VI. Ueber die Einwirkung des Jodoforms auf das Wachsthum und die Virulenz der Milzbrandbacillen.

Von Dr. Emil Senger.

(Schluss aus No. 33.)

Prüfung der Virulenz der Bacillen.

Entsprechend den Versuchen im Reagenzglase hinsichtlich des Wachstums und der Fortpflanzungsfähigkeit wurde auch die Virulenz der Bacillen, welche mit Jodoform in Berührung gebracht waren, geprüft. Diese Versuche wurden zu gleicher Zeit angestellt; nur der Uebersichtlichkeit wegen ist das Resultat in Bezug auf Wachsthum etc. aus verschiedenen Versuchen oben zusammengestellt.

Für alle weiteren Experimente erwähne ich hier Folgendes. Unter Impfung bei Mäusen ist immer die subcutane Application nach Anlegung einer Hauttasche am Schwanzende gemeint. Zunächst wurde die Reinheit einer Cultur constatirt, dann die Hauttasche angelegt und mittelst einer dicken Platin-Oese Anthrax und Jodoform zusammen in dieselbe gebracht. Es liess sich nie vermeiden, dass Jodoform mitgenommen wurde, weil man in der Gelatine die Anthraxcultur nicht erkennen konnte. Der Rest der Impfmasse an der Nadel wurde auf ein Deckgläschen verrieben, und nach der Impfung Bacillen nachgewiesen, wo nicht, wurde der Versuch wiederholt. Es ist also mit absoluter Sicherheit Anthrax in die Tasche gekommen, allerdings immer auch eine Spur von Jodoform. Mitunter wurde auch die verflüssigte Gelatine mit dem Jodoform geschüttelt, so dass eine gelbe Emulsion entstand und hiervon wurde geimpft.

Die nachfolgende Tabelle giebt das Resultat der Impfungen. Unter Jodoform-Anthrax-Gelatine verstehe ich eine Mischung von ca. 1½ g Jodoform mit einer ursprünglich fast ganz verflüssigten Anthrax-Gelatinecultur; unter Sublimat-Anthrax-Gelatine verstehe ich die Hinzufügung von 1 g Sublimat (1 : 2000) zu einer ebensolchen Anthraxcultur. Der Ausdruck 1, 2, 3 Tage alte Cultur heisst, dass die Impfung 1, 2, 3 Tage nach der angestellten Mischung vorgenommen ist. Vor jeder Mischung wurde jede Cultur auf ihre Virulenz an Mäusen geprüft. Die Mäuse starben innerhalb 18—24 Stunden an Milzbrand. Obgleich das Wachsthumresultat schon vorher mitgetheilt ist, füge ich es dennoch der Uebersichtlichkeit wegen bei und bemerke nochmals, dass von dem Originalgläschen zu gleicher Zeit die Impfung einer Maus und (zur Wachsthumprüfung) die Impfung dreier frischen Gelatinegläschen vorgenommen wurde.

Tabelle.

Jodoform-Anthrax-Gelatine.		Sublimat-Anthrax-Gelatine. (Contr.)	
Virulenzprüfung an Mäuse.	Wachsthumprüfung immer auf 3 Gläschen.	Virulenz.	Wachsthum immer auf 3 Gläschen.
I. Versuchsreihe (8 Experimente).			
1) 1 Tag alte Cultur wird geimpft. Tod nach 3 Tagen.	Impfung in 3 Gläschen steril; trotz zunehmender Verflüssigung im Originalgläschen.	1 Tag alte Cultur wird geimpft, Maus bleibt gesund.	Impfung steril bei fortschreitender Verflüssigung im Originalglas.
II. Versuchsreihe (8 Experimente).			
2) 2 Tage alte Cultur wird geimpft. Tod nach 4 Tagen.	steril; 1 Glas durch Coccen verunreinigt.	2 Tage alte Cultur geimpft. Maus bleibt gesund.	steril.
III. Versuchsreihe (8 Experimente).			
3 ³) 1 Tag alte Cultur wird geimpft. Im Schwanzblut der lebenden Maus am 4. Tage viele Bacillen. Abends am 4. Tage todt an Milzbrand. Tod nach 4 Tagen.		Versuch ausgefallen wie bei I.	steril.
IV. Versuchsreihe (8 Experimente).			
4 ³) 2 Tage alte Cultur geimpft. Tod an Milzbrand nach 1½ Tag.	Abimpfung steril an 3 Gläschen 1 Monat beobachtet.	IV. Maus gesund geblieben.	steril.
V. Versuchsreihe (8 Experimente).			
5 ³) 4 Tage alte Cultur geimpft sehr reichlich. Milzbrandtod nach 3 Tagen.	wie vorher.	V. 4 Tage alte Cultur geimpft. Maus gesund geblieben.	do.

VI. Versuchsreihe (8 Experimente).

6 ²⁾ 4 Tage alte Cultur geimpft. Ge- schüttelt und Emul- sion hergestellt. 2 Tage lang sehr krank, kleine Augen, strup- pige Haare keine Fresslust, darauf er- holt sie sich und bleibt, 16 Tage beobachtet, gesund.	steril.	VI. Maus bleibt gesund.	do.
---	---------	----------------------------	-----

VII. Versuchsreihe (8 Experimente).

7 ¹⁾ 5 Tage alte Cultur geimpft. 1 Tag darauf krank, am 4. und 10. Tage keine Bacillen im Schwanzblut zu con- statiren, sie bleibt gesund.	5 Tage alte Cultur ge- impft, bleibt gesund. Von weiteren Sub- limat-Impfungen wird Abstand ge- nommen.	Verunreinigt 2 Gläschen.	
--	--	-----------------------------	--

VIII. Versuchsreihe.

8 ³⁾ 7 Tage alte Cultur geimpft. (15 Tage beobachtet) bleibt gesund.			
--	--	--	--

IX. Versuchsreihe.

7 Tage alte Cultur wird geimpft, sehr reichlich. Nach 1½ Tagen Tod unter den Erscheinungen des Wahnsinns. Die Maus schießt Kohold, springt wild umher, gräbt sich dann wieder in die Sägespäne etc. Im Blut des Herzens, der Leber, Milz etc. keine Bacillen zu finden. Weisse Blutkörperchen scheinen vermehrt. Der Tod ist also nicht als Milzbrand-, sondern als Jodoformtod anzusehen. Da die Wahnsinnserscheinungen mir bei der Maus neu waren, so wurde

als Controle der X. Versuch gemacht.

Eine Maus wird mit 2½—3 ctg Jodoform geimpft. Tod nach zwei Tagen unter denselben Erscheinungen des Wahnsinns wie vorher. In der Tasche liegt noch freies Jodoform. Der Tod unterscheidet sich sehr vom Milzbrandtode.

Controle. XI. Versuch.

Eine Maus wird mit ca. 1 dgg vergiftet. Tod nach 9 Stunden. In der Hauttasche Jodoform. Ich erwähne den Versuch deshalb, weil der Diener angab, dass die Maus sich auf Reize nur mit den Vorderpfoten fortzubewegen suchte, die Hinterextremitäten nachziehend. Es war also durch Jodoformintoxication eine Lähmung der Hinterextremitäten eingetreten.

XII. Versuchsreihe.

Virulenz.	Wachstum.
XII ²⁾ 9 Tage alte Jodoform-Cultur wird geimpft. Maus bleibt 6 Tage gesund. Am 7. Tage erfolgte der Tod in einer Lage über der Bauchfläche gekrümmt. Seröses Oedem der Bauchdecken und des Darms.	In 3 Gläschen wach- sen schnell verflüssi- gende Coccen, aber kein Bacillus.

XIII. Versuchsreihe.

XIII³⁾ 9 Tage alte Cultur wird geimpft, 20 Tage beobachtet; Maus blieb gesund.

XIV.

XIV²⁾ Da Maus aus XII gestorben war, so wurde aus demselben Originalgläschen eine 15 Tage alte Cultur geimpft. Protoplasmatische Degeneration in hohem Grade. Maus 18 Tage beobachtet bleibt gesund.

XV. Versuch, modificirt.

Es wird ein 5 g Gelatine enthaltendes Röhrchen verflüssigt und mit 50% Jodoform bestreut; gemischt und erstarren gelassen, so dass eine möglichst gleichmässige Vertheilung des Jodoforms erfolgte. Sodann wurde sehr reichlich mit Milzbrand geimpft. Nach 6 Tagen war die schon nach drei Tagen bemerkbare punktförmige Verflüssigung weit fortgeschritten. Im Präparat sieht man Fäden mit protoplasmatischer Degeneration und daneben noch gut aussehende. Von dieser 7 Tage alten Cultur wird eine Maus geimpft. Dieselbe bleibt nach 10tägiger Beobachtung gesund.

Zu gleicher Zeit wurden von dieser Anthrax-Gelatine 3 Platten angelegt. Es wuchsen wohl graue nicht verflüssigende Coccen, die uns oft die Culturen verunreinigten, aber kein Anthrax.

Ueberblicken wir diese Versuche, so kommen wir zu einem sehr bemerkenswerthen Resultat: Der Milzbrand mit Sublimat gemischt, hat seine für Mäuse tödtende Wirkung sofort eingebüsst und erlangt sie nicht wieder; der Milzbrand hingegen, welcher mit Jodoform gemischt war, hat vom 1. bis 5. Tage seine Virulenz für Mäuse behalten, allein es ist deutlich eine Abschwächung zu constatiren. Diese Abschwächung der Virulenz ist nach dem 5. Tage bis zur Unschädlichkeit für Mäuse gesunken. Zugleich sehen wir, dass trotz der Verflüssigung im Originalgläschen die Fortpflanzungsfähigkeit auf neue Gelatine aufgehört hat; und zwar wachsen schon zu einer Zeit keine Milzbrandbacillen in neuer Gelatine mehr, wo Mäuse noch von denselben (nicht mehr auf Gelatine fortpflanzungsfähigen) Milzbrandbacillen getödtet werden. Diese sonderbare Thatsache ist nicht neu, auch Koch¹⁾ hat bei seinen Versuchen über die Ab-

schwächung des Anthrax ganz dasselbe beobachtet. Er meint, dass noch lebensfähige Keime vorhanden gewesen sein müssen, und erklärt die Thatsache so, dass die Umsetzungsproducte der Bacillen diese selbst abtödteten. Wir glauben hier wohl annehmen zu müssen, dass das Jodoform die Bacillen abschwächt resp. abtödtet, und dass sie früher oder später in ein Stadium der Abtödtung gekommen sind, dass sie in dem vorzüglichsten Boden, den wir kennen, d. i. in dem Organismus der Maus, noch gedeihen, in dem weniger guten Nährboden der Gelatine sich nicht wieder zu neuem Wachsthum erheben können. —

Auch hier entsteht wie bei dem Wachsthum wieder die Frage, wodurch wirkt das Jodoform auf die Bacillen? Ist es vielleicht blos eine Wachstumsbehinderung, eine Abtödtung der Bacillen durch das trockene Jodoform, gerade so wie eine Abtödtung der Bacillen im trockenen Sandboden erfolgt? Mit anderen Worten: Sind die merkwürdigen Resultate nur durch die Trockenlegung durch Jodoform erfolgt, oder sind sie wirklich eine Wirkung des Jodoforms? Es wurden daher mit Sand Controlversuche gemacht. Die Bereitung der Sand-Anthrax- und Jodoform-Anthrax-Gelatine ist schon oben angegeben. Beide Male wurde eine 10 Tage alte Cultur, die die Gelatine fast ganz verflüssigt hatte, genommen, als rein und als virulent geprüft, sodann mit 40% Sand resp. Jodoform beschickt. Der Theil der nicht verflüssigten Gelatine ist deutlich erkennbar, daher auch das Fortschreiten der Verflüssigung. Die Impfungen, d. h. immer subcutane Applicationen, geschahen unter der oben angegebenen doppelten Controle der Reinheit und der Einverleibung von Anthrax.

Sand-Anthrax-Gelatine.

Virulenz. | Wachstum.

Jodoform-Anthrax-Gelatine.

Virulenz. | Wachstum.

I. Versuchsreihe (8 Experimente).

1 Tag alte Cultur geimpft. Tod an Milzbrand nach 1½ Tagen.	Wachstum von Bacillen, aber mit Coccen verunreinigt.	1 Tag alte Cultur geimpft sehr reichlich. Nächsten Tag keine Bacillen im Schwanzblut (siehe Bemerkung unten.) Tod nach neun Tagen. Kein Milzbrandtod.	Abimpfung absolut steril noch nach 1 Monat.
--	--	---	---

II. Versuchsreihe (8 Experimente).

2 Tage alte Cultur geimpft. Tod an Milzbrand nach 2 Tagen.	In allen 3 Gläschen Milzbrandwachstum.	2 Tage alte Cultur geimpft. Tod an Milzbrand nach 4 Tagen.	do. do.
--	--	--	------------

III. Versuchsreihe.

3 Tage alte Cultur geimpft. Tod nach 20 Stunden.	Milzbrandwachstum.	²⁾ 3 Tage alte Cultur geimpft, sehr reichlich und ziemlich viel Jodoform. Tod nach 24 St. nicht an Milzbrand.	Impfung steril.
--	--------------------	--	-----------------

IV. Versuchsreihe.

5 Tage alte Cultur geimpft. Tod nach 24 Stunden.	Milzbrandwachstum	5 Tage alte Cultur geimpft. Maus blieb gesund.	steril.
--	-------------------	--	---------

V. Versuchsreihe.

10 Tage alte Cultur geimpft. Die Bacillen zeigen starke Gliederung und Zerfallsproducte, daneben noch viele gute Bacillen. Tod an Milzbrand nach 2½ Tagen. Enorm viele Bacillen im Blut.	Wachstum.		
--	-----------	--	--

Wir müssen mit einigen Worten auf das 1. und 3. Experiment bei der Maus, die mit Jodoform-Anthrax geimpft ist, eingehen. Am 1. Tage nach der Impfung waren keine Bacillen im Schwanzblut zu constatiren, 8 Tage blieb die Maus am Leben. Beim Tode sieht sie aufgedunsen aus, Haare struppig in die Höhe ragend, Augen verschlossen und eitrig verklebt, Kopf und ganzer Körper enorm geschwollen. Von der in Agonie liegenden Maus wurden 2 Tropfen des lebenden Blutes aus dem Schwanz einer gesunden Maus eingeimpft. Mikroskopisch sind keine Bacillen zu finden. Die so geimpfte Maus blieb gesund noch nach 1 Monat, während die erstere Maus am Abend starb. Section: Die Schwellung des Körpers ist hervorgerufen durch ein enormes subcutanes, submuskuläres und intraabdominelles Oedem von trüber Flüssigkeit. Milz und Leber stark geschwollen. Im Blut, im Parenchym der Leber, Milz, Niere, kein einziger Bacill zu sehen. Es wird jetzt nach dem Tode von dem Blut und der Oedemflüssigkeit eine neue Maus geimpft. Dieselbe

¹⁾ Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, II. Band, 1884.

starb nach 7 Tagen unter den gleichen Erscheinungen. Es ist das, wie man sieht, eine andere Krankheit als Milzbrand. Darauf kommt es hier nicht an.

Was den 3. Versuch betrifft, so ist die Maus nach 24 Stunden gestorben; allein ich kann bei der grössten Sorgfalt diesen Tod nicht als Milzbrandtod bezeichnen. Die Maus lag 8 Stunden wie todt da und wurde auch als todt vom Diener bei Seite gestellt. Als sie zur Section angenagelt werden sollte, bewegte sie sich, und es zeigte sich offenbar, dass sie betäubt war. In der Hauttasche noch freies Jodoform. Künstliche Athemversuche stellten eine bessere Athmung her und nach $\frac{1}{4}$ Stunde ging die Maus wieder. Bei einem zu brüsk ausgeführten weiteren Athemversuch starb sie dann. Die Milz war nicht geschwollen, nicht geröthet, sondern eher blass, kein serös-sulziges Oedem. Im Blut der Leber, Milz, des Herzens kein einziger Bacill zu constatiren. Drei Platten vom Herzblut sind steril geblieben. Der Tod ist wohl durch Jodoformintoxication erfolgt.

Die Versuche zeigen also, dass Sand-Anthrax noch nach zehn Tagen dieselbe heftige Virulenz besitzt, wie gewöhnlicher Milzbrand, dass also das Jodoform als Pulver, indem es etwa die Bacillen trocken legen könnte, nicht eine Einwirkung ausübt. Wie dasselbe aber wirkt, bin ich ausser Stande zu sagen. Möglich ist es vielleicht, dass die Umsetzungsproducte der Bacillen mit dem Jodoform Verbindungen eingehen, dasselbe zerlegend, und dadurch antibacterielle Kraft erlangen.

Es wurde noch die Frage geprüft, ob etwa verschiedene Mengen des zugefügten Jodoforms einen verschiedenen Einfluss auf den Milzbrand ausübten. Die Versuche ergaben, dass es ganz gleichgültig für die Abschwächung sei, ob mehr oder weniger Jodoform hinzugesetzt ist. Es sind diese Versuche nicht ausführlich erwähnt, um den Leser nicht zu verwirren, sondern ein Theil der Versuche ist unter die erste grosse Versuchsgruppe eingefügt, und es ist dort durch die Exponenten ¹⁾ ²⁾ ³⁾ die Menge des Jodoforms angedeutet. Die Zahl 1 bedeutet, dass zu der im Trichter verflüssigten Gelatine ca. $\frac{1}{4}$ g Jodoform hinzugesetzt wurde, d. h. soviel, dass der Trichter ganz erfüllt und gemischt ist; bei 2 wurden zu einer fast ganz verflüssigten $3\frac{1}{2}$ g enthaltenden Anthrax-Gelatine 500 mg zugesetzt; bei 3 wurde eine ebenso alte und gleiche Milzbrand-Gelatine-Cultur mit 1 g Jodoform beschickt. In allen diesen Fällen wurde immer vor der Mischung die Virulenz an dem Tod einer Maus, das Wachstum an der Ueberimpfung festgestellt.

Weil die Abschwächung der Anthrax-Bacillen durch Jodoform ebenso interessant als wichtig erschien, wurde folgende, schon oben beim Wachstum erwähnte Versuchsreihe angestellt, welche dem Uebelstande der Verunreinigung auf einfache Weise auswich. Es wurden nämlich, wie oben näher beschrieben, die in Bouillon gezüchteten Milzbrandbacillen mit je 1 g Jodoform beschickt, ebenso wurde eine Reihe Controlgläser angestellt. Die Impfung wurde unter denselben doppelten Cautelen, wie vorher, ausgeführt.

Jodoform-Anthrax-Bouillon.

Virulenz.	Wachsthum in neuer Gelatine.
A) 1 Tag alte Cultur geimpft. Tod an Milzbrand nach 3 Tagen.	A) Alle 3 Gläser durch Coccen verunreinigt.
B) 2 Tage alte Cultur geimpft. Tod der Maus an Milzbrand nach 3 Tagen.	B) Wachsthum in einem Gläsern, indess sehr langsam und spärlich. Nach 11 Tagen wird davon eine Maus geimpft zur Prüfung der Virulenz; sie starb nach 2 Tagen. In den beiden andern Gläsern kein Wachsthum.
C) 3 Tage alte Cultur geimpft. Maus gestorben nach 4 Tagen.	C) In allen 3 Gläsern kein Wachsthum.
D) 4 Tage alte Cultur geimpft. Maus gestorben nach 2 Tagen.	D) In 2 Gläsern Sterilität, im dritten Gläsern nach 10 Tagen eine einzige Stecknadelkopfgrosse Colonie (ob Anthrax?) sichtbar.
E) 5 Tage alte Cultur geimpft. Milzbrandtod nach 3 Tagen.	E) In keinem Gläsern Wachsthum.
F) 6 Tage alte Cultur geimpft. Protoplasmatische Degeneration der Bacillen zu constatiren.	F) Sterilität in allen Gläsern.
Tod an Anthrax nach 1 Tag.	
G) 7 Tage alte Cultur geimpft. Protoplasmatische Degeneration. Tod an Anthrax, nach $1\frac{1}{2}$ Tag.	G) Kein Wachsthum in den Gläsern.
H) 8 Tage alte Cultur geimpft. Milzbrandtod nach 3 Tagen.	H) In keinem der Gläsern 1 Wachsthum.
I) 9 Tage alte Cultur geimpft. Tod nach 4 Tagen.	I) Sterilität.
J) 10 Tage alte Cultur geimpft. Milzbrandtod nach 2 Tagen.	

Diese Experimente, welche so wie die vorhergegangenen mit allen möglichen Cautelen angestellt sind, geben ein gänzlich anderes Resultat, als die Versuche mit der Jodoform-Anthrax-Gelatine. Wenn auch in 4 bis 5 Impfungen ein Hinausschieben des Todes um 1 bis 2 und 3 Tage nicht zu leugnen ist und damit also auch nicht eine gewisse Abschwächung der Virulenz, so ist doch die antibacterielle Wirkung des Jodoform auf den Milzbrand höchst gering. Wie lassen sich diese Differenzen erklären? Wir möchten dafür 3 Momente beschuldigen. Zunächst wurden die Bouillon-Gläschen 3×24 Stunden in den Brutapparat gestellt, und wenn auch der Thermostat auf 25° gestellt war, so stellt es doch fest, dass mitunter, besonders in der Nacht, eine viel höhere Temperatur im Brutraum statt hatte, deren Regulierung meist dem Diener überlassen wurde. Musste doch am Tage sehr oft die Temperatur regulirt werden. Nun entwickeln sich leicht bei einer Temperatur von 30° Sporen. Als nach dem 5. Tage die Virulenz noch nicht völlig vernichtet war, untersuchte ich jedes Gläsern auf Sporen, bevor ich impfte, und in der That fand ich zweimal solche; aber in den übrigen Malen konnte ich trotz genauer Untersuchung keine nachweisen. Trotzdem aber ist die Möglichkeit der Sporenbildung vorhanden gewesen. Ein zweites Moment liegt in der Bouillon selbst. Es wurden die Gläsern nur einmal umgeschüttelt und dann stehen gelassen. Die Bacillen steigen, weil sie viel leichter als das sich schnell zu Boden schlagende Jodoform sind, in die Höhe und lagern sich zwischen Jodoform und der Bouillon. Nun entwickeln sie sich weiter, allerdings nur nach oben in die Bouillon hinein. Hätten wir jeden Tag umgeschüttelt und die Cultur inniger mit dem Jodoform in Verbindung gebracht, so wäre vielleicht das Resultat anders ausgefallen. Bei der Gelatine kommt das Jodoform viel länger und inniger in Berührung mit den Bacillen, das Jodoform scheidet sich viel langsamer aus, oft bleibt mehrere Tage noch über der klaren Gelatine oben auf der Oberfläche ein Jodoformhäutchen, und dann wurde die Mischung öfter geschüttelt, weil sie öfter zur Impfung verwendet wurde. Es erhellt aus diesen Verhältnissen, dass das Jodoform jedenfalls keine gute Fernwirkung ausübt, sondern am besten local wirken müsse. Vielleicht ist es am richtigsten, diese Differenz in chemischen Verhältnissen zu suchen. Es ist möglich, dass das Jodoform durch die Bouillon garnicht chemisch alterirt wird, während das von der chemisch doch etwas differenten Gelatine geschieht.

Aber soviel geht auch aus diesen Versuchen hervor, dass die Fortpflanzungsfähigkeit auf neuer Gelatine abgeschwächt, gehemmt und nach kurzer Zeit völlig abgetödtet wird. Wäre dieser Satz nicht so offenbar aus den Impfungen mit dem Bouillon-Anthrax hervorgegangen, so würden wir überhaupt keine Jodoformwirkung auf die Milzbrandbacillen annehmen, wenn diese in Bouillon gezüchtet sind. Auch hier zeigte sich wie bei der Gelatine, dass, während der Milzbrand in der neuen Gelatine, aus der Bouillon genommen, nicht mehr wächst, doch die Mäuse getödtet wurden. Auch hier gilt obige Erklärung. —

Alle bisherigen Versuche sehen wir als solche ausserhalb des Thierkörpers angestellte an. Freilich ist mit den Bacillen immer etwas Jodoform mit in die Hauttasche gekommen, und gewiss entfaltet dieses hier für sich seine antibacterielle Wirkung; haben wir doch sogar den Tod zweier Mäuse als Jodoformtod erklären müssen. Allein die allmähliche Abschwächung der Virulenz, die protoplasmatische Degeneration, die Ueberpflanzungsergebnisse zeigen doch unzweifelhaft eine Wirkung ausserhalb des Organismus an. Dennoch aber wurde noch in einer Reihe von Versuchen geprüft:

Wie wirkt das Jodoform innerhalb des thierischen Organismus auf den Milzbrand?

Wirkt es local oder allgemein?

Wirkt das Jodoform local?

Eine bestimmte Menge Jodoform wird in eine Hauttasche gebracht und nach bestimmten Zeitintervallen Milzbrand, der vorher an einer Maus als virulent geprüft war. Es sollte zuerst mit genauen Centigrammen Jodoform experimentirt werden. Da die Abwägung so kleiner Gewichte bei dem schweren Jodoform schwierig war, so liessen wir uns mehrere Pulver à 1 dgr abwägen. Jedes Pulver wurde gleichmässig vertheilt und nach dem Augenmaass 1, 2, 3 Zehntel genommen. Wiewohl ja, wie wir oben gefunden, die Menge des Jodoform keinen Einfluss auf die Bacillen hat, so ist dieselbe für die kleinen Mäuse nicht gleichgültig. Aus mehreren diesbezüglichen Versuchen haben wir gefunden, dass eine weisse Maus im Durchschnitt 2 cgr. erträgt; allerdings sterben manche schon an viel kleineren Dosen. Dieses muss man bei dem Tode der Mäuse immer berücksichtigen: Es wirken auf die Gesundheit zwei arge Feinde ein: ein chemisches Gift und ein heftiges organisirtes, und gewiss werden dadurch viele Differenzen zu erklären sein. — Es wurden also immer c. 2 cgr. Jodoform in die Hauttasche gebracht. Sodann wurden die Versuche umgekehrt gemacht: in eine und dieselbe Haut-

tasche wurde zuerst Anthrax geimpft und dann nach bestimmten Zeitintervallen Jodoform. Milzbrand wurde immer in enorm grossen Quantitäten geimpft.

In eine und dieselbe Hauttasche einer weissen Maus werden 2 cgr. Jodoform gebracht und nachher sehr reichlich Anthrax und zwar:

nach Std.	Tod nach Tagen	Bemerkungen.	nach Std.	Tod nach Tagen	Bemerkungen.
1) 1/4	3 1/2	Viele Milzbrandbacillen im Blut.	1a) 1/4	2	Deutlicher Anthrax.
2) 1/2	4	Deutlicher Milzbrand.	2a) 1/2	1 1/2	Milzbrand.
3) 1	bleibt gesund	12 tägige Beobachtung.	3a) 1	4 1/2	Sehr wenig Bacillen im Blut, starkes Oedem.
4) 1 1/4	do.		4a) 1 1/4	3	Milzbrand.
5) 1 3/4	do.				
6) 2	3	siehe unten.			
(Controle zu 6)					
7) 2	bleibt gesund		7a) 2	2	Milzbrand.
8) 3	do.				

9) Einem grossen und starken grauen Kaninchen wird 3 degr. Jodoform in eine Hauttasche gebracht, nach 24 Stunden nochmals in dieselbe Tasche 1 degr. und nach 3 Std. darauf eine ungeheuer grosse Menge einer virulenten Anthraxkultur. Das Kaninchen blieb gesund.

Versuch 6, 7, 8 verdient noch einige Worte. Die Maus 6 starb nach 3 Tagen. In der Hauttasche ist aber keine Spur von Jodoform mehr enthalten; im Blut wenige Milzbrandbacillen. Im Leber-, Milz- und Herzblut kein Jod mit Stärkekupfer nachzuweisen. Es ist wohl anzunehmen, dass zu wenig Jodoform genommen wurde; als dieses aufgesogen war, konnten die Bacillen sich weiter vermehren. Bei 7 und 8 wurden daher grössere Mengen, dem Augenmaass zufolge 3 bis 5 cgr. genommen. Ferner wurde zu diesen Versuchen eine Milzbrandkultur von Agar benutzt, welche laut mikroskopischer Untersuchung deutliche Sporen enthielt.

Wir sehen also, dass das Jodoform im thierischen Organismus eine ganz bedeutende antibacterielle Kraft besitzt. Denn es giebt wohl kein heftigeres Gift für die Mäuse als den Milzbrand; allerdings ist die Wirkung des Jodoforms keine augenblickliche, sondern eine allmähliche, und daher ist Jodoform erst nach 1/2stündigem Aufenthalt im thierischen Organismus im Stande, die eingeimpften Milzbrandbacillen unschädlich zu machen. Hat dagegen der Milzbrand nur 1/4 Stunde Zeit, ungestört in der Maus sich zu vermehren, so kann kein Jodoform mehr den Milzbrandtod verhüten; selbstverständlich ist eine Verhütung des Todes nun so schwerer, je länger der Milzbrand im Körper ohne Jodoform gelassen wurde, aber es lässt sich auch hier nicht verkennen, dass der Tod kraft der antibacteriellen Jodoformwirkung ein wenig hinausgeschoben wird. Ich habe dieses Hinausschieben des Todes deshalb immer so scharf urgirt, weil dieses bei weniger für Milzbrand empfänglichen Thieren günstiger wirken könnte. Die Versuche lehren ferner das nicht unwichtige Factum kennen: Wenn die Milzbrandbacillen einmal in's Blut übergegangen sind, wozu, wie das obige Experiment zeigt, höchstens 1/4 Stunde nöthig ist, so ist keine locale Jodoformmenge mehr im Stande, die deletäre Vermehrung der Bacillen zu verhüten. Wenn wir aber dieses wissen, und ferner, dass das Jodoform erst nach 1/2 Stunde die Milzbrandbacillen im Körper zu tödten im Stande ist, vorher aber diese sich trotz der Anwesenheit des Jodoforms vermehren und in's Blut übergehen, so erwächst jedem praktischen Chirurgen die Pflicht, falls er das Jodoform auf eine frische Wunde streuen will, dieselbe vorher durch ein sofort wirkendes Antibacterium wie Sublimat von Pilzen, oder besser ausgedrückt von pathogenen Pilzen, frei zu machen. Man dürfte umsomehr nicht eine septische Wundfläche nur mit Jodoform bestreuen, weil sehr gut unter sonst günstigen Verhältnissen die einzige Zeit von dem Jodoform nicht alterirten Bakterien in's Blut übergehen können, und dann das Jodoform kaum mehr wirken wird. Freilich sind die Bakterien der Fäulnis und der Eiterung lange nicht so gefährlich wirkend, wie der Milzbrand, und darum sind die Verhältnisse doch ein wenig andere, d. h. für Jodoform günstiger liegende. Man wird aber jedenfalls doch verpflichtet sein, jede bacterielle Wunde vorher mit Sublimat zu behandeln. — Es dürfte auch in der That wenige Chirurgen geben, welche nicht schon diesen durch meine Untersuchungen gebotenen Forderungen seit langer Zeit gerecht geworden sind.

Es blieb nur noch übrig, zu prüfen,

ob das Jodoform auch allgemein wirkt.

Obwohl durch die vorherigen Versuche dies mit einigem Recht verneint werden konnte, wurden Mäusen je 2 entfernte Hauttaschen,

die nicht mit einander communicirten, angelegt. In die eine kommt 3 cgr. Jodoform, in die andere reichlich Milzbrand. Die Mäuse starben alle an Milzbrand. Allein das kann uns nicht Wunder nehmen, da ja einerseits schon 1/4 Stunde nach der Milzbrandimpfung Bacillen in's Blut übergegangen sind, andererseits das Jodoform erst nach 1/2 Stunde die Bacillen zu tödten beginnt, mithin die Bacillen mindestens 1/4 Stunde Zeit hatten, sich zu vermehren und in's Blut überzugehen. Es wurden daher diese Versuche variirt dergestalt, dass das Jodoform 1—3 Std. vorher eingeimpft wurde, so dass es sicher eine Zersetzung und eine antibacterielle Wirkung entfalten könne, und dann erst wurde in eine zweite Hauttasche reichlich Anthrax geimpft. Die Mäuse starben alle in 1 bis 3 Tagen an Milzbrand. Es wurde schliesslich Mäusen eine starke Jodoformintoxication beigebracht und dann mit Anthrax geimpft, auch dann starben sie. Wir können also sicher behaupten, dass die antibacterielle Wirkung des Jodoforms nur eine locale und keine allgemeine ist. —

Für den, welcher die Immunitätsversuche von Koch kennt, lag der Gedanke, ob etwa die von Jodoform-Anthrax verschont gebliebenen Mäuse für eine zweite Impfung mit virulentem Milzbrand immun seien, sehr nahe. Man brauchte bloss sämtliche gesund gebliebenen Mäuse mit Milzbrand zu impfen. Ich habe das bei einigen gethan und gebe die folgende Tabelle: Auch hier wurde mit allen Cautelen die subcutane Application angewandt. Bei Maus 2 wurden Sporen geimpft, bei den anderen Bacillen, bei 4 frisches Milzbrandblut.

Tabelle.

1) 7 Tage gesund gebliebene Maus stirbt nach 4 Tagen an Anthrax.	
2) 10 " " " " " " 2 " " " "	
3) 14 " " " " " " 4 " " " "	siehe Bemerkung unten.
4) 15 " " " " " " 2 " " " "	an Anthrax.
5) 17 " " " " " " 3 " " " "	" " "
6) 20 " " " " " " 2 " " " "	" " "
7) 21 " " " " " " 4 " " " "	Anthrax aber sehr wenig Bacillen im Blut, Organe fast nicht geschwollen.

In dem 3. Versuche starb die Maus nach 4 Tagen. Es fanden sich aber im Herzblut, in der Leber, Milz, Niere, obwohl viele Präparate hergestellt wurden, keine Bacillen. Aber auch wenn die Maus an Milzbrand gestorben wäre, was ich nicht annehmen kann, so ist doch das Eintreten des Todes nach 4 Tagen bemerkenswerth. Auch der 1. und 7. Versuch, in denen die Mäuse an Milzbrand gestorben sind, ist ebenso interessant. Ich muss hier wieder darauf zurück kommen, dass weniger empfängliche Thiere, als Mäuse, vielleicht ein günstigeres Resultat liefern werden. Bekanntlich gelang es auch Koch bei seinen Immunitätsversuchen nicht, die Mäuse durch vorher eingeimpften Milzbrand, welcher durch eine Temperatur von 42,6 C abgeschwächt war, gegen eine frische Infection mit virulentem Milzbrand immun zu machen, dagegen gelang dieses bei einer Anzahl von Hammeln etc. Ich hielt es für geboten, einfach diese Resultate der Immunitätsversuche mit meinen Mäusen anzuführen, weil vielleicht ein Anderer, der mehr Zeit und Gelegenheit hat, als ich jetzt, die Versuche bei anderen Thieren weiter fortführt. Jedenfalls muss man zugeben, dass bei manchen Mäusen ein Effect des vorher eingeimpften Anthrax-Jodoform für eine spätere Infection unverkennbar ist.

Es dürfte sich empfehlen, am Schluss dieser Arbeit die erlangten Resultate der Hauptsache nach zusammenzustellen. Dieselben würden etwa folgende sein:

1. Es giebt eine Verflüssigung der Gelatine durch Bacterien ohne Wachsthum der letzteren. Die Verflüssigung erfolgt wahrscheinlich durch chemische Verbindungen, deren eine Componente ein Umsatzproduct der Bacillen sein muss.
2. Die Einwirkung des Jodoforms auf die Milzbrandbacillen zeigt sich:
 - a) physiologisch in der Hemmung des Wachstums und dem Anfhören der Fortpflanzungsfähigkeit und endlich in der Abschwächung der Virulenz, welche bis zur Unschädlichkeit für Mäuse geht.
 - b) morphologisch in der sog. „protoplasmatischen Degeneration“ der Bacillen.
3. Die Einwirkung des Jodoforms auf die Bacillen ist keine mechanische, sondern eine chemische.
4. Innerhalb des thierischen Organismus entfaltet das Jodoform eine energische antibacterielle Wirkung. Dieselbe erfolgt indess nicht sofort nach der Application, sondern erst allmählich und nach einer gewissen Zeit.
5. Die Einwirkung des Jodoforms auf die Bacillen innerhalb des Körpers ist nur eine locale, nicht eine allgemeine.

Am Schluss dieser Arbeit habe ich noch die Pflicht, Herrn Dr. Weigert für seine mir fortgesetzt bewiesene Liebenswürdigkeit aufrichtig auch hier zu danken. Er hat mir nicht nur sein Privatlaboratorium, sondern auch sämtliches todte und lebendige Material zur Verfügung gestellt und oft bei den Untersuchungen mit Rath und That geholfen. Ohne seine Mitwirkung und Hilfe hätte ich niemals die zahlreichen Versuche anstellen können. —