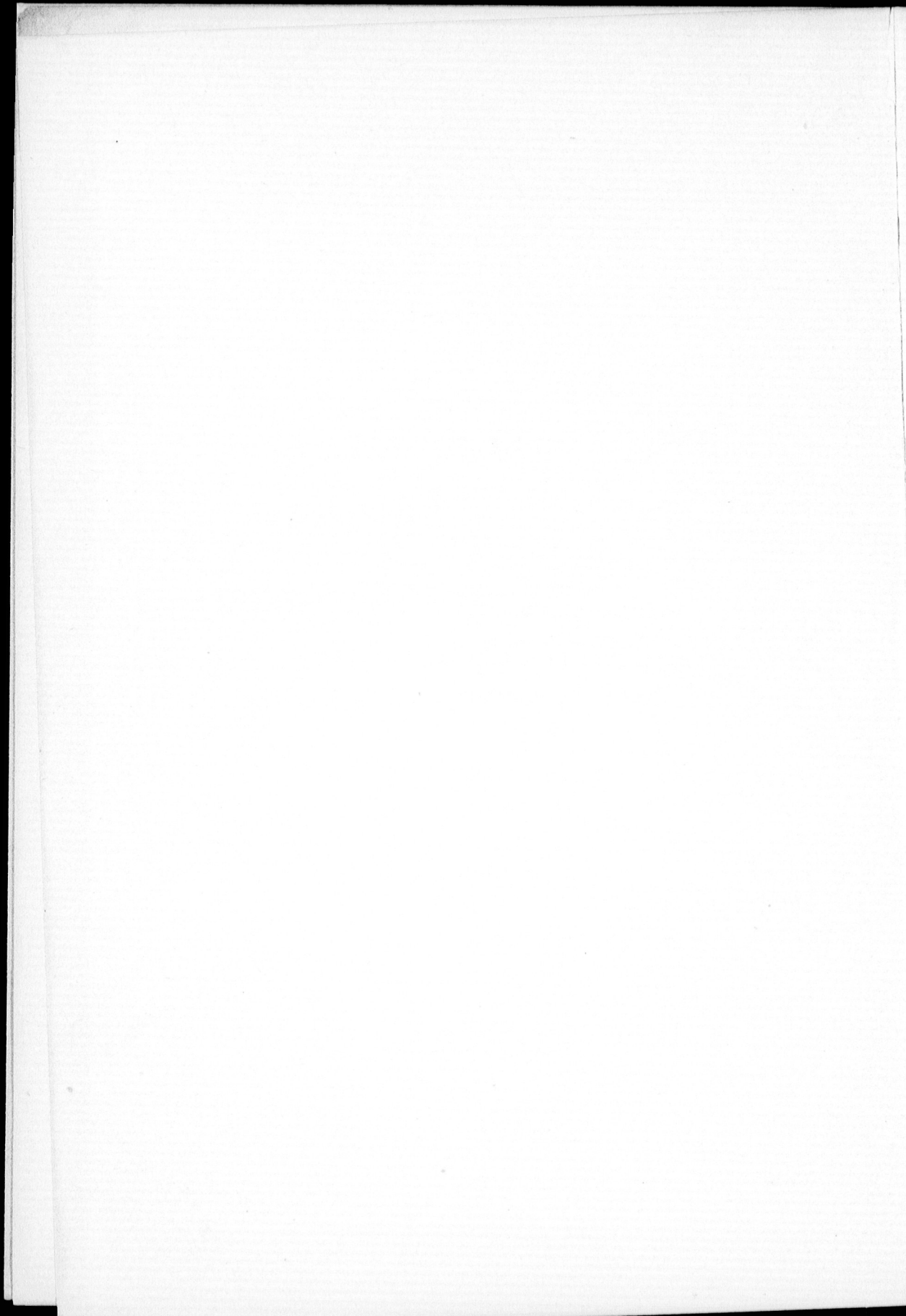
1889.



Druck von Fischer & Wittig in Leipzig.

INHALTS-VERZEICHNISS.

	Seite
1. Einleitung	1
2. Herkunft des Versuchs-Materials	6
3. Isolirung und Züchtung des Bacillus Pseudotuberculosis sowie Beschreibung seiner biologischen Eigenschaften	9
4. Pathologisch-Anatomische Beobachtungen	23
5. Thierversuche	29
6. Mikroskopischer Nachweis des Bacillus der Pseudotuberkulose und seine Färbung	40



I.

Einleitung und Literatur.

Es sind bekanntlich von C. J. Eberth in Halle mit dem Namen Pseudotuberkulose pathologisch anatomische Veränderungen der drüsigen Organe von Meerschweinchen und Kaninchen belegt worden, welche in ihrem makroskopischen Auftreten eine unverkennbare Aehnlichkeit mit dem tuberkulösen Erkrankungsprozess dieser Organe zeigen. Entwicklung von Knötchen in Milz, Leber, Nieren und Lungen der befallenen Thiere mit allen degenerativen Veränderungsvorgängen, wie sie bei den Infektionsgeschwülsten in der Auswanderung der Blutzellen zur Bildung von Knötchen, in der Coagulationsnekrose des neugebildeten Gewebes, in dem fettig käsigen Zerfall der geronnenen Gewebstheile bekannt sind: Entzündung, markige Schwellung, und schliesslich Verkäsung des Lymphdrüsenapparates, Entzündung, Infiltration und Arrosion der Lymphfollikel des Darms bilden auch hier das Programm, nach welchem sich die Krankheit abzuspielen pflegt. Bevor man jedoch mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden den wahren Unterschied der einzelnen Infektionsgeschwülste, (abgesehen von der Syphilis) in der Verschiedenheit ihres veranlassenden Mikroorganismus festzustellen in der Lage sich befand, war es den Beobachtern schon aufgefallen, dass auch die sogenannte Pseudotuberkulose, ähnlich wie Lepra, Rotz und echte Tuberkulose ihren Lieblingssitz habe und mit Vorliebe von den Organen des Unterleibs ausgehe, erst in zweiter Linie die Lungen befallend, während bei der echten Tuberkulose der Gang der natürlichen Infektion ein umgekehrter ist.

Ich werde im Verlauf der Arbeit noch öfters auf diese Unähnlichkeit zurückzukommen haben.

Man hat sich bisher anscheinend wenig mit dieser eigenthümlichen Erkrankung der „Pseudotuberkulose“ befasst, trotz-

dem sie hochinteressante Eigenschaften besitzt; wenigstens ist die Literatur sehr spärlich, und soweit ich dieselbe übersehen kann, liegen als einzige Arbeiten die von Malassez, Vignal und Eberth vor. Die Abhandlung der beiden erstgenannten Forscher, welche im „Archives de Physiologie normale et pathologique“ 1883–84 erschien, war mir leider im Original nicht zugänglich.

Eberth geht jedoch in seiner Arbeit über Pseudotuberkulose in „Virchows Archiv“ Bd. 100 S. 15 und Bd. 103 S. 488, sowie in „Fortschritte der Medizin“ Bd. 3 1885 No. 22, so ausführlich auf die Untersuchungsergebnisse Malassez' und Vignal's ein, dass es mir genügend erscheint, das dort niedergelegte Material zu berücksichtigen.

Die Arbeiten dieser Autoren über Tuberkulose zooglrique et bacillaire stammen aus dem Anfang der achtziger Jahre, kurz nach Entdeckung des Tuberkulosebacillus, und gingen von der Impfung eines käsigen Knotens aus der Subkutis eines an Meningitis tuberculosa verstorbenen Kindes auf Meerschweinchen aus. In dem käsigen Knoten waren keine Tuberkulosebacillen nachweisbar. Die mit demselben geimpften Meerschweinchen starben viel schneller als erwartet, bei den Weiterimpfungen häufig schon am fünften Tage. Es fanden sich nach der Angabe von Malassez und Vignal in den Organen, resp. den Knötchen in denselben, folgende Bakterienformen (vgl. Eberth Fortschritte der Med. Bd. 3, S. 719):

1. Längliche Mikrokokken.
2. Kurze Ketten aus 3—5 Mikrokokken, die bei schwacher Vergrösserung Bacillen gleichen, und theils isolirt, theils in Haufen liegen.
3. Verschieden lange, Schleifen und Ringe bildende, Kokkenketten.
4. Kleine aus einer oder mehreren Ketten zusammengesetzte Zoogloen.
5. Etwas grössere Zoogloen, deren Kette eine mehr homogene Masse bilden.
6. Bacillen, welche eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Koch'schen Bacillus haben. Diese letzteren Organismen, welche gelegentlich bei der Tuberkulose zooglrique erscheinen, betrachten die Verfasser als Uebergangsform zu Zoogloa. Sie enthalten Kokken (? Verf.) welche etwas grösser sind, als die der Koch'schen Bacillen, und färben sich nicht mit den

Farbflüssigkeiten, welche die Bacillen der echten Tuberkulose tingiren.

Aus diesen verworrenen Angaben einen Schluss darauf machen zu wollen, was Malassez und Vignal eigentlich gesehen haben, scheint mir geradezu unmöglich. Eberth, welcher die Unvollständigkeit der Schilderung ebenfalls hervorhebt, meint, dass die beiden Autoren einer Täuschung unterlegen seien, indem sie die dicht gedrängten, ungleich gefärbten Bacillenmassen für Kokkenhaufen angesehen hätten, demnach nur ein Bacillus in ihren Knötchen vorgelegen habe.

Ueber Kulturversuche oder Resultate solcher ist nichts angegeben.

Eberth beschreibt l. c. drei Fälle von Pseudotuberkulose, und zwar einen beim Meerschweinchen, welcher durch Mikrokokken erzeugt sein soll, und zwei auf bacillärer Basis entstandene Fälle, bei je einem Meerschweinchen und einem Kaninchen.

Es ist erforderlich, auf diese Befunde etwas näher einzugehen.

In der ersten Arbeit: „Zwei Mykosen des Meerschweinchens“ (Virch. Arch. Bd. 100, S. 15 ff.) theilt Eberth zuerst einen Fall von chronischer, durch Mikrokokken erzeugter Eiterung, als einen Beitrag zur Kenntniss der pseudotuberkulösen Erkrankungen des Meerschweinchens mit, bei welchen hauptsächlich in den Organen der Bauchhöhle Knötchen aufgetreten waren, von welchen diejenigen in der Leber in ihrer Mitte unregelmässige Haufen einer feinkörnigen Substanz zeigten, welche sich nach Gram ziemlich gut, besser aber mit Methylenblau färbte, und von Eberth als aus feinen Mikrokokken bestehend angesprochen wurde.

In Ausstrichpräparaten von Leber färbten sich die Kokken gut mit Methylviolet, desgleichen in Lungenschnitten.

Es gelang nicht mehr, weder in der Milz, noch in den verkästen Drüsen, noch in den käsigen Knoten des Darmes diese Mikroorganismen nachzuweisen.

Auch Versuche, die besprochenen Kokken zu cultiviren und zu übertragen, waren leider noch nicht so weit vorgerückt, dass Eberth schon jetzt (1885) über positive Resultate hätte berichten können, auch über später etwa erlangte Kulturen konnte von mir Nichts in Erfahrung gebracht werden.

Als zweiten Fall beschreibt Eberth eine bacilläre Nekrose der Leber, bei welcher die Bacillen sämmtlich frei in den Geweben lagen. Auch wo sie in grösserer Menge vorhanden waren, fehlte

jede Zwischensubstanz. Die Grösse der einzelnen Individuen war eine sehr wechselnde; neben ganz kurzen eiförmigen Stäbchen fanden sich längere vor, deren Länge das sechs bis zehnfache ihrer Breite betrug. An dem Ende waren alle Stäbchen leicht abgerundet. Sie färbten sich gut mit Methylviolet und nach Gram.

Nicht selten waren auch fruktificirende Stäbchen vorhanden, die, entweder endständig oder mittelständig, Sporen trugen.

Mit diesen Bacillen, resp. bacillenhaltenden Leberstückchen wurden mehrere Impfversuche an der Conjunktiva und Hornhaut angestellt, auch kleine Partikelchen davon in das Unterhautgewebe des Nackens und des Bauches verbracht. Diese Versuche, welche an Kaninchen vorgenommen wurden, hatten bei der Impfung der Augen ein durchaus negatives Resultat und um die in das Unterhautgewebe eingebrachten Stücke bildeten sich Anfangs kleine derbe käsige Heerde, welche aber mit der Zeit immer mehr einschrumpften.

Auch in diesem Falle hat Eberth über eventuelle Kultur bis jetzt (1889) noch kein definitives Ergebniss mitgetheilt.

Die Beschreibung eines dritten Falles von Pseudotuberkulose finden wir ebenfalls in Virchow's Archiv Bd. 103 S. 488 (1886). Hier theilt Eberth mit, dass er diese bacilläre Pseudotuberkulose bei einem ziemlich abgemagerten Kaninchen zufällig gefunden habe.

In den Knötchen der Milz, der Leber, des Darms und des Gekröses fanden sich Mikroorganismen vor, meist unregelmässige eckige Haufen bildend, welche im Allgemeinen den Eindruck von Mikkokkenhaufen machten. An günstiger Stelle konnte sich Eberth jedoch davon überzeugen, dass diese scheinbare Kokkenmasse nichts Anderes war, als dicht gelagerte Bacillen, welche häufig zu zwei- und mehrgliedrigen Ketten vereinigt waren. Die Einzelindividuen repräsentirten sich als an den Enden abgerundete Stäbchen, ungefähr zweimal so lang als breit, und ungefähr dreimal so breit als Tuberkulosebacillen.

Auch ein Vorstadium der Sporenbildung glaubt Eberth bei diesen Bacillen bemerkt zu haben.

Gegen Farbstoffe verhielten sich diese Bacillen so, dass weder die Gram'sche, noch die Tuberkelbacillenfärbung, ebensowenig auch alkoholische Methylviolettlösung oder wässrige oder alkoholische Bismarckbraunlösung ein brauchbares Resultat ergaben.

Alkoholische Methylenblaulösung in Wasser getropft, gab nur verwaschene Bilder.

Dagegen färbte die sogenannte Löffler'sche stark alkalische Methylenblaulösung in der Zeit von 6—72 Stunden die Organismen recht gut, wenn auch nicht so scharf wie andere Bakterien.

Kulturversuche fehlen bei diesem Falle vollkommen.

Wir sehen also, dass bis jetzt unsere Kenntnisse über die Krankheitserreger des pseudotuberkulösen Processes, nicht nur bei Kaninchen und Meerschweinchen, sondern überhaupt, durchaus lückenhafte und ungenaue sind.

Etwas besser kennen wir die pathologisch anatomischen Veränderungen, obgleich auch hier die Seltenheit des Materials, die bisher mangelnde Kenntniss der biologischen Eigenschaften der oder des Krankheitserregers, namentlich aber das Fehlen von Uebertragungsversuchen auf andere Thiere, sowie von Impfungen mit dem kultivirten Material es erschwerten, in die Einzelheiten der überaus interessanten Krankheitsvorgänge einzudringen. Nachstehend werde ich versuchen, zur Kenntniss der pseudotuberkulösen Prozesse und ihres Erregers einige, wie ich glaube nicht uninteressante Beiträge zu geben.

Bezüglich des letzteren bin ich der Ansicht, dass es für die Infektionsgeschwülste der Nagethiere, welche wir mit dem Namen der Pseudotuberkulose belegen, nur einen gemeinsamen Erreger, und zwar den von mir isolirten und cultivirten „*Bacillus Pseudotuberculosis*“ gibt, und dass ich die mikroskopischen Befunde von Mikrokokken bei diesen Infektionsgeschwülsten so lange als auf Täuschung beruhend ansehen muss, bis ein solcher Mikrokokkus nach den Forderungen der heutigen Untersuchungsmethoden zweifellos als der Erreger einer ähnlichen Infektionsgeschwulst hinlänglich gekennzeichnet sein wird. Wer sich mehrfach mit der Färbung meines Bacillus, namentlich in Schnitten, beschäftigt hat, wird mir zugeben müssen, dass die mikroskopische Untersuchung der Gewebe zur Feststellung und Form desselben, in vielen Fällen allein nicht Ausschlag gebend sein darf, da selbst ein nicht ungeübter Beobachter in Zweifel gerathen kann, um welche Form von Bakterien es sich in dem Präparate handle, dass also nur die Kultivirung zur Entscheidung der Frage ob Kokkus, ob Bacillus führen kann.

II.

Herkunft des Versuchs-Materials.

Am 16. November vorigen Jahres erhielt ich durch gütige Vermittlung des Herrn Dr. Schmidt-Mülheim Material von einem auf der Zeche Concordia bei Oberhausen wegen Rotzverdachts getödteten Pferd, und zwar Lunge mit alten Knoten, Milz mit etwas frischeren Knoten, Lymphdrüse, und einem Theil der Nasenseidewand, zum Zweck der Züchtung des Rotzbacillus, welchen näher zu studiren verschiedene Umstände mir wünschenswerth erscheinen liessen.

Da das Material schon mehrere Tage dem Thier entnommen war, so hielt ich es für das beste, nicht erst den Versuch zu machen hiermit direkt Kulturen zu gewinnen, sondern schlug den mir sicherer scheinenden Weg der Thierimpfung ein, da ich so nicht riskirte, das Rotzmaterial, welches in hiesiger Gegend so gut wie garnicht zu haben ist, einzubüssen.

Zu diesem Zwecke impfte ich daher am 16. November 1888 zwei grosse Meerschweinchen auf der rechten Unterbauchseite, indem ich bei dem einen ein kleines Stück eines Lungenknotens, bei dem anderen einen Theil der Lymphdrüse in eine Hauttasehe verbrachte, und diese mit der Nath verschloss.

Um Wiederholungen und Weitläufigkeiten zu sparen, bemerke ich hier ein für allemal, dass bei sämtlichen Impfungen, Züchtungen etc. etc. die bei bakteriologischen Untersuchungen unumgänglichen Vorsichtsmassregeln selbstverständlich auf das Strengste beobachtet wurden, auch bemerke ich, dass, wenn ich im Nachstehenden das Wort Reinkultur vermeide, und überall nur einfach von Kulturen spreche, es geschieht, weil bei wissenschaftlichen Arbeiten jene Sorgfalt vorangesetzt werden muss, welche den Zusatz rein mindestens für überflüssig erscheinen lässt.

Die von mir am 16. November 1888 geimpften Thiere starben unerwartet früh, nachdem vorher die Impfstelle sich in ein eiterndes Geschwür verwandelt, und die Leistendrüsen eine deutliche Anschwellung gezeigt hatten.

Der Tod der Thiere erfolgte am 24. und 25. November, also am 8. und 9. Tage nach der Impfung, während Rotz bekanntlich längere Zeit zur Entfaltung seiner tödtenden Eigenschaften bei Meerschweinchen bedarf.

Die Section ergab makroskopisch das Bild des exquisitesten Impfpotzes:

Starke Schwellung der inguinalen Lymphdrüsen, mit Einlagerung von Knötchen in das umgebende Bindegewebe; Verdickung der Netzfalte zwischen Magen und Milz, welche mit Knötchen durchsetzt war, deren reichliche Eruption sich auch in der Milz und Leber vorfand.

Aus der Leber wurden Kulturen angelegt nach der Methode, die mir bei der Anlage von Tuberkulosebacillen-Kulturen die besten Resultate ergeben hatte, und deren Beschreibung weiter unten folgt.

Entgegen den Angaben Löffler's, wonach das Wachsthum der Rotzbacillen erst am 3. Tage nach der Impfung deutlich als wasserhelle gelblich durchscheinende Tröpfchen sich erkennen lässt, (Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt 1888 Bd. I. S. 149) war auf den von mir geimpften Serumflächen bereits am folgenden Tage, also nach circa 18—20 Stunden in den bei 37,7° C. gehaltenen Kulturen, ein sehr deutliches Wachsthum sichtbar, ebenfalls aus kleinen Tropfen bestehend, welche jedoch nicht ganz so wasserhell erschienen als die Rotzkulturtröpfchen, sondern schwach opalescirten.

Präparate aus diesen Kulturtröpfchen, mit Fuchsin oder alkalischer Methylenblaulösung gefärbt, ergaben einen plumpen Bacillus, auf dessen Beschreibung ich in Folgendem zurückkommen werde, welcher mit dem Rotzbacillus nur ganz geringe Aehnlichkeit hatte. Jedenfalls war es nicht der Löffler'sche Rotzbacillus.

Aber was war es wohl, was in meinen Kulturen gewachsen war?

Gegen eine Verunreinigung bei der Impfung sprach die völlig gleichmässige Beschaffenheit sämtlicher geimpfter Röhren. Eine zufällige Verunreinigung des ursprünglichen Materiales war trotz der Vorsicht, mit der die Impfung ausgeführt worden war, nicht unmöglich, aber nicht sehr wahrscheinlich, da beide Thiere in gleicher Weise erkrankt waren. Stammt das Impfmateriel am Ende gar nicht von einem rotzkranken Thiere her? Dagegen sprach das charakteristische Aussehen der Veränderungen in den von mir zur Impfung benutzten Organen, sowie der im Allgemeinen für Rotz sprechende ganz zuverlässige Sektionsbefund, welcher mir im Original vorgelegen hat. *)

*) Sektionsprotokoll. Oberhausen, den 14. November 1888. Pferd Lena. A. Aeusserer Befund. Fliegenschimmel, Stute, 7 Jahre alt, Nährzustand gut, Haare glatt, linke Kehlgangdrüse wallnussgross, hart und festsitzend, wässriger Ausfluss aus den

Die letzte Frage liesse sich vielleicht auch jetzt noch durch eine nachträgliche gründliche Durchforschung des ursprünglichen Impfmateri als nach Rotz- oder anderen Bacillen feststellen, da die Organstücke des Pferdes sofort nach der Impfung behufs Härtung in absoluten Alkohol eingelegt worden waren. Diese Untersuchungen haben, so sorgfältig sie vorgenommen wurden, bisher leider nur ein vollkommen negatives Resultat gehabt; es war mir nicht möglich, irgend einen Mikroorganismus in den Organen des Pferdes nachzuweisen.

Alle Fragen, die ich mir stellte, deren Beantwortung mir in dieser Hinsicht über den Ursprung, über die Herkunft des Mikroorganismus Auskunft geben sollten, welcher dem Rotz so täuschend ähnliche pathologische Veränderungen bewirkt hatte, waren hierzu nicht im Stande.

Auch die im Verlauf der weiteren Untersuchung vorgenommenen Impfungen zweier Pferde mittelst Organstücken von Meerschweinchen, welche mit den Kulturen des neuen Bacillus geimpft waren, unter die Haut, oder mittelst intravenöser Injektion einer Aufschwemmung des Bacillus, blieben resultatlos.

Ich musste deshalb darauf verzichten, die directe Herkunft des Organismus klar zu legen, aber er war da, und hatte so interessante Eigenschaften, dass ich nicht umhin konnte ihn einer weiteren Untersuchung zu unterziehen.

Wenn demnach in meiner Arbeit, soweit ich den Ausgang von dem rotzigen Pferdmaterial berücksichtige, leider eine Lücke, welche sich vorläufig nicht ausfüllen lässt, vorhanden ist, so hat dies gerade

Nasenlöchern. Nasenschleimhaut stark geröthet. An beiden Schultern offene Druckgeschwülste, von welchen sich knotige, strangförmige Verdickungen über die Schultern ausbreiten. Euter stark geschwollen, am rechten Hinterschenkel ein knotiges, mit Eiter verklebtes Geschwür, und in der linken Flanke zwei derartige Geschwüre. B. Innere Besichtigung: Kopfhöhle. 1. Gehirn und seine Häute unverändert. 2. Nasenschleimhaut der Scheidewand linkerseits mit 3 erbsengrossen, rothbraunen, flachen speckigen Geschwüren von der Grösse eines 50-Pfennigstückes besetzt. Schleimhaut der Nasenmuscheln und Stirnhöhlen verdickt, gelblich gefärbt und roth punktiert. In den übrigen Höhlen des Kopfes keine Veränderungen. Brusthöhle. 3. Lungen blossroth in der Mitte der linken, unter verdickter gelbgrau gefärbter Pleura, walnussgrosse Knoten mit gallertartigem Inhalt, ausserdem zerstreut kleine gelbe weiche Knötchen unter der Pleura. 4. Bronchialdrüse vergrössert sulzig. 5. Herz normal. Bauchhöhle. 6. Magen, Darmkanal und Leber frei von Veränderungen. 8. Milz am breiten Ende braunrothe, blaukohlähnliche Knoten von Haselnussgrösse und mehrere kleine erbsengrosse. Diagnose: Rotz.

hier um so weniger zu bedeuten, als meine späteren Erfahrungen mich belehrten, dass der Bacillus der Pseudotuberkulose, um welchen es sich zweifellos handelte, auch ausserhalb des thierischen Körpers seine Existenz fortzusetzen vermag, ich deshalb zugeben kann und muss, dass bei der Impfung der ersten Meerschweinchen eine den neuen Bacillus führende Substanz in die Impfstelle gerathen ist, und der echte Rotz, welcher wohl ursprünglich in den Pferdeorganen vorhanden war, dem üppigen Wachsthum seines, wie ich glaube nahen Verwandten unterlag. Immerhin ist es ein eigenthümlicher Zufall, dass ich von zweifellos echtem Rotz ausgehend, einen Organismus fand, der in vieler Beziehung eine so frappante Aehnlichkeit mit dem Rotzbacillus besitzt, dass ich lange Zeit ihn nicht besser als mit Pseudo-Rotzbacillus bezeichnen zu können glaubte.

Wenn ich jetzt trotzdem hier die von diesem Organismus erzeugte Krankheit nicht Pseudorotz nenne, so geschieht dies, weil sich die Eberth'sche Bezeichnung Pseudotuberkulose, um die es sich, wie später gezeigt werden wird, doch wohl bei meinen Versuchsthiereu handelt, als bequemer Ausdruck für diese Infektionskrankheit bereits allgemein eingebürgert hat.

III.

Isolirung und Züchtung des neuen Bacillus, sowie Beschreibung seiner biologischen Eigenschaften.

Bekanntlich hat Koch in seinen Arbeiten über Tuberkulose zum Beweis, dass ein bestimmter Organismus für das aetiologische Moment der Erkrankung, in deren Begleitung er erscheint, angesehen werden darf, die Forderung aufgestellt, dass es gelingt, denselben aus den erkrankten Organen mit Hülfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden zu isoliren, zu kultiviren, ihn fortzuzüchten und mit dem durch mehrere Generationen auf dem künstlichen Nährboden erhaltenen, und so von allen Beimengungen der ursprünglichen Krankheitsprodukte befreiten Mikroorganismus durch Impfung dieselbe Krankheit wieder zu erzeugen, und aus Produkten derselben den ursprünglich verimpften Spaltpilz wiederum zu isoliren.

Da diese Forderungen ihre vollkommene Berechtigung haben, mussten sie demnach auch in dem Programm, welches zur Bearbeitung des von mir bei den Meerschweinchen gefundenen Bacillus aufzustellen war, erfüllt werden.

Als den Ausgangspunkt meiner in Folgendem niedergelegten Untersuchungen über den Bacillus der Pseudotuberkulose, betrachte ich jetzt, nachdem es mir, wie schon vorstehend ausgeführt wurde, nicht mehr geglückt war, den Ursprung des gewonnenen Impfmateri- als mit Sicherheit nachzuweisen, ein Meerschweinchen, welches von mir am 1. Februar d. J. subkutan mit einem Leberknötchen geimpft wurde, das ich der Leiche eines Meerschweines entnahm, welches am 20. Januar d. J. mittelst der dritten Generation meines Bacillus subkutan geimpft, und am 1. Februar mittelst Chloroforms getödtet worden war. Die Sektion dieses Thieres ergab überall die später genau geschilderten Veränderungen. In Organschnitten befand sich mein Bacillus in reichlicher Menge vor.

Das am 1. Februar inficirte Meerschwein, welches ich in meiner Versuchsreihe mit No. I bezeichnet habe, verendete am 10. Februar, nachdem es schon bald nach der Impfung eine Induration an der Impfstelle gezeigt hatte, welche sich sehr schnell in ein Geschwür mit gewulsteten harten Rändern verwandelte, unter dessen schwarzem Schorf ein käsiger bröcklicher Eiter angetroffen wurde. Auch die Leistendrüsen waren beiderseits als etwa haselnussgrosse Knoten, schon am sechsten Tage nach der Impfung, durchzufühlen.

Die Sektion dieses Thieres, welche sehr bald nach dem Tode vorgenommen wurde, ergab folgenden Befund:

Weibliches grosses Meerschwein ist stark abgemagert. Die Gelenke der Extremitäten nicht geschwollen, an der Impfstelle das schon oben beschriebene Geschwür. Die Leistendrüsen als haselnussgrosse Knoten durch die Haut der Inguinalgegend leicht durchzufühlen.

In der Bauchhöhle befindet sich eine reichliche Menge einer wasserklaren gelblich gefärbten Flüssigkeit.

Die Mesenterialdrüsen sind zu einem grossen Packet von einzelnen Drüsenhaufen verschmolzen. Das Gewicht der Geschwulst ergab später die im Verhältniss zum Organismus gewiss bedeutende Schwere von 10 Gramm.

Das Netz war lebhaft injicirt und in seinen grossen Gefässverzweigungen enorm blutreich.

Am Coecum fanden sich unter der Serosa zwei linsengrosse weiss gefärbte Knötchen.

In der Leber, welche anscheinend durch Stase etwas vergrössert war, zeigten sich zahlreiche miliare und submiliare Knötchen, welche gegenüber der dunkelbraunrothen Lebersubstanz fast weiss von Farbe erschienen.

In der ziemlich bedeutend vergrösserten Milz sassen eine grosse Zahl ebensolcher Knötchen, ferner am unteren Rand derselben ein etwa erbsengrosser weisser, mit einem rothen Gefässnetz umsäumter Knoten, dessen Inhalt sich später als ein käsiger Brei erwies, vollkommen ähnlich demjenigen wie man ihn z. B. in dem rotzig verkästen Hoden eines Meerschweins findet.

Die Leistendrüsen waren stark, wie schon angegeben, bis zu Haselnussgrösse, angeschwollen, das Bindegewebe in der Umgebung der Drüsen mit derselben Flüssigkeit, welche sich aus der Bauchhöhle entleert hatte, durchtränkt, und mit zahlreichen submiliaren Knötchen, in oft perlchnurartiger Anordnung (Rotz), durchsetzt. In der Brusthöhle fanden sich makroskopisch keine pathologischen Veränderungen vor.

Die Nasensecheidewand war frei von Geschwüren und Knötchen.

Trotzdem nun der Tod dieses Thieres in Folge der Verimpfung eines Organstückchens eingetreten war, dessen Erkrankung wiederum die Folge der Verimpfung einer bereits in dritter Generation befindlichen Kultur meines Bacillus gewesen war, betrachte ich, wie schon gesagt, dieses am 10. Februar verendete Thier doch als das erste meiner Versuchsreihe, es musste deshalb, nach dem oben aufgestellten Programm, aus den Organen dieses Thieres der Krankheitserreger isolirt werden, in welchem, da es sich zweifellos um eine Infektionskrankheit handelte, nur ein pathogener Spaltpilz vermuthet werden konnte.

Dem Vorgehen bei der Züchtung der Tuberkulose- und Rotzbacillen, welche beide nur bei Bruttemperatur wachsen, folgend, begann ich die Kulturversuche mit Impfung von Organtheilchen auf erstarrtes Blutserum, und zwar benutzte ich dazu Hammelserum, weil auf diesem Nährboden erfahrungsgemäss der Rotzbacillus, mit welchem der neue Bacillus bezüglich der makroskopischen Veränderungen, die er im Thierkörper hervorbringt, eine grosse Aehnlichkeit besass, am besten gedeiht.

Das Verfahren bei meinen Kulturversuchen war folgendes:

Mittelst einer spitzen Pincette entnahm ich aus der Leber, und zwar von der Unterseite eines der Lappen, wo also eine Verunreinigung aus der Luft bei der Eröffnung des Thieres wohl auszuschliessen war, eines der kleinen Knötchen von Hirsegrösse, verbrachte es zwischen zwei sterile Objektträger, und impfte nun mit der durch einen leichten Druck zerquetschten Masse das schrägerstarrte Hammelserum. Die geimpften Röhren, 20 an der Zahl, wurden, wie bei Tuberkelbacillen-Kulturen, so verschlossen, dass der ursprüngliche Watterpfropf nach der Impfung soweit in das Reagenzglas hineingeschoben wurde, dass noch ein zweiter Watterpfropf darauf gesetzt werden konnte; dann wurde das Gläschen dort, wo die Watte sitzt, so lange in der Flamme des Bunsen-Brenners unter beständigem Umdrehen erhitzt, bis sich die Watte überall bräunte, und nach dem Erkalten das Röhren mit einer Gummikappe verschlossen und in den Thermostaten eingestellt. *)

Schon am nächsten Tage war in allen Röhren ein deutliches Wachstum sichtbar, und zwar waren isolirte, fast wasserhelle Tröpfchen, welche einen leicht opalescirenden Schimmer hatten, überall zerstreut auf der schrägen Serumfläche entstanden, soweit das Impfmaterial ausgestrichen war.

Im Laufe der folgenden Tage vergrösserten sich die Tröpfchen, und änderten hierbei allmählich ihr Aussehen derartig, dass mit der zunehmenden Dicke der Kolonie diese an Durchsichtigkeit verlor, und ihre Farbe eine mehr grauweisse wurde. Ein Ineinanderwachsen der Kolonie auf dem Blutserum habe ich, wenigstens bei directen Organimpfungen nur selten beobachtet; im Gegentheil stand das Wachstum stille, wenn es eine gewisse Grenze der Umgebung einer benachbarten Kolonie erreicht hatte, indem offenbar in einem bestimmten Umkreis einer jeden Kolonie der Nährboden sich allmählich erschöpft hatte, und das weitere Appositionswachstum der einzelnen Kolonien, somit auch das Zusammenwachsen derselben unmöglich machte. Nachdem diese Kulturen fünf Tage gewachsen waren, impfte

*) Dieser Thermostat (von Dr. Rohrbeck in Berlin) zeigte sich mir, seit jetzt fast zwei Jahren, überaus zuverlässig.

Seine Schwankungen vollziehen sich, je nach dem Barometerstand, bewegen sich aber immer nur in $\frac{1}{10}$ -Theilen eines Grades, so dass bei täglicher einmaliger Beobachtung eine annähernd dauernd constante Temperatur von 37.7° C. in dem Brutraum leicht erhalten werden kann.

ich von ihnen wiederum eine Anzahl Röhren mit schräg erstarrtem Hammelserum, und setzte diese Umzüchtung bis zur 5. Generation fort.

Ehe ich die ausschlaggebenden Versuche der Impfung mit der Kultur vornehmen konnte, benutzte ich die mir während dessen zu Gebote stehende Zeit, um mich über die biologischen Eigenschaften des Mikroorganismus, welcher so ausgedehnte pathologische Veränderungen im Thierkörper hervorzubringen vermag, möglichst eingehend zu informiren. Nächstliegend war, denselben in den Organen des Meerschweins Nr. I mikroskopisch nachzuweisen, ein Unternehmen, welches auf nicht geringe Schwierigkeiten stiess, da mein Bacillus ebenso wie der Rotzbacillus die unangenehme Eigenschaft besitzt, bei etwas protrahirtem Verlauf der Erkrankung bis auf wenige einzelne Individuen baldigst aus den Organen zu verschwinden, oder, was bei der erhaltenen Virulenz der Theile dieser näher liegt, sein Aufnahmevermögen für Anilinfarben, welches überhaupt nur ein beschränktes ist, gänzlich zu verlieren.

Nichts destoweniger gelang es mir in den Organen, d. h. Leber und Milz, Spaltpilze nachzuweisen, welche die Eigenschaft hatten, die Färbeflüssigkeit (Löffler'sche Lösung) entweder nur unvollkommen anzunehmen, oder bei der Entfärbung und Entwässerung der Schnitte leicht wieder fahren zu lassen.

Es fiel mir schon hier auf, dass die Bacillen, denn um solche handelt es sich, grosse Neigung zeigten, in kleinen Gruppen sich aneinander zu legen, ein Befund, welcher sich später, nachdem ich in der Hausmaus ein für die Pseudotuberkulose weit empfänglicheres Thier als es das Meerschwein ist, gefunden hatte, vollauf bestätigen liess.

Präparate aus den Kulturen ergaben denselben plumpen Bacillus von sehr wechselnder Länge, gewöhnlich etwa 3 bis 5 mal so lang als breit. Er hat abgerundete Enden.

Aus den Kulturen färbte er sich zum Unterschied von den Schnitten, leichter und lebhafter mit Fuchsin, besser noch mit alkalischer Methylenblaulösung, während Bismarckbraun nur ganz unvollkommene Resultate ergab. *)

*) Bemerkt muss hier werden, dass man sich daran zu gewöhnen hat, je nach der Präparationsmethode, der mehr oder weniger starken Härtung der Organe, oder Erhitzung der Deckglaspräparate, bei den Bacillen oft beträchtliche Unterschiede in der Breite zu finden. Auch der Nährboden hat hierauf einen nicht zu verkennenden

Die Gram'sche Färbung nahmen die Bacillen nicht an.

Mit Methyl- und Gentianaviolett färbten sie sich deutlich, jedoch nicht so gut wie mit Löffler'scher Lösung, welche überall die besten Resultate gab.

Ueber die Färbemethode der Schnittpräparate wird weiter unten kurz das Nöthige mitgetheilt werden.

Es scheint mir gleich hier die Feststellung am Platze zu sein, dass, wie aus den l. c. von Eberth gemachten Angaben hervorgeht, kaum ein Zweifel darüber bestehen kann, dass Eberth in den Organen des von ihm untersuchten Kaninchens dieselben Bacillen gesehen hat, welche ich bei meinen Untersuchungen über die Pseudotuberkulose isolirt, gezüchtet und schliesslich mit Erfolg auf verschiedene Thierarten verimpft habe. Mit absoluter Sicherheit lässt sich jedoch aus dem mikroskopischen Befund allein nicht deduciren, dass der Eberth'sche und mein Pseudotuberkulose-Bacillus identisch sind, da Eberth gerade bei demjenigen Kaninchen, bei welchem sein Befund die grösste Aehnlichkeit mit dem meinigen zeigt, keinerlei Versuche unternommen hat, den in den Organen gefundenen Bacillus zu isoliren, und weiter bakteriologisch und experimentell zu behandeln.

Es lag natürlich in dem Gang meiner weiteren Untersuchungen über die biologischen Verhältnisse des Pseudotuberkulose-Bacillus, noch möglichst viele andere Nährböden in Betracht zu ziehen, um zu sehen, wie weit derselbe die Fähigkeit besitzt, sich solchen wie es mir Anfangs schien, durchaus ungewohnten Lebensbedingungen anzupassen. Zunächst immer noch von der Idee ausgehend, die Pseudo-Tuberkulose gedeihe nur bei Blutwärme, wählte ich als nächsten Nährboden 2% Fleischwasser-Peptonagar, auf welchem der Bacillus auch üppig gedieh, und schon am zweiten Tage ein energisches Wachstum erkennen liess.

Die bei direkten Organimpfungen auf Agar entstehenden Kolonien sind am zweiten Tage entschieden breiter, auch nicht so durchsichtig

Einfluss. Ferner findet man in Kulturen regelmässig neben den Bacillen der oben angegebenen Grösse eine Menge offenbar junger Formen, welche von Kokken nicht zu unterscheiden sind.

Man kann sich durch das Plattenverfahren von der Reinheit der Kultur trotz dieser scheinbaren Beimengung anderer Formen, die eben nur Wuchsformen desselben Organismus vorstellen, leicht überzeugen.

wie die Aussaat auf Hammelserum, sondern zeigen eine ausgesprochen grauweisse Farbe.

Bei Umzüchtungen auf Agar entwickelt sich längs des Impfstiches bald ein üppiges Wachstum, wobei die Kultur sich langsam seitlich verbreitert, dabei aber auch dicker und saftiger wird, und später eine schleimige fadenziehende Konsistenz erlangt (Rotz).

Mit wenig Hoffnung auf Erfolg versuchte ich auch der Vollständigkeit halber Umzüchtungen auf 10 % Fleischwasser-Peptongelatine, und war überrascht, als auch auf diesem Nährboden mein *Bacillus* bei Zimmertemperatur ein recht üppiges Wachstum zeigte. Gerade er erleichtert seiner einfachen Herstellung wegen die Untersuchung der Wachstumseigenthümlichkeiten eines Mikroorganismus ungemein, und gestattet vor Allem die Anwendung des Plattenverfahrens.

Schon nach 24 Stunden war in den Gelatine-Stichkulturen ein deutliches Wachstum zu erkennen. Um diese Zeit hatte sich längs des Impfstiches ein grauweisser Schleier entwickelt, welcher bei mikroskopischer Betrachtung aus überaus kleinen kugelförmigen Kolonien bestand. Später verdickte sich das Stichwachstum, liess aber am Rande noch immer einzelne runde Kolonien, jetzt auch mit unbewaffnetem Auge, erkennen.

Namentlich am Ende des Stichkanals, wo das Impfmaterial nur noch spärlich, der *Bacillus* nur noch in einzelnen Exemplaren hingelangt ist, sieht man häufig ganz isolirte Kolonien, welche sich im Laufe einiger Wochen leicht bräunlich färben, während die Farbe des zusammenhängenden Impfstiches, sowie der auf der Oberfläche der Gelatine entwickelten Scheibe, mehr eine grauweisse ist. Das Oberflächenwachstum, meist deutlich concentrische centrifugale Schichtung zeigend, tritt erst ziemlich spät am fünften oder sechsten Tage, häufig noch später, bei gewöhnlicher Temperatur auf, entwickelt sich aber allmählich zu einer dicken Scheibe, deren Ränder beträchtlich über die Mittelfläche hervorragen und deren Durchmesser reichlich $\frac{3}{4}$ cm beträgt.

Niemals tritt eine Verflüssigung der Gelatine ein.

In der Platte, welche meistens schon am nächsten Tage deutliches Wachstum erkennen lässt, sehen die in der Tiefe liegenden Kolonien zu dieser Zeit fast wasserhell aus; gegen die Umgebung sind sie ungewöhnlich scharf abgegrenzt.

Die auf die Oberfläche der Gelatine gerathenen Bacillen

entwickeln sich in der Platte anscheinend schneller in der reichlichen Berührung mit der Luft, als bei tiefer gelegenen, und haben am zweiten Tage gewöhnlich ein grauweisses Aussehen, sind aber ebenfalls sehr scharf kontourirt; später verlieren sie aber ihre kreisrunde Gestalt, indem sie sich mehrfach an verschiedenen Stellen durch einseitig vordringendes Wachstum ausbuchten, und so eine unregelmässige Begrenzung erhalten.

Die in der Tiefe der Gelatine liegenden Kolonien haben sich am dritten Tage insofern verändert, als sich anscheinend um das etwas dunkler gewordene und eine feine Granulation zeigende Centrum, welches der Grösse der Kolonie vom zweiten Tage entspricht, ein vollständig konzentrischer Ring herumlageret hat, welcher ebenfalls sehr scharf kontourirt ist, und dasselbe helle Aussehen zeigt, wie es die tiefliegenden Kolonien am zweiten Tage besitzen (Fig. 1).

Diese Wachstumsverhältnisse gelten aber nur bei den Platten, in welchen eine etwas reichliche Zahl von Kolonien vorhanden ist, wie man sie gewöhnlich bei der sogenannten zweiten Verdünnung erhält. In der Platte der dritten Verdünnung, in welcher viel weniger einzelne Kolonien zur Entwicklung gelangen, ist das Wachstum ein entschieden üppigeres als auf den zu stark besäten Platten, in welchen offenbar eine Kolonie die andere am Wachstum hindert.

Schon am zweiten Tage sind in solchen dünn besäten Platten die Kolonien bedeutend grösser*) als ich sie vorher beschrieben, sie haben auch ihre helle Farbe eingebüsst, und erscheinen leicht gelblichbraun gefärbt, sind deutlich, aber sehr fein granulirt, und haben häufig nicht mehr die kreisrunde Form, sondern sind bald birn-, bald citronenförmig, erinnern in diesem Stadium lebhaft an Typhusbacillen-Kolonieen. Dies gilt jedoch nur für die vollkommen in Gelatine eingebetteten Kulturen. Diejenigen, welche auf die Oberfläche gelangt sind, zeigen ein ganz anderes Wachstum. Nachdem am zweiten Tag die kleine Kolonie, ziemlich stark gelbbraun gefärbt, auf der Oberfläche der Gelatine als kleine Erhabenheit sichtbar geworden ist, tritt um dieses Wachstumscentrum schon am zweiten Tage eine recht lebhafte Entwicklung der Kolonie auf, die am dritten Tage schon reichlich die zehnfache Ausdehnung gegenüber der Grösse derselben Kolonie vom zweiten Tage erreicht hat.

*) Bei der Beschreibung des Plattenwachstums ist überall eine circa 30 fache Vergrösserung zu Grunde gelegt.

Diese sitzt, ähnlich wie bei den sogenannten Mammakolonien, als dunklerer Punkt im Centrum, oder mehr nach einer Seite, und ragt deutlich wie eine Papille über die umgebende Wachstums-scheibe hervor. Diese selbst zeigt eine ganz eigenthümliche Struktur. Blassgelb gefärbt, lässt sie eine sonderbare Zeichnung erkennen, die keinerlei Aehnlichkeit mit Gehirnwindungen, oder der Strichelung der Typhuskolonien hat, sondern an eine Marmorirung erinnert, wie man sie häufig jetzt auf Blechwaaren sieht, deren Zinnüberzug durch Einwirkung einer Säure eine kristallinische eisenblumenähnliche Zeichnung angenommen hat (Fig. 2). Fast regelmässig beobachtet man um die Kolonien einen Kranz feiner Kristallauscheidungen aus der Gelatine, welcher mit dem Wachsthum der Colonie zunimmt, und schliesslich einen förmlichen Hof um dieselbe bilden kann (Fig. 1).

Diese, wie mir scheint, auf einer chemischen Einwirkung der Stoffwechselprodukte der Colonie auf die Salze der Nährgelatine beruhende Erscheinung, ist überaus auffallend, und von mir bis jetzt bei keiner der zahlreich, sehr verschiedenartigen Bakterienkolonien in Platten, welche ich im Laufe der Zeit gesehen habe, beobachtet worden, und bringt mich auf die Vermuthung, dass der Bacillus ein ganz besonderes Stoffwechselproduct bildet, womit möglicherweise auch der später zu erwähnende schnelle Eintritt der Coagulations-Nekrose in den Knötchen im Zusammenhang steht.

Auffallenderweise tritt diese Erscheinung der Kristallauscheidung bei den Gelatine-Stichkulturen nicht auf, wohl aber in Bouillonkulturen, in welchen man beim Schütteln die feinen glänzenden Kristalle leicht erkennt. Die Vermuthung, dass diese biochemische Eigenthümlichkeit nicht auch für die, gegenüber anderen Infektions-Geschwulsterregern, Tuberkulose, Syphilis, Lepra, Rotz, überaus frühzeitig auftretende, Knötchenbildung verantwortlich zu machen sein dürfte, deren vollkommene anatomische Entwicklung schon von mir am folgenden Tage nach der Impfung in die Ohrvene des Kaninchens mehrmals beobachtet worden ist, kann wie mir scheint nicht eben a priori von der Hand gewiesen werden.

Von festen Nährböden sei noch einer erwähnt, welcher meines Wissens bisher keine Anwendung gefunden hat, welcher aber entschiedene Beachtung verdient.

Schon vor mehreren Jahren war ich auf den Gedanken gekommen, ob es nicht vortheilhafter sei, statt des Blutserums, welches

doch immerhin nur einen Theil des lebenden Gewebstoffes repräsentirt, dem eine Zahl wichtiger chemischer Bestandtheile durch die Gerinnung des Blutes entzogen worden sind, das volle Blut, gerade wie es aus der Ader des Thieres entleert wird, zu einem Nährboden für Bakterien umzugestalten. Aeusserer Umstände halber musste ich damals die Sache fallen lassen, griff aber die Versuche jetzt wieder auf, und habe, meiner Ansicht nach, gute Resultate zu verzeichnen.

Das Blut wird unter den gewöhnlichen Vorsichtsmassregeln bei dem Schlachten des Thieres aufgefangen, und umgehend nach dem Laboratorium gebracht, wo es mit Hülfe eines Trichters mit Hahn (Scheidetrichter) alsbald in vorher sterilisirte Reagenzröhrchen eingefüllt, und sofort zum Erstarren gebracht wird. Es ist hierbei zu beachten, dass die Erwärmung in dem Erstarrungskasten nicht zu rasch erfolgt, da sonst das Blut schneller fest wird, als die Blutgase entweichen können und hierdurch leicht Blasen in der Blutmasse zurückbleiben. Diese erstarrt übrigens ebenso so schnell wie das Blutserum.

Nach dem Erstarren bildet das Blut eine chokoladenbraune, natürlich vollkommen undurchsichtige Masse mit glänzender, glatter Oberfläche.

Früher legte man auf die möglichste Klarheit und Durchsichtigkeit der Nährböden einen grossen Werth, den ich dieser Eigenschaft im Allgemeinen nicht absprechen will. Für manche Wachstumsverhältnisse der Bakterien, resp. für deren Studium, ist aber die grosse Transparenz der Nährböden häufig ein ganz unangenehmes Beobachtungshinderniss, indem der durchsichtige Nährboden gewisse Einzelheiten in der Struktur der Wachstumsentwicklung nur schwierig erkennen lässt. Auf dem schön dunklen Untergrund, wie ihn das erstarrte Blut abgiebt, heben sich dagegen die Kulturen so deutlich, so plastisch ab, wie auf keinem anderen Nährboden.

Aber noch einen zweiten Vortheil bietet das Blut, gegenüber dem Blutserum, dadurch, dass es nicht so leicht austrocknet.

Anfangs, unmittelbar nach dem Festmachen, befindet sich ebenso wie beim Serum eine Kondensationswasserschicht im Fundus des Röhrchens. Doch schon nach 2 bis 3 Tagen ist dieselbe verschwunden, trotzdem die Röhrchen mit gut schliessenden Gummikappen versehen sind. Verdunstet kann das Kondensationswasser nicht sein, sondern

nur wieder dorthin zurückgegangen, von wo es kam, das Blut hat es aufgesogen wie ein Schwamm. Diese fast gleichmässige Durchtränkung des Blutes mit Feuchtigkeit befördert aber das Wachstum der aufgeimpften Bakterien anscheinend ganz besonders.

Während Tuberkulosekulturen bei Fortzüchtungen erst am sechsten bis achten Tage ein deutlich erkennbares Wachstum zeigen, lässt sich bei den Blutkulturen ein solches meist schon am vierten oder fünften Tage deutlich beobachten.

Auf diesem Nährboden wachsen auch die Pseudotuberkulose-Bacillen sehr üppig, auch bei gewöhnlicher Zimmertemperatur, indem sich eine schnelle Verbreitung der Impfstrieche schon vom andern Tage an bemerklich macht.

Von sonstigen festen Nährböden wurden ferner noch Kartoffeln als Scheibe und in Form von Brei verwandt, doch der Bacillus wächst hier schwierig, namentlich dauert es immer mehrere Tage, bis er sich an den neuen Nährstoff gewöhnt zu haben scheint, und zur Vermehrung schreiten kann. Bringt man, wie das ja bei bakteriologischen Arbeiten sein soll, nur eine Spur des Impfmateri als auf die Kartoffelscheibe, so bleibt häufig das Wachstum ganz aus, oder es tritt nach verhältnissmässig langer Zeit eine kümmerliche Vegetation auf.

Erst wenn man z. B. mit der Platinöse eine grössere Menge Kulturmateri als, ohne es auf der Kartoffelfläche zu zerreiben, deponirt, so dass es im Zusammenhang bleibt, wie es aus der Cultur entnommen wurde, kommt sowohl bei Brut- wie bei Zimmertemperatur allmählich ein deutliches Wachstum zu Stande.

Nach längerer Zeit tritt hierbei eine auffallende Körnung in der Kultur und Verbreitung des Wachstums über die ganze Oberfläche der Kartoffelscheibe auf.

Direkte Impfungen von Organen auf Kartoffeln, die ja z. B. beim Milzbrand vorzügliche Resultate ergeben, sind mir meistens ohne Erfolg geblieben. Es dürfte demnach die Kartoffel in jeglicher Gestalt als Scheibe oder Brei als ein für den Bacillus der Pseudotuberkulose wenig geeigneter Nährboden zu betrachten sein. Bessere Resultate habe ich in letzter Zeit mit alkalischen Kartoffeln erzielt.

Als weiteren festen Nährboden benutzte ich Fleischscheiben, welche, wie auf meiner bakteriologischen Abtheilung durch Boeckhart festgestellt wurde, für manche Mikroorganismen vorzügliche Ernährungs- und Fortpflanzungsbedingungen bieten.

Auf diesen Fleischstücken wächst auch der Bacillus der Pseudo-

tuberkulose recht üppig, indem er einen grauen schmierigen Belag bildet, welcher sich langsam über die Oberfläche des Fleisches verbreitet.

Auf erstarrtem Rinderblutserum geht das Wachsthum nicht so präzis und üppig vor sich, wie auf Hammelserum; ebenso verhält sich menschliches Serum aus Ascites-Flüssigkeit gewonnen.

Auch eine Reihe pflanzlicher Nährböden, ausser der Kartoffel, musste ich, aus besonderen, später zu erwähnenden Gründen, in den Rahmen meiner Untersuchungen ziehen, so z. B. Rübenbrei, Kleister, neutralen Brodbrei; alle diese erwiesen sich aber als nicht besonders geeignet, zur Ernährung und Vermehrung des Pseudotuberkulose-Bacillus beizutragen.

Von den flüssigen Nährböden zog ich nur die alkalische Bouillon und die Milch in Betracht.

Das Wachsthum in der alkalischen Bouillon ist im Allgemeinen wenig energisch, tritt bei Bruttemperatur am zweiten Tage nicht gleichmässig durch die ganze Flüssigkeitsmenge auf, sondern zeigt sich zuerst als feine Schlieren meistens an der Wand des Röhrchens. Bleibt das Röhrchen ruhig stehen, so senken sich die Wolken allmählich zu Boden, dort einen recht beträchtlichen Satz bildend, über welchem sich die Bouillon rasch klärt. Schüttelt man jedoch jetzt oder früher das Röhrchen auf, so bildet sich gewöhnlich bis zum folgenden Tage eine dünne Decke auf der Oberfläche der Bouillon, welche aber bald wieder zerbricht, und zu Boden fällt.

Dieses Experiment kann man zwei- bis dreimal bei demselben Bouillonröhrchen wiederholen. Es scheint mir, abgesehen von der directen mikroskopischen Untersuchung der Bacillen im hängenden Tropfen, worauf ich sofort zurückkommen werde, die makroskopische Beobachtung des Wachsthums in der Bouillon ein sicherer Beweis für die Unbeweglichkeit meines Bacillus zu sein, da er, der eigenen Schwere folgend, bald zu Boden sinkt, und unbeweglich wie er ist auch nicht die Nährstoffe der Bouillon, wie dies z. B. der Komma-bacillus thut, auszunutzen vermag. Dies geht daraus hervor, dass er beim Durchschütteln der einzelnen Bouillonschichten immer eine neue Wachstumsperiode beginnt, sobald ihm hierdurch noch nicht verbrauchte Nährstoffe wieder zugeführt werden, die zu erreichen, er vermöge seiner Unbeweglichkeit nicht im Stande war.

Im sogenannten hängenden Tropfen in Bouillon beobachtet, zeigt sich die Unbeweglichkeit sehr bald bei den Ketten, die mein Bacillus, bei geeigneten Wachstumsbedingungen, mit Vorliebe bildet.

Die einzelnen Individuen im Tropfen werden in Folge der Molekularbewegung in lebhafte Schwingungen versetzt, ohne jedoch bedeutende Ortsveränderungen vorzunehmen.

Nach 24 Stunden bei 37,7° C. ist der ursprünglich kaum sichtbare Impffleck in dem Bouillontröpfchen etwa zu Hirsekorngrösse angewachsen, die Bouillon in der Umgebung aber ganz klar geblieben, im Gegensatz z. B. zu den mit Kommabacillen beschickten Tropfen, welche alle gleichmässig getrübt erscheinen, da die überaus beweglichen Cholerabacillen die ganze Flüssigkeitsschicht durchschwärmen.

Die Ketten des Bacillus sind gewöhnlich jetzt schon deutlich ausgebildet, und in reichlicher Menge vorhanden, liegen aber, wenn nicht durch Strömungen dann und wann hin- und herbewegt, vollkommen ruhig da, und ohne jemals die Lage der einzelnen Glieder der Kette gegen einander zu ändern.

Bis zum dritten Tage hat der Impffleck sich noch etwas vergrößert, bleibt aber dann stationär immer mit einer Zone absolut klarer Bouillon umgeben, in welcher übrigens ebenfalls häufig eine reichliche Kristallausscheidung beobachtet wird.

Aus dem angegebenen Verhalten im hängenden Tropfen lässt sich mit Bestimmtheit behaupten, dass mein Bacillus der Pseudotuberkulose vollkommen unbeweglich ist.

In der Milch wächst der Bacillus bei jeder Temperatur vorzüglich, ohne dieselbe im geringsten in ihrer Farbe, ihrer Reaktion oder ihren sonstigen physikalischen Eigenschaften zu verändern.

Bei keinem der verschiedenen Nährböden zeigte sich jemals Sporenbildung, wie sie Eberth für den bei den Kaninchen gefundenen Bacillus anzunehmen geneigt scheint (Virchow's Archiv Bd. 103 S. 192) und bei dem Bacillus der Pseudotuberkulose des Meerschweins thatsächlich beobachtet haben will (Virchow's Archiv Bd. 100 S. 26).

Auch bei den verschiedensten Temperatureinwirkungen konnte von mir keine Erscheinung bemerkt werden, weder in den lebenden, noch in den gefärbten Objekten, welche als Sporulation des Bacillus gedeutet werden könnte.

Was wohl am meisten dazu verleitet hat, bei dem Bacillus der Pseudotuberkulose eine Sporenbildung anzunehmen oder zu vermuthen, ist sein eigenthümliches Verhalten gegen Anilinfarben und zwar namentlich im Gewebe, weniger in der Kultur. Dieses Verhalten besteht darin, dass der Bacillus oder vielmehr sein Plasma

die Anilinfarben im höchsten Grade verschieden aufnimmt. So erscheint bald eine Stelle in dem Stäbchen lebhaft blau gefärbt, während daneben ein Theil desselben fast ungefärbt geblieben ist. Häufig auch färben sich nur die beiden Pole, eine ungefärbte Zone zwischen sich lassend. So kommt es, dass einmal der ungefärbte Theil des Bacillus, ein andermal die gefärbten Polenden für Sporenbildung angesprochen wurden.

Eberth l. c. äussert sich darüber wie folgt:

„Die Sporenbildung beginnt mit der Anhäufung einer feinkörnigen, sich stark tingirenden Substanz, die in Gestalt eines dunkeln Korns das Stäbchen leicht ausbuchtet (Spindel-, Wetzstein-, Nagelform).

Diese Anschwellung bildet sich dann grösstentheils wieder zurück, während das dunkle Korn sich in einen centralen lichten Fleck und eine schmale Randzone differenzirt, die mit dem weiteren Wachstum des ersteren bis auf einige Körnchen schwindet.

Die fertige Spore erscheint jetzt als ein glänzendes längliches Gebilde in frischen, als ein helles Korn in Tinctionspräparaten. Diese Bacillen, welche reife Sporen einschliessen, sind in der Regel etwas breiter und plumper wie die sterilen, auch färben sie sich schwächer. Sie machen den Eindruck, als seien sie in Quellung und Auflösung begriffen. Nirgends im Gewebe habe ich zweifellos freie Sporen nachzuweisen vermocht.“

In seiner zweiten Mittheilung (Virchow's Archiv, Bd. 103 S. 492), bei welcher es sich augenscheinlich um denselben Bacillus handelt, spricht sich Eberth entschieden reservirter aus, indem er sagt: „wenn diese Plasmaanhäufungen an den Enden der Bacillen wirklich mit der Sporenbildung in Beziehung stehen, so scheinen sie doch nicht über das Vorstadium (? Verf.) derselben hinauszukommen.

Mit Hilfe der neuen apochromatischen Immersionssysteme erkennt man unschwer, dass es sich bei dem Vorgange der ungleichmässigen Farbeaufnahme um eine Verschiebung des Plasmas und nicht um eine Sporenbildung handelt. Auch an ungefärbten Präparaten in hängenden Tropfen sieht man Körnungen und Häufungen des Protoplasmas, die aber mit der Sporenbildung gar nichts gemein haben.

Niemals habe ich freie Sporen gesehen.

Was die Widerstandsfähigkeit meines Bacillus gegen abnorm niedrige und sehr hohe Temperatur betrifft, so ist er gegen extreme Kältegrade wie sie in unserem Klima verhältnissmässig selten vorkommen, absolut unempfindlich.

Eine vorher auf ihre Virulenz geprüfte Gelatinekultur wurde in eine Kältemischung gebracht, deren tiefste Temperatur während zwei Stunden — 16° C. betrug; hierin verblieb die Kultur, die Gelatine war zu einer festen steinharten Eismasse erstarrt, bei einer ungefähren Temperatur von — 9° C. sieben Stunden lang, ohne im Mindesten an ihrer Virulenz und Wachstumsfähigkeit einzubüssen.

Die mit ihr unmittelbar nach dem Aufthauen vorgenommenen Impfungen von Hausmäusen, hatten zur Folge, dass die Thiere sämmtlich nach 3 bis 4 Tagen unter den der Pseudotuberkulose eigenthümlichen Krankheitserscheinungen starben.

Aus ihren Organen konnte der Bacillus leicht wieder isolirt werden, und zeigte sich ebenso wie in den Abimpfungen von der gefroren gewesenen Gelatinekultur vollkommen im Besitze der gewohnten Virulenz und seiner sonstigen Eigenschaften. Gegen hohe Temperaturen verhielten sich die Bacillen etwas anders. In einer Versuchsreihe gelangte Gerlach auf meiner bakteriologischen Abtheilung zu dem Resultate, dass eine Temperatur von 60 Grad genügt, dem Bacillus nach einstündigem Verweilen darin seine Virulenz zu nehmen. Keine der mit solchen Kulturen geimpften Mäuse starb oder zeigte bei der Sektion irgend eine pathologische, als Wirkung des Bacillus aufzufassende Veränderung. Das Wachsthumsvermögen war ebenfalls bedenklich alterirt, nach 2 stündiger Erwärmung auf 60° C. hörte in der Gelatine jede Entwicklung auf.

Die von Gerlach ebenfalls ausgeführten Versuche über das Verhalten der Bacillen gegen Eintrocknung führte zu dem Resultate, dass dieselben nach 2×24 Stunden an Seidenfäden angetrocknet und im Exsiccator aufbewahrt ihre Entwicklungsfähigkeit vollständig verloren hatten.

IV.

Pathologisch-anatomische Beobachtungen.

Mittlerweile hatten die Umzüchtungen auf Hammelserum die fünfte Generation des Bacillus erreicht, so dass nun zur künstlichen Erzeugung der Krankheit bei Thieren geschritten werden konnte, ohne den Einwurf als berechtigt erscheinen zu lassen, dass, wenn eine Erkrankung der Versuchsthiere eintrat, diese noch auf einen in der ursprünglichen Kultur, welche ja mit Organstückchen angelegt

war, vorhandenen Krankheitsstoff zurückgeführt werden könne oder müsse.

Es ist nicht anzunehmen, dass ein solcher Krankheitsstoff nach fünf Umzüchtungen, die einer ganz unberechenbaren Verdünnung des Materials der ersten Kultur entspricht, noch wirkungsfähig vorhanden sein könnte.

Mit diesen Kulturen impfte ich am 25. Tage nach ihrer Anlage, zwei Meerschweinchen in eine Hauttasche, an der rechten Unterbauchseite. Beide Thiere verstarben ziemlich gleichzeitig, das eine am 4. März, das andere am 5., so dass circa 20 Tage nach der Impfung der Tod eintrat.

Die Sektion ergab mit geringen Abweichungen in der Intensität der Erkrankung bei beiden Thieren fast dieselben pathologischen Veränderungen:

Starke Schwellung und beginnende Verkäsung der Leistendrüsen (Bubonen) fielen zuerst beim Zurückschlagen des Fells in die Augen.

An den Impfstellen fanden sich zahlreiche verkäste Knötchen in strangförmiger Anordnung. Aus der Bauchhöhle entleerte sich eine reichliche Menge blutig seröser Flüssigkeit.

Im Netz waren zahlreiche Knötchen sichtbar.

Die Leber war, namentlich unter dem Zwerchfell, mit einem fibrinösen Belage reichlich bedeckt, in derselben fanden sich, ebenso wie in der Milz, stecknadelkopf- bis erbsengrosse Knötchen in verkästem Zustande, und namentlich zeichnete sich die Milz des zuerst gestorbenen Thieres dadurch aus, dass sie fast ganz in eine höckerige Geschwulstmasse umgeändert war. Die Drüsen am Leberhilus waren stark vergrössert und verkäst, die Retroperitonäaldrüsen mässig vergrössert und markig infiltrirt.

In der Bauchhöhle fand sich ein bedeutender wässriger Erguss. Die Lungen waren umfangreiche Verklebungen durch eine weisse käsig Masse mit der Pleura costalis eingegangen, in welcher Masse sich mit Blutwasser gefüllte Höhlen voranden.

Die Lungensubstanz selbst zeigte auf den Durchschnitten verhältnissmässig grosse, Rotzgewächsen ähnliche Herde, welche sich im Zustand der vollkommenen Nekrose befanden.

Die Lymphdrüsen auf der Innenseite des Sternums, sowie die Bronchialdrüsen waren bedeutend vergrössert und verkäst.

Trachea, Kehlkopf und Nase waren frei von krankhaften Veränderungen.

Vergleicht man nun den Sektionsbefund von Meerschwein I mit demjenigen der an den Impfungen mit der fünften Generation des *Bacillus* gestorbenen zwei Meerschweinen, so lässt sich die grosse Aehnlichkeit, die stellenweise fast vollkommene Uebereinstimmung der pathologischen Veränderungen in den Leichen der drei Thiere nicht verkennen, hier muss derselbe Krankheitsprocess seinen Verlauf genommen haben. Erwägt man aber ferner, dass aus den Organen des Meerschweins I ein bisher in den Kulturen unbekannter *Bacillus* isolirt, und in den Organen mikroskopisch nachgewiesen wurde, dass mit dessen Kulturen in fünfter Generation, welche eine Beimischung des ursprünglichen Krankheitsstoffes der Organe des Meerschweins I vollkommen ausschliesst, zwei und später weitere zahlreiche Thiere geimpft wurden, die alle, soweit sie überhaupt empfänglich waren, unter den gleichen krankhaften Veränderungen ihrer Organe starben, wie sie bei Meerschwein I gefunden wurden, erwägt man weiter, dass aus diesen erkrankten Organen der Meerschweine II und III derselbe Organismus wieder isolirt, weiter gezüchtet, und in den Organen mikroskopisch nachgewiesen werden konnte, so ist den Forderungen, die ich oben aufgestellt habe, nach allen Seiten genügt, und der Schluss gerechtfertigt, diesen Mikroorganismus als die Ursache der Erkrankung der mit ihm infectirten Thiere, und demnach als den Erreger einer bisher wenig beachteten specifischen Thiererkrankung zu betrachten, welche man ohne bislang ihre Ursache zu kennen mit dem Namen der Pseudotuberkulose belegt hat.

Dem Erreger dieser Krankheit gebührt demnach der Name: *Bacillus Pseudotuberculosis*.

Im Laufe der Arbeit habe ich denselben sowohl aus der Leber, als aus der Milz, aus den Nieren und dem Darmkanal, aus dem Blute und den verkästen Lymphdrüsen, kurz aus allen durch ihn krankhaft veränderten Organen in stets sich gleichbleibender Beschaffenheit zu isoliren vermocht.

Die Benennung der pathologischen Veränderungen als Pseudotuberkulose, die wie schon oben gesagt wurde, nicht ganz passend ist, aber deshalb beibehalten wurde, da sie sich schon einigermaßen eingebürgert hat, wurde von Eberth offenbar deshalb gewählt, weil diese Krankheit recht bedeutende Aehnlichkeiten bezüglich

der Erscheinungen im Grossen und Ganzen mit der Impftuberkulose hat.

Bei näherer Betrachtung jedoch tritt die Aehnlichkeit mit der Tuberkulose entschieden mehr zurück, indem manche für Tuberkulose charakteristische Erscheinungen einerseits ganz vermisst werden, andererseits sich Eigenschaften ergaben, welche die Erkrankung mit ihrem Erreger entschieden als mehr zum Rotz gehörig charakterisiren. Diese Aehnlichkeiten und Verschiedenheiten sind sowohl in pathologisch-anatomischer Beziehung vorhanden, als in dem bakteriologischen Untersuchungsergebnisse begründet.

Wir haben es zweifellos bei der Pseudotuberkulose mit einer Art Infektionsgeschwulst zu thun, unter welcher Bezeichnung wir nach dem Vorgange von Klebs diejenigen im Organismus sich vollziehenden Prozesse verstehen, bei welchen es sich um Neubildung von Knötchen im Gebiete des Lymphsystems handelt, als deren Ursache die Invasion eines Mikroorganismus zu betrachten ist.

Cohnheim sagt in seiner Allgemeinen Pathologie über die Infektionsgeschwülste (Bd. I, S. 713):

„Zu der Gleichartigkeit in der Aetiologie der Infektionsgeschwülste kommt ihre Aehnlichkeit in der anatomischen Struktur und Geschichte hinzu. Die zelligen Elemente, aus denen sie zusammengesetzt sind, haben, so lange die Neubildungen noch frischen Datums sind, eine so vollkommene Aehnlichkeit mit farblosen Blutkörperchen, dass der zweite, von Klebs vorgeschlagene Name der Leukocytose ebenso zutreffend erscheint, wie vom aetiologischen Gesichtspunkte aus der der Infektionsgeschwülste.

Ausser diesen lymphoiden Zellen giebt es in ihnen stets eine freilich wechselnde Zahl grösserer epithelioider Zellen, und gewöhnlich etliche Riesenzellen, jede mit vielen meist wandständigen Kernen.

Besonders charakteristisch ist dabei für manche von den Infektionsgeschwülsten die Kombination dieser verschiedenen Elemente zu kleinen Knötchen. Die Struktur der Letzteren ist die, dass in der Regel im Centrum oder mehr excentrisch eine, selten zwei oder drei, Riesenzellen sitzen, die zunächst von epithelioiden Zellen umgeben sind, während die ganze übrige Masse des Knötchens aus lymphkörperartigen Zellen besteht, die sich allmählich in das normale Gewebe verlieren. Am typischsten ist diese Anordnung bei der Tuberkulose, die ja eben davon ihren Namen erhalten hat.“

Wenn auch diese Schilderung der pathologisch anatomischen Veränderungen im Grossen und Ganzen auf die uns beschäftigende Infektionsgeschwulst, die Pseudotuberkulose, passt, so ergibt doch die mikroskopische Untersuchung einige wichtige Unterschiede.

Niemals konnte ich, selbst in den frischesten Fällen, oder nach Injektion von Kulturmateriel in die Ohrvene, wobei die Thiere meist sehr schnell zu Grunde gehen, in den Knötchen Riesenzenen finden, auch die epithelioiden Zellen treten durchaus nicht in den Vordergrund. Das Knötchen besteht in seinen frühesten Anfängen, die man namentlich auf dem Peritonäum am besten studiren kann, aus einer Anhäufung lymphoider Zellen, welche einige der Bacillen anscheinend ohne jeden engeren Zusammenhang mit denselben umgeben.

In grösseren aber immer noch submiliaren Knötchen hatten die Zellenauswanderungen ebenso wie die Vermehrung der Bacillen gleichen Schritt gehalten, häufig schien sogar die Bacillenwucherung in den Vordergrund getreten, was einem Umstand zuzuschreiben sein dürfte, auf welchen ich gleich zu sprechen komme.

Es tritt nämlich bei der Pseudotuberkulose der Tod des alterirten Gewebes unter dem Bild der Coagulationsnekrose ungleich früher auf, als bei den übrigen Infektionsgeschwülsten, anscheinend in Folge einer besonders gesteigerten chemischen Thätigkeit der Bacillen, welche die Zellen frühzeitig zerstört oder rasch für die Aufnahme von Anilinfarbstoffen unfähig macht.

Hierdurch wird schon früh das mikroskopische Bild der kleinzelligen Infiltration in der Umgebung der Bacillenhäufen verwischt, so dass diese jetzt anscheinend, gegenüber der Zelleneinwanderung, in den Vordergrund gedrängt erscheinen.

Dieses Absterben des Gewebes, von Weigert mit dem Namen des Coagulationsnekrose belegt, steht nach Cohnheim mit der höchst mangelhaften Ernährung der Infektionsgeschwülste einerseits, andererseits damit im Zusammenhang, dass man zur Erklärung des Zustandekommens der Coagulationsnekrose in erster Linie auf die Einwirkung desselben Virus zurückgreifen muss, welchem die betreffenden infektiösen Neubildungen selbst ihre Entstehung verdanken. (Cohnheim l. c. 714.)

Auch Eberth (Virchows Archiv, Bd. 100, S. 23, 1885) hat diesen nekrotischen Process bei den beiden von ihm beobachteten Fällen von bacillärer Pseudotuberkulose eingehend beschrieben, und

namentlich auf ein eigenthümliches herdweises Auftreten der Nekrose in der Leber hingewiesen, wie ich sie zwar bei meinen zahlreichen Sektionen von an Pseudotuberkulose verstorbenen Thieren nur einmal, wohl aber mehrmals bei Impfsperlsucht an der Meer-schweinleber beobachtet habe.

Im Uebrigen hat Eberth ebenfalls niemals Riesenzellen gesehen, und schildert auch den Eintritt des nekrotischen Prozesses gegenüber den anderen Infectionsgeschwülsten als sehr frühzeitig beginnend.

Wie oben schon mehrfach angedeutet, bin ich der Ansicht, dass dieses überaus frühe Auftreten der Knötchenbildung bei der Pseudotuberkulose, der rasche Zerfall der neugebildeten Gewebsprodukte, die scharfe Abgrenzung und Einkapselung der nekrotischen Parthien, endlich das schnelle Verschwinden der Bacillen aus dem nekrotischen oder verkästen Gewebe, zum Theil auf dem energischen Wachstum des Bacillus, zum Theil aber auf einer intensiven Produktion einer chemischen Substanz beruht, welche schneller als es die Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen in den übrigen Infectionsgeschwülsten zu Wege bringen, eine Zerstörung ausgedehnter Gewebstheile, und damit oder durch Ptomainwirkung also Intoxication, den Tod der Thiere frühzeitiger herbeiführt. Namentlich auffallend ist der schnelle Verlauf gegenüber demjenigen der Impftuberkulose, während der Impfprotz der Pseudotuberkulose in Beziehung der schnellen Organdestruktion zweifellos näher steht.

An die Lösung dieser chemischen Frage heran zu treten muss ich jedoch anderen Forschern überlassen.

Das mikroskopische Bild der Tuberkulose in rein pathologisch anatomischem Sinn bleibt also, ganz abgesehen von dem Fehlen der Riesenzellen und dem nur seltenen Auftreten der epithelioiden Zellen, bei der Pseudotuberkulose entschieden kürzer bestehen, der Zerfall des neugebildeten Gewebes tritt ungleich früher, und niemals unter dem Bild der vollkommen trockenen Verkäsung auf. Ehe es zur Resorption der Flüssigkeit kommt, sind die Thiere der Infektion erlegen, und so findet man bei der Pseudotuberkulose ähnlich wie beim Rotz, im Centrum des Knötchens eine flüssige rahmige oder citrige Masse, um welche ein etwas trockenerer Käsebrei, und dann das kürzlich nekrotisirte Gewebe in Form eines festen Ringes sich anlegt und dem Knötchen oft eine solche Resistenz verleiht, dass es nur mit Anwendung einiger Gewalt zwischen Objektträgern

zerquetscht werden kann oder dem Eindringen der Impfnadel einen ganz erheblichen Widerstand entgegensetzt.

Auch diese feste Kapsel, in welcher ich übrigens niemals Verkalkungen fand, wird bei den Tuberkuloseknötchen wohl nie zu Stande kommen.

Das Gewebe in der Umgebung der nekrotischen Herde sowohl als auch der frischen Knötchen, befindet sich meist im Zustande der trüben Schwellung.

Was nun den Bacillenbefund im Inneren des Knötchens betrifft, so kommt es ganz auf die Dauer der Erkrankung an, sowie auf die Versuchsthiere, mit denen man arbeitet.

In den käsigen, noch nicht verflüssigten Parthien, wie man sie in den noch frischen Knoten, namentlich in der Leber von Meer-schweinen und Kaninchen findet, sind die Bacillen meist nicht mehr, oder doch nur in einzelnen Exemplaren aufzufinden, trotzdem das Material noch seine vollkommene Virulenz besitzt. In dem flüssigen Inhalt der Knötchen, dem „Eiter“, finden sich manchesmal sehr zahlreiche, manchesmal gar keine Bacillen, ein Befund, wie er bei Rotz ebenfalls vorliegt, so dass es den Eindruck macht, als käme hier und da eine secundäre Vermehrung der Bacillen in dem flüssigen Inhalt der Knoten zu Stande.

Je frühzeitiger ein Thier stirbt, um so reicher sind die Organe resp. die Knötchen an Bacillen. Es eignen sich deshalb zum Studium ihres (id est der Bacillen) Verhaltens am besten Hausmäuse, sowohl graue als weisse, Hamster und Kaninchen, welch' Letzteren man eine Kulturaufschwemmung in die Ohrvene applicirt hat.

Hier sind die Lympfbahnen häufig vollkommen mit den Bacillen ausgestopft und das Gewebe in einem Grade damit durchsetzt, dass es zu gar keiner Abgrenzung von Knötchen mehr kommt, da die Thiere allzu früh zu Grunde gehen, oder vielmehr die Entwicklung der Bacillen eine allzu rapide ist.

Auf ähnliche Weise durch eine Ueberschwemmung des Organismus mit Bacillen erkläre ich mir auch die herdweise Nekrose Eberth's, in welcher ebenfalls einzelne Knötchen nicht zu erkennen sind, auch nicht mikroskopisch.

In gefärbten Schnitten dieser Fälle hat man die eigenthümlichsten Bilder, und man erstaunt über die unberechenbare Zahl der Einzelindividuen.

V.

Thierversuche.

Da es ein nothwendiges Erforderniss ist, einen bis dahin nicht bearbeiteten pathogenen Mikroorganismus auf möglichst verschiedene Thierspecies zu übertragen, so versuchte ich zuerst Impfungen bei dem gebräuchlichsten Versuchsobjekt, der grauen Hausmaus, von welcher ich die ersten Exemplare mittelst einer von dem am 10. Februar d. J. gestorbenen Meerschwein gezüchteten Kultur auf Hammelserum in eine Hauttasche am Schwanz impfte. Eines der Thiere zeigte schon am anderen Tage auffällige Erscheinungen an den hinteren Extremitäten. Dieselben waren fest an den Unterleib gezogen, und konnten anscheinend nur mit Mühe gestreckt werden, so dass der ganze Hintertheil des Thieres beim Fortbewegen mit den Vorderbeinen wie gelähmt nachgeschleift wird. Dieses auffällige Symptom habe ich bei den zahlreichen Mäuseimpfungen nur noch einmal beobachtet, und mich auch in dem zweiten Falle davon überzeugt, dass die Lähmung nicht etwa durch einen Schlag der Mausefalle hervorgebracht war.

Ich bin geneigt, sie vielmehr auf ein besonders heftiges Auftreten der im Verlaufe der Impfung mit meinem Pseudotuberkulosebacillus bei Mäusen regelmässig entstehenden kolossalen Bubonen zu schieben.

Am vierten Tage sass das besagte Thier immer noch mit den beschriebenen Lähmungserscheinungen behaftet, mit gekrümmtem Rücken, ähnlich wie bei der Koch'schen Mäusebacillenseptikämie, auf dem in dem Glase sich befindenden Hafer, beim Anstossen wie betäubt hin und her wankend, die Augen mit einem weisslichen Sekret fest verklebt.

Die Athmung war sichtbar erschwert, langsam, aussetzend.

Am 10. Februar, also am sechsten Tage nach der Impfung, erfolgte der Tod, wobei das Thier in seiner hockenden Stellung verschieden war. Dies ist nicht die gewöhnliche Position, in welcher der Tod die Thiere ereilt, meist werden sie nach dem Tode auf der Seite liegend in ihren Gläsern angetroffen.

Die Sektion ergab starke Abmagerung. Beide Leistendrüsen, bis zur Grösse einer Linse geschwollen, verkäst mit starken strotzend gefüllten Gefässsträngen umgeben. Desgleichen rechts die Achsel-

drüse. Die Milz war bis auf ihr 4—5 faches Volumen vergrössert mit zahllosen submiliaren grauweissen Knötchen durchsetzt, dunkelbraunroth gefärbt.

Auch die Leber schien vergrössert, sie war ebenfalls mit gleichbeschaffenen Knötchen übersät.

Die Nieren zeigten ausser einer dunkelrothen Färbung keine mit unbewaffnetem Auge sichtbare Veränderung in ihrer Struktur.

Die Lungen hochgradig ödematös, liessen hier und da ein kleines Knötchen erkennen, welches hell durchscheinend wie aufgequollen aussah, deutlich über die Pleura pulmonalis hervorragte und von einem stark entzündeten Hof umgeben war.

Zwei zu beiden Seiten der Wirbelsäule am unteren Ende der Psoasmuskeln gelegene kleine Drüsen, ich will sie (obgleich ich nicht weiss ob ich damit nicht einen Verstoss gegen die Mäuseanatomie begehe) Lumbaldrüsen nennen, waren normal kaum sichtbar, etwa zur Grösse eines kleinen Hanfkorns angeschwollen, und ebenfalls verkäst.

An der Impfstelle befand sich eine dem Gewebe fest anhaftende, mit demselben verfilzte graugelbe Exsudatmasse, von wo nach einem etwa $\frac{1}{2}$ cm davon entfernten Glutäalabscess ein graugelb verfärbter Lymphstrang verlief.

Solche Abscesse in der Umgebung der Impfstellen wurden relativ häufig beobachtet. Im grossen Ganzen glichen sämmtliche Sektionsbefunde bei den im Verlauf der Arbeit von mir geimpften zahlreichen weissen und grauen Hausmäusen diesem deshalb ausführlich wiedergegebenen Bild, wobei noch einige pathologische Veränderungen hier Erwähnung finden müssen, die ich bei zahlreichen, aber nicht allen, Sektionen der Mäuse antraf, nämlich ein relativ seltenes Auftreten von Knötchenbildung in der Nierensubstanz, obgleich dieselbe immer von den Bacillen durchsetzt ist und ein etwas häufigerer Befund von meist miliaren Knötchen auf der Serosa des Dünndarms und Dickdarms, welche von lebhaft entzündetem Hofe umgeben sind.

Auch das Mesenterium, soweit es zu dem mit Knötchen besetzten Theile des Darms gehört, zeigt in solchem Falle eine radiär angeordnete Gefässinjektion, und auf schwarzem Untergrunde eine deutliche Ablagerung feinsten, eben noch mit unbewaffnetem Auge sichtbarer Knötchen, auf deren genauere Beschreibung ich später noch einmal zurückzukommen habe.

Ferner findet man bei Mäusen selten eine Schwellung oder Verkäsung der Mesenterialdrüsen, wie dies beim Meerschwein fast regelmässig vorkommt.

Auch im Blut der Hausmäuse konnte ich häufig, aber nicht in allen Fällen, die Bacillen nachweisen, aus demselben kultiviren und mit Erfolg Mäuse und Meerschweinchen durch subcutane Impfung mit bacillenhaltigem Blute (S. Fig. 3.) inficiren.

Eine nicht selten vorgefundene Verklebung beider Nasenlöcher scheint mit dem Infektionsprozess nicht zusammenzuhängen, da niemals eine charakteristische Veränderung auf der Schleimhaut der Nasensecheidewand beobachtet werden konnte, es sich demnach wohl um Absonderung eines einfachen katarrhalischen Sekrets handelte.

Nicht eben häufig wurde eine Verkäsung der Lymphdrüsen in der Pleura costalis meist linksseitig bemerkt, welche oft zu Hanfkorngrösse angeschwollen waren.

Hier und da kam auch eine Verkäsung der Mediastinaldrüsen zur Beobachtung.

Die meisten der Mäuse starben übrigens nicht so schnell wie die zuerst von mir geimpften, sondern gewöhnlich zwischen dem 15. bis 20. Tage nach der Impfung. Selbst Todesfälle über einen Monat nach der Infektion habe ich gesehen, und ist es mir aufgefallen, dass gerade bei diesen Thieren die Darmerscheinungen am häufigsten zu beobachten waren.

Auch früher eintretende Todesfälle ereigneten sich, wobei jedoch der früheste Termin der dritte Tag nach der Impfung war.

Bei der weissen Hausmaus, welche übrigens anscheinend noch empfänglicher für den Krankheitskeim ist, war der Verlauf der Erkrankung etwas abgekürzt, im übrigen das Sektionsergebniss genau dasselbe.

Der Hausmaus an Empfänglichkeit gleich steht der Hamster, welcher sich in diesem Jahre besonders häufig auf unseren Fluren zeigte. Bei der Wildheit dieses Thieres ist es nicht eben leicht, lebende Exemplare zu erhalten, und auch diese setzen der Impfung thatsächlich ernstliche Schwierigkeiten entgegen. Ich beschränkte daher meine Versuche an dieser Thiergattung auf eine ziemlich kleine Zahl, was Jeder entschuldigen wird, der einmal versucht hat, mit diesen Thieren zu experimentiren.

Sie starben sämmtlich regelmässig nach Ablauf von 3×24 Stunden, und zeigten bei subkutaner Impfung mit einer Kulturaufschwemmung ganz bedeutende pathologische Veränderungen.

Zahlreiche Knötchen und Knoten in Leber und Milz, käsige Veränderungen, zum Theil noch markige Schwellung der Lymphdrüsen. Auch in der Lunge fanden sich einzelne Knötchen.

Ueberall kolossale Mengen von Bacillen in den Organen.

Wie bei allen in den Bereich der Versuche hineingezogenen geimpften Thieren, wurde auch aus den Organen des Hamsters mein Bacillus kultivirt, und zu Weiterimpfungen verwandt, wobei ich absichtlich häufig einen Wechsel in der Thierspecies eintreten liess.

Das Kaninchen erwies sich anscheinend bei der subkutanen Impfung mit Organstückchen und Kulturen nicht so empfänglich wie die Mäuse, Meerschweinchen und Hamster, da mehrere auf diese Weise infizierte Thiere bei der späteren Tödtung und Obduktion keinerlei pathologische Veränderungen zeigten.

Bei den Thieren aber, welche der Impfung erlagen, waren die pathologischen Produkte sehr bedeutend in der Extensität, in der Erscheinung an sich von den bisherigen Sektionsberichten bei Meerschweinchen nicht verschieden.

Meistens trat der Tod nach 20 bis 25 Tagen ein.

Namentlich heftig wirkte die Einspritzung einer Kulturaufschwemmung in die Ohrvene, welcher die Thiere gewöhnlich schon am anderen Tage, spätestens aber am 7. Tage erlagen. Bei den sehr bald gestorbenen Thieren war die makroskopische Erkrankungserscheinung bei weitem nicht so auffallend, wie bei den einem längeren Kranksein unterworfenen, von welchen ich hier den Sektionsbefund kurz schildern will.

Die Kadaver sind meist sehr abgemagert. In der Bauchhöhle findet sich eine reichliche Menge einer farblosen, schwach opalescirenden Flüssigkeit. Die Leber ist sehr gross, die Aeni deutlich abgegrenzt, im Gewebe zahllose Knötchen, über die Schnittfläche ergiesst sich eine grosse Menge blutig seröser Flüssigkeit.

Die Milz ist vergrössert, sehr dunkel, und mit unzähligen Knötchen besetzt.

Die Nieren zeigen nur selten Knötchenbildung, sind sehr dunkel gefärbt, und blutreich.

Die Lymphdrüsen der Bauchhöhle ohne sichtbare Veränderungen.

Die Lungen waren meist in ihren unteren Abschnitten ödematös

und mit zahlreichen stecknadelkopf- bis erbsengrossen Knötchen durchsetzt. An der Impfstelle am Ohre traten häufig ebenfalls einige Knötchen im Bindegewebe auf.

Erwähnt seien hier noch zwei Impfungen in die vordere Kammer von albinotischen Kaninchen, die eine mit Kultur und der Pravaz'schen Spritze, die andere mittelst des Cornealschnitts und Einschieben eines Knötchens in einem kleinen Leberstück in die vordere Kammer.

Die erste Impfung mit der Kultur hatte eine überaus stürmische Entwicklung des Impfmaterials, und demgemäss eine heftige Reaktion des Bulbus zur Folge.

Schon am anderen Tage zeigten sich reichliche wolkige Niederschläge in der vorderen Kammer. Nach der Impfstelle, in welcher offenbar etwas Impfmaterial abgestreift war, zog auf der Conjunktiva ein grosses Gefässbündel, auch zeigte hier die Cornea eine kleine Trübung in Gestalt eines Hornhautfleckes.

Am dritten Tage zeigten sich Knötchen in der Hornhaut und auf der Iris, ganz enorme Füllung der Konjunktivalgefässe, namentlich um die Cornea, am vierten Tage war eine vollständige Panophthalmitis aufgetreten, und durch totale Trübung der Hornhaut jeder Einblick in das Augeninnere verschlossen.

Dreizehn Tage nach der Impfung wurde das Thier getödtet. Es fand sich der Bulbus im Innern vollständig mit feuchtem Käse ausgefüllt, von der Iris war keine Spur mehr vorhanden! Bacillen fanden sich nur spärlich, doch war der Käse virulent geblieben.

Ich liess die zweite Impfung mit einem Leberknötchen sich nicht so lange entwickeln, sondern tödtete das Thier bereits am anderen Tage, nachdem schon hochgradige Veränderungen im Auge aufgetreten waren. An dem uneröffneten Bulbus bestand nur leichte Trübung der Cornea, so dass der ungehinderte Einblick in die vordere Kammer dort erkennen liess, dass das Leberstückchen, welches auf der Iris ungefähr in der Mitte zwischen Hornhautschnitt und Pupille sass, gelbweiss verfärbt war. Iris und Pupillen waren mit einer Pseudomembran vollkommen bedeckt. Nachdem die Hornhaut mit einer feinen Scheere ringsum abgeschnitten war, zeigte es sich, dass diese (diphtheritische) Membran sich mit Ausnahme der Stelle, an welcher das Leberknötchen sass, leicht abziehen liess. In ihr hatten auch die Knötchen gesessen, während die darunter liegende Iris anscheinend frei von Knötchen war. Das Leberstückchen hatte eine sehr feste Verklebung mit der Iris und der Membran herbeigeführt. Schnitte

liessen überall im Gewebe der Iris wie in der Membran zahlreiche Bacillen erkennen, Knötchenbildung war nicht mehr zu ermitteln, sondern allgemeine Nekrose eingetreten, in deren Produkt nur noch spärliche Zellkerne sichtbar waren.

Ein sehr empfängliches Thier scheint der wilde Feldhase zu sein. Ein von mir mit der Milz einer Maus subkutan geimpftes junges Häschen starb am vierten Tage nach der Impfung und zeigte in allen drüsigen Organen zahllose Knötchen, auch in der Lunge, nur der Darm war frei. Bei der Schwierigkeit, diese Thierspecies lebend zu erhalten, musste ich mich auf diesen einzigen Versuch beschränken, obgleich es interessant wäre, zu beobachten, ob die wilde Species *Lepus* empfänglicher für die subkutane Impfung ist als die zahme.

So sehr ich nun die Reihe der Versuchsthiere erweitert habe und ausser den benutzten empfänglichen Thieren, nämlich 76 grauen und weissen Hausmäusen, 33 Meerschweinchen, 15 Kaninchen, 4 Hamstern und einem Feldhasen, noch 2 Pferde, auch eine Ziege, mehrere Hunde, Katzen, Igel, Ratten, eine Fledermaus, mehrere Wühlmäuse, Hühner, Tauben, sowie zahlreiche Feldmäuse impfte, es zeigte keines der Thiere irgend eine Empfänglichkeit zur Allgemeinerkrankung.

Auch diese Eigenthümlichkeit des Bacillus, seine pathogene Wirkung nur auf eine ganz bestimmte Gattung von Thieren und bei dieser, den Nagethieren, auch nicht auf alle Species derselben auszuüben, unterscheidet die Pseudotuberkulose wesentlich von der Koch'schen.

Während dieser Infektionskrankheit nicht nur die allerverschiedensten Thiergattungen aus der Klasse der Säugethiere, den Menschen nicht ausgenommen, zum Opfer fallen, sondern auch die Vögel unterworfen sind, von welchen eine ganze Reihe überaus empfänglich ist, erscheint die Pseudotuberkulose ungleich harmloser.

Wenn auch in der nächsten Zeit gewiss noch eine oder die andere Thierspecies ausfindig gemacht werden wird, die der Infektion durch die Blutbahn oder durch den Verdauungskanal unterliegt, diese weitgreifende Pathogenität, wie sie der echten Tuberkulose zukommt, hat die Pseudotuberkulose sicher nicht, was auch schon ihr verhältnissmässig seltenes Auftreten beweist.

Hierin scheint sie mir eine weitaus grössere Aehnlichkeit mit dem Rotz zu besitzen, welcher, wenn auch nicht so beschränkt wie

die Pseudotuberkulose, doch nicht im entferntesten einen solchen Thierkreis beherrscht wie die echte Tuberkulose.

Interessant ist das Verhalten der Pseudotuberkulose zum Rotz in Bezug auf Hausmaus und Feldmaus. Löffler ist es bekanntlich nicht gelungen, bei Hausmäusen eine Allgemeininfektion zu erzielen*), während die Feldmaus dem Rotz in verhältnissmässig kurzer Zeit unterliegt. Umgekehrt war es mir nicht möglich, Feldmäuse mit Pseudotuberkulose zu infiziren, sie zeigten höchstens Bubonen, ohne dass es auch nach langer Zeit zur Allgemeininfektion gekommen wäre, während die Hausmaus ein so überaus empfängliches Versuchsthier für Pseudotuberkulose ist.

Bei den Pferden, an welchen verschiedene Infektionsversuche gemacht wurden, kam es höchstens zu einer ganz geringen örtlichen Reizung, einer unbedeutenden Eiterung, aber alle Prozesse heilten nach ganz kurzer Zeit ab.

Nur bei der intravenösen Injektion einer grossen Menge von Bacillen, zeigte das eine Pferd vorübergehend eine ziemlich bedeutende Temperatursteigerung und grossen Kräfteverfall, erholte sich aber nach einiger Zeit wieder. Bei der Sektion liessen beide nicht die geringste mit der Impfung in Zusammenhang zu bringende pathologische Veränderung erkennen. Bei den Hunden, Katzen, Tauben, Hühnern etc. etc., traten nur vorübergehende örtliche Reizungen auf.

Bei der Ziege entwickelte sich ein grosser fluktuirender Abscess, in welchem sich noch nach der 5 bis 6 Wochen später erfolgten Tödtung, wobei alle Organe vollkommen frei gefunden wurden, virulente Bacillen in dem rahmig eitrigen Inhalt fanden, welcher auf Mäuse verimpft, diese unter den bekannten Erscheinungen tödtete.

Bisher war die Infektion der Thiere immer, entweder durch einfaches Einbringen des Impfmateri als in das Unterhautzellgewebe,

*) Löffler erwähnt (Arb. aus d. kaiserl. Gesundheits-Amt, I. Bd. S. 177), dass er bei einer mit Rotz geimpften Hausmaus eine rotzige Milz gefunden habe, ohne dass die übrigen Organe eine Erkrankung zeigten. Ich selbst habe bei zwei Hausmäusen, welche mit echtem Rotz geimpft waren, bei der einen einen verkästen Bubo ohne weitere Organerkrankungen beobachtet, bei der anderen ging von dem Bubo ein Rotzstrang nach der Milz, welche mit Knoten durchsetzt war. Von der Milz ging ein weiterer Strang nach der Brusthöhle, an welchem auch in der linken Lunge ausgedehnte Rotzgewächse sich entwickelt hatten. In beiden Fällen fanden sich die Löfflerschen Rotzbacillen in reichlicher Menge in den veränderten Organen bezw. Bubonen vor.

oder durch intravenöse oder intraperitonäale Injektion oder durch Impfung in die vordere Kammer herbeigeführt worden, als mich ein unvorhergesehenes Ereigniss einen anderen Weg der Infektion kennen lehrte, an dessen Möglichkeit ich bisher nicht gedacht hatte.

Es war mir zwar aufgefallen, oder doch mindestens nicht entgangen, dass einzelne der Versuchsthiere, wie ich schon erwähnt habe solche, welche längere Zeit nach der Impfung gestorben waren, hier und da in Darm- und Mesenterium Knötchen gezeigt hatten, welche in der Darmschleimhaut sitzend in ihrem Centrum einen geschwürigen Zerfall erlitten hatten, allein ich glaubte diese Erscheinung auf das Eindringen der Bacillen in die Darmwand auf dem Wege der Lymphbahnen erklären zu können, als mich der Tod einiger Meerschweinchen, welche nicht inficirt waren, eines Besseren belehrte.

Es starben in dem Stall, in welchem sich der Vorrath von noch nicht geimpften Meerschweinchen befand, in kurzer Zeit, innerhalb 8 bis 10 Tagen neun dieser Thiere, deren Sektion nicht nur die charakteristischen Erscheinungen der Pseudotuberkulose ergaben, sondern aus deren Organen auch mein Bacillus leicht isolirt und fortgezüchtet werden konnte. Auch die mikroskopische Untersuchung liess den Bacillus in reichlicher Menge erkennen. Bei diesen spontan gestorbenen Thieren waren nun gerade die Darmerkrankungen besonders auffallend, und dem weiter unten angegebenen Sektionsbefund der bei Fütterungsversuchen eingegangenen Thiere nahezu entsprechend.

Hier konnte, da die Lungen in diesen Fällen stets frei von Knötchen und Bacillen gefunden wurden, der Eintritt des Virus nur auf dem Wege des Verdauungskanals erfolgt sein.

Aber wie war das Infektionsmaterial in diesen Stall gelangt?

Endlich fiel mir ein, dass bei der Impfung der Ziege mit Pseudotuberkulose, welche ebenfalls in diesem Stalle aus Mangel an anderem Platz eingestellt war, mir dadurch ein wenig beachtetes Unglück passirt war, dass bei der subcutanen Impfung derselben, zuerst die Nadel der Kanüle, ohne dass es von mir vor dem Entleeren der Spritze bemerkt worden war, durch die feine Cutis am anderen Ende der Hautfalte durchgedrungen war, so dass sich beim Niederdrücken des Stempels der gesamte Inhalt der Spritze, bestehend aus einer stark bacillenhaltigen Aufschwemmung, in die Streu des Stalles entleerte.

Der missglückten Impfung folgte sogleich eine zweite Injektion, ohne dass ich nur im Entferntesten daran dachte, welche Folgen die unterlassene Desinfektion der Streu haben würde.

Am 16. Februar war die Ziege geimpft, am 23. März, also fünf Wochen später starb in dem Stalle das erste Meerschwein.

Nachdem sich die Todesfälle vermehrt hatten, liess ich eine sorgfältige Desinfektion des Stalles mit Sublimat vornehmen, worauf keine weitere spontane Erkrankung mehr erfolgte.

Auf diesen deutlichen Fingerzeig hin schritt ich natürlich alsbald zu Fütterungsversuchen.

Als Versuchsthiere wählte ich Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen. Die Mäuse erhielten Hafer, die Kaninchen und Meerschweine kleinzerschnittene Mohrrüben und Hafer zu gleichen Theilen; dem Futter wurde jedesmal das Impfmateriel in Form von Bouillonkultur beigemischt, und von den Thieren ohne Anstand angenommen. Die Mäuse starben nach drei bis vier Tagen, die Meerschweine und Kaninchen meistens nach sieben bis acht Tagen.

Die ersten Krankheitserscheinungen traten schon nach kaum zwei Tagen auf, indem die Thiere die Fresslust verloren, traurig mit gestäubtem Haar dasassen, und sämmtlich eine starke Verlangsamung der Athmungsfrequenz bemerken liessen.

Namentlich auffallend war dies bei den Mäusen und Kaninchen, nur einige der Thiere blieben von der Infektion verschont.

Die Sektion ergab mit geringen Abweichungen folgenden Befund:

Der Unterleib ist deutlich aufgetrieben, es entleert sich bei seiner Eröffnung eine reichliche Menge seröser Flüssigkeit. Der Darmkanal ist in seiner ganzen Ausdehnung, besonders aber reichlich der Dünn- und Blinddarm mit zahllosen Knötchen besetzt. Die Serosa, unter welcher die Knötchen durchschimmern, ist lebhaft injiziert, desgleichen das Peritonäum. Man sieht die grossen Drüsenhaufen der Darmschleimhaut ebenfalls mit Knötchen besetzt, als starre Platten über das Niveau der Umgebung, sogar nach Aussen hervorragen. Die Milz enthält meistens keine Knoten, dagegen zeigt die Leber reichliche Einlagerung von hirse- bis erbsengrossen Knoten.

Die Gekrösdrüsen sind geschwollen, die Lungen frei, ebenso die Nieren.

Aus den Knötchen der Leber liess sich mein *Bacillus* leicht direkt isoliren, aus dem Darminhalt mit Hilfe der Plattenkultur.

Thierimpfungen mit den gewonnenen Kulturen ergaben wiederum Pseudotuberkulose.

Auch der mikroskopische Nachweis der Bacillen gelang in allen von der Krankheit ergriffenen Organen.

Bei dem gegenüber der direkten Einverleibung in die Lymphbahn überaus schnellen, und unter weit schwereren Darmerkrankungen erfolgten Tod der Versuchsthiere, dürfte der Schluss gerechtfertigt erscheinen, dass der natürliche Weg der Infektion der für Pseudotuberkulose empfänglichen Thiere die Verdauungsorgane sind.

Hierfür spricht die von mir bestätigte Beobachtung früherer Forscher über das auffallende Beschränktbleiben der pseudotuberkulösen Krankheitserscheinungen auf die Organe der Bauchhöhle, und das häufige, bei Fütterungsversuchen fast regelmässige Fehlen der Knötchen in den Lungen, welche auch bei den spontan verendeten Thieren meist vermisst wurden, wodurch die Aufnahme des Infektionsstoffes durch die Luftwege ausgeschlossen erscheint.

Gerade das umgekehrte Bild wie bei der spontanen Tuberkulose, bei welcher die Lungen in erster Linie erkranken, und die schwersten und ausgedehntesten pathologischen Veränderungen zeigen.

Aber auch die biologischen Eigenschaften meines Pseudotuberkulose-Bacillus, sprechen keineswegs gegen meine Annahme, dass dieser Infektionsvorgang der gewöhnliche sei. Der Bacillus gedeiht auf allerlei möglichen, namentlich auf pflanzlichen Nährböden, bei gewöhnlicher Temperatur ganz gut, höhere Temperatur bis zu 30° C., beeinträchtigen sein Wachstum ebensowenig wie Kälte. Gegen längerdauernde künstliche Austrocknung zeigt er sich allerdings sehr empfindlich, doch kann hieraus auf die natürlichen Verhältnisse kein Schluss gezogen werden.

So dürfte er der Verbreitung und Einimpfung durch Aufnahme von Futterstoffen, welche mit ihm imprägnirt sind, wie ja aus den spontanen Todesfällen und aus meinen Fütterungsversuchen zur Evidenz hervorgeht, keine in seinen Lebensbedingungen liegende Schwierigkeiten bereiten.

Vielleicht gelingt es auch, ihn einmal ausserhalb des Thierkörpers ohne direkte Beziehung zu etwa vorangegangenen Erkrankungen als einen Saprophyten mit fakultativer Pathogenität festzustellen.

VI.

Mikroskopischer Nachweis des Bacillus der Pseudotuberkulose und seine Färbung.

Es erübrigt nunmehr noch, über das mikroskopische Verhalten der Bacillen in den Organen und ihre beste Färbungsmethode einige Mittheilungen zu machen.

Am ungünstigsten zum Nachweis der Bacillen sind diejenigen Fälle, in welchen, wie bei den Kaninchen und Meerschweinchen, von der subkutanen Impfung bis zum Tode eine geraume Zeit verstrichen ist. Hier geht es wie bei den Rotzbacillen.

In dem verflüssigten nekrotischen Inhalt der grösseren Knötchen trifft man die Bacillen nicht sicher, bald garnicht, bald überaus spärlich, dann auf einmal wieder in sehr grosser Menge.

Auch in der Umgebung der Knötchen sind dieselben selten zu finden, weil diese meistens mit einer so festen Kapsel umgeben sind, dass eine sekundäre Verbreitung durch den Schmelzungsprozess (wie z. B. bei Tuberkulose) wohl auszuschliessen ist.

Am besten trifft man sie bei Kaninchen und Meerschweinchen, wenn diese Thiere, intravenös oder intraperitonäal geimpft, nach vier bis fünf Tagen verstorben sind. Dann hat eine förmliche Ueberschwemmung stattgefunden, dann sind auch die Lungen, wenigstens bei der intravenösen Impfung, mit Bacillenhäufen reichlich durchsetzt.

Ebenso schön fand ich sie bei den subcutan geimpften Hamstern, und den in Folge der Fütterungsversuche eingegangenen Thieren.

Ausnahmslos gutes bzw. vorzügliches Schnittmaterial erhält man in den Organen der Hausmäuse.

Es ist geradezu unbegreiflich, wie solche Bacillenmengen, die man in einem Organschnitt dieser Thiere sieht, in der verhältnissmässig kurzen Zeit der Erkrankung entstehen können, zumal wenn man aus dem Befund in einem dünnsten mikroskopischen Schnitt auf die Gesamtbacillenmenge des Körpers zu schliessen versucht.

In den Organen folgen sie meist der Lymph-, sicher aber auch bei Mäusen der Blutbahn, da man sie bei diesen Thieren, wenn auch nicht regelmässig, doch häufig hier und da in ganz enormer Menge im Herzblut findet.

In der Leber scheint es fast ausschliesslich die Lymphbahn zu sein, der sie folgen, ebenso in den Lungen.

In den Nieren trifft man sie meist in den Glomerulis und den Harnkanälchen an, in der Milz sind sie ganz ordnungslos zerstreut.

Meist liegen sie in unregelmässig begrenzten Haufen, oft auch förmliche Ausgüsse (Fig. 5.) der Lymphgefässe bildend, von welchen dann häufig in Reih und Glied, zu zwei angeordnet, die Bacillen wie ausschwärmende Truppen sich in die feinen Verzweigungen der Lymphgänge verbreiten.

Sehr schöne, ich möchte sagen, natürliche Bilder, erhält man wenn man nach einer schon früher von mir angegebenen Methode*) ein Stück des Mesenteriums über ein Deckglas ausspannt, antrocknet, und dann färbt wie ein Ausstrichpräparat.

Bei genügender Vergrösserung sieht man dann zwischen den Gefässmaschen die Knötchenbildung in allen Stadien.

Hier haben sich um ein Häufchen von drei bis vier Bacillen vierzig bis fünfzig Lymphzellen gruppiert, dort hat ein stattlicher Bacillenhaufen schon eine grössere Menge Blutzellen zum Auswandern gebracht, und schiebt durch diesen noch nicht ganz fest geschlossenen Ring schon wieder einen Theil seiner Bacillen zu weiterer Zerstörung aus (Fig. 6).

Irgend ein Zusammenhang mit dem Blutgefässsystem, wie dies bei Tuberkulose des Mesenteriums regelmässig der Fall ist, wo die Bacilleninvasion den perivaskulären Lymphräumen am liebsten folgt, lässt sich bei der Pseudotuberkulose nicht erkennen.

Auch hier im Mesenterium habe ich vergebens nach Riesenzellen gesucht.

Ganz enorme Mengen von Bacillen findet man in noch nicht verkästen, erst markig geschwollenen Lymphdrüsen, und in den Knötchen des Darms.

Was die Färbung anbelangt, so habe ich schon diejenigen Anilinfarbstoffe bezeichnet, welche nur schlechte Resultate ergeben. Die schönsten Bilder erhält man in Schnitten und Deckglaspräparaten mit der Löffler'schen starken alkalischen Methylenblaulösung.

Schnitte bleiben nur zwei bis drei Minuten in der Farbe, und werden dann mit einer drei- bis vierprozentigen Salzsäurelösung schnell von einem Theil der Farbe befreit, und nach genügender, aber nicht

*) Mittheilungen aus der amtl. Lebensmitteluntersuchungs-Anstalt zu Wiesbaden 1883/84 S. 200. S. auch Hüppe, Methodik 2. Aufl.

zu weit getriebener Entfärbung, da sie später im Alkohol noch Farbe abgeben (durch Uebung trifft man leicht den richtigen Zeitpunkt) in möglichst viel Wasser gut ausgewaschen, um jeden Säurerest, der die Präparate sicher verdirbt, zu entfernen. Dann kommen sie nicht zu lange in absoluten Alkohol, welcher namentlich für die Bacillenfärbung gefährlich ist und werden nach beliebiger Aufhellung, Nelkenöl ist ausgeschlossen, in Balsam eingebettet.

Gleich schöne Präparate erhält man, wenn man auf dieselbe Methode, nach welcher die Löffler'sche Methylenblaulösung angefertigt wird, eine Fuchsinlösung zubereitet, und die Schnitte weiter behandelt, wie oben angegeben. Man hat nur zu beachten, dass diese Lösung sich nicht lange hält, sondern am besten jedesmal in kleiner Menge frisch angefertigt, und vor dem Gebrauche filtrirt wird. Deckgläschenpräparate können etwas länger mit beiden Färbflüssigkeiten in Berührung bleiben, und werden nachher nur mit Wasser oder 60 $\%$ -Alkohol abgespült, vorsichtig getrocknet, und in Canadabalsam eingelegt.

Ich bin mir bewusst, das meine vorliegende kleine Arbeit keine den Stoff erschöpfende sein kann, hoffe jedoch mit meiner Mittheilung für den Erreger einer bisher wenig beachteten Art der Infektionsgeschwülste das Interesse anderer Forscher anzuregen, womit mein nächstliegender Zweck erreicht wäre.

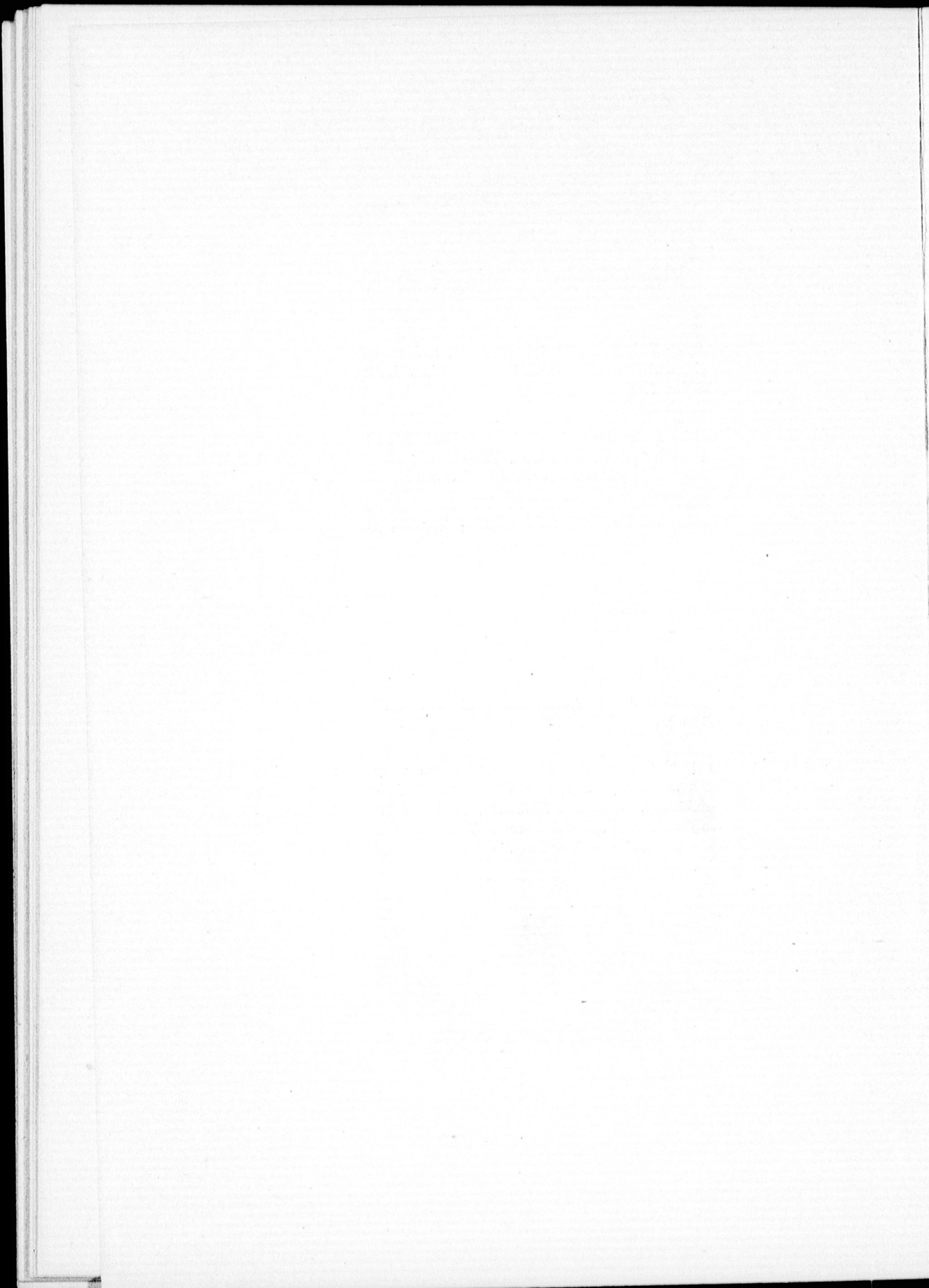
Den Herren Dr. C. Schmitt, Dr. Schmidt-Mülheim und Dr. Gerlach hier, spreche ich für freundliche opferwillige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen Dank aus.

Wiesbaden im August 1889.

Auf die mir erst nach Druck meiner Arbeit bekannt gewordenen Bacillenbefunde bei pseudotuberkulös erkrankten Thieren, von Charrin und Roger, sowie Dor (Compt. rend. 1888) konnte ich leider nicht eingehen. Aus den ganz oberflächlichen Arbeiten der genannten Autoren lassen sich keinerlei Schlüsse ziehen, ob dieselben meinen, oder einen anderen Bacillus unter den Händen gehabt haben.

Erklärung der Photogramme.

- Fig. I. Tief liegende Kolonie in der Gelatineplatte, aufgenommen mit Seiberth Apochromat 16 mm. Zeigt die konzentrische Schichtung der Kolonie sowie den Kranz von Kristallen.
-
- Fig. II. Auf der Oberfläche der Gelatineplatte liegende Kolonie, aufgenommen mit Seiberth Apochromat 16 mm. Zeigt die eigenthümliche Figurenbildung in der Kolonie sowie den Nabel fast im Centrum derselben.
-
- Fig. III. Pseudotuberkulose-Bacillen im Mäuseblut, aufgenommen mit Seiberth Apochromat 4 mm, gefärbt mit alkalischer Fuchsinlösung.
-
- Fig. IV. Kulturpräparat aus Gelatine, aufgenommen mit Seiberth Apochromat. Immersions-System 2 mm. Gefärbt mit wässriger Fuchsinlösung.
-
- Fig. V. Schnittpräparat aus der Leber eines Hamsters, aufgenommen mit Seiberth Apochromat 8 mm. Zeigt mit Bacillenmassen ausgestopfte Lymphgefäße und Bacillenhäufen, gefärbt mit alkalischer Methylenblaulösung.
-
- Fig. VI. Auf das Deckglas ausgespanntes Mesenterium einer Maus. Aufgenommen mit Seiberth Apochromat 4 mm. Gefärbt mit alkalischer Fuchsinlösung. Zeigt ein Knötchen, in dessen Mitte ein Bacillenhäufen liegt, welcher am unteren Rande den Zellenring durchbrochen hat und von hier aus die Bacillen weiter in das Gewebe schickt.
-



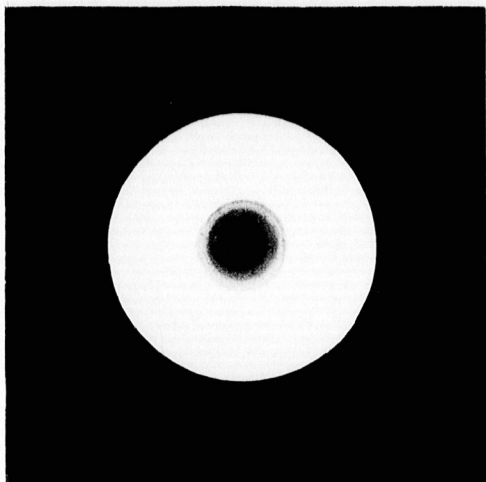


Fig. I.

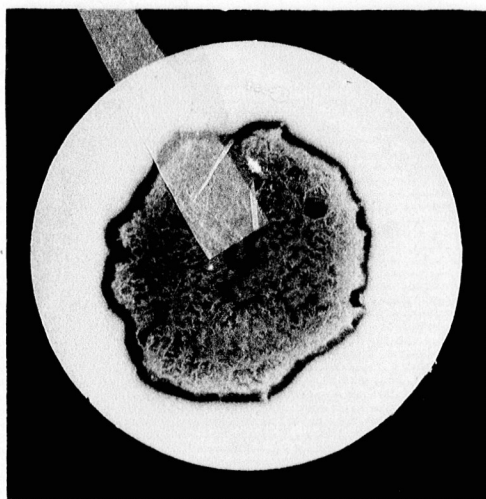
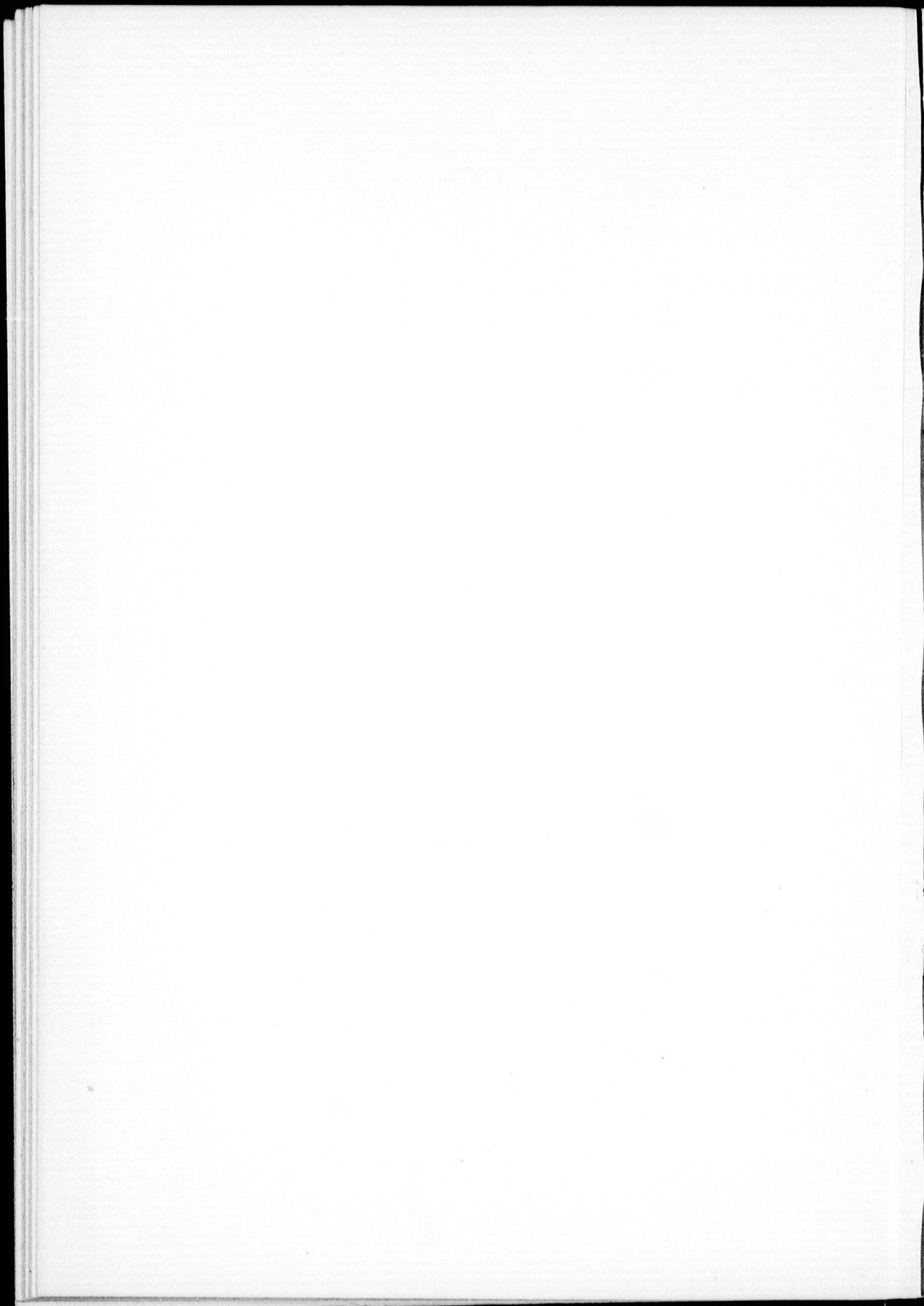


Fig. II.



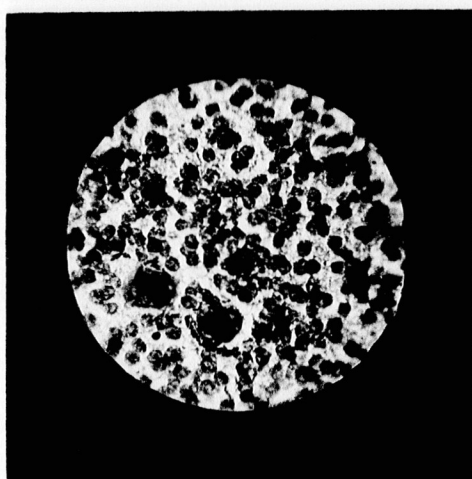


Fig. III.



Fig. IV.

[The page contains extremely faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side. The text is organized into several paragraphs and possibly a list or table, but the content cannot be discerned.]

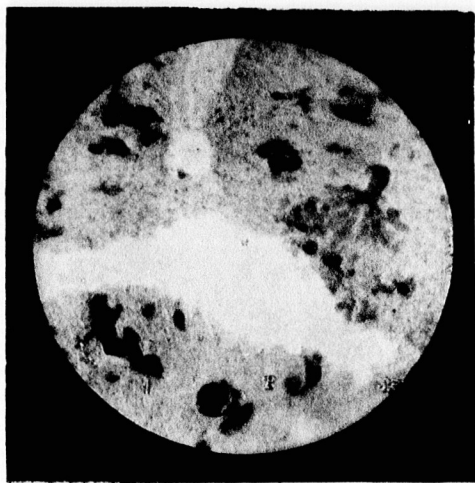
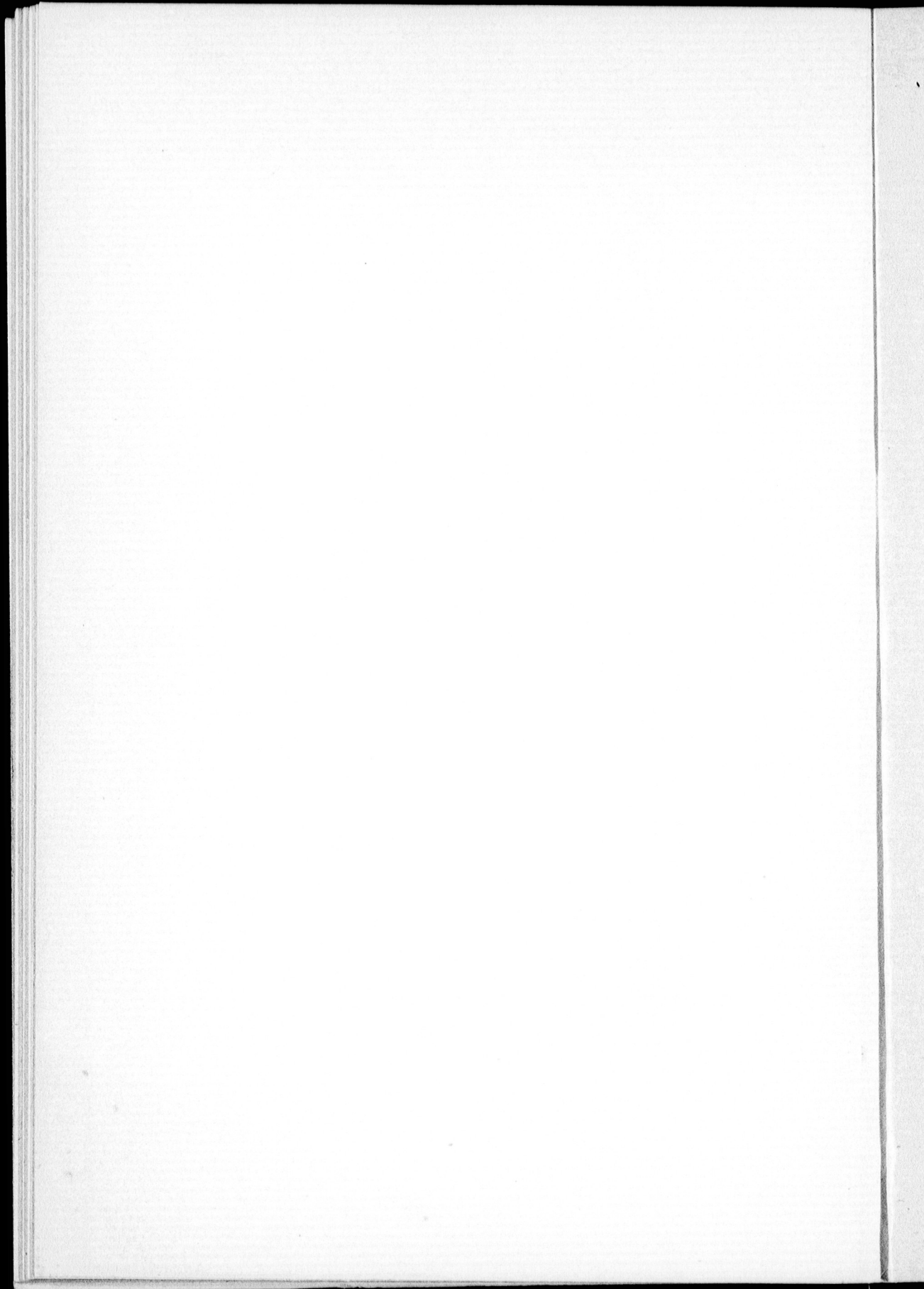
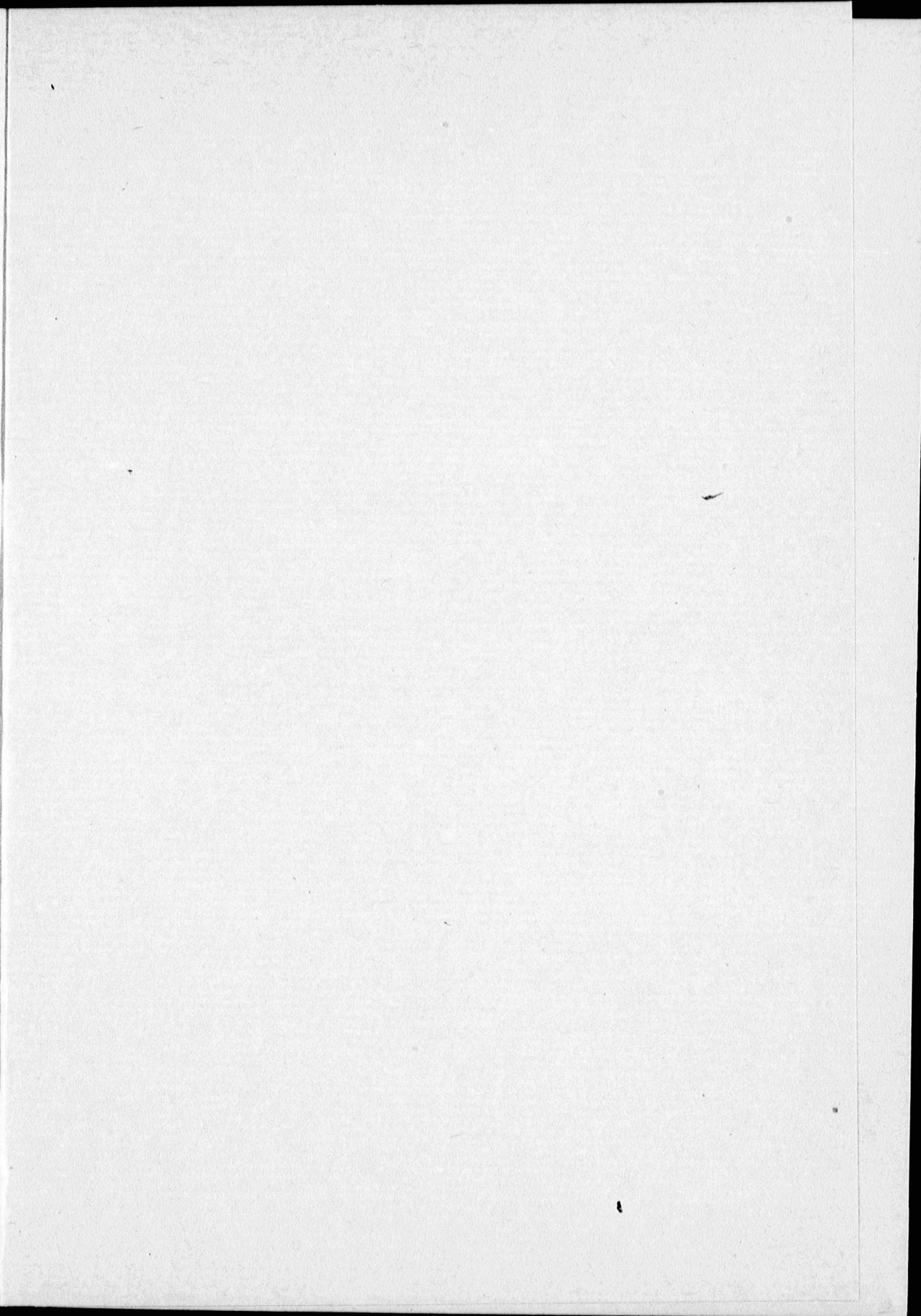


Fig. V.



Fig. VI.





1913481



