[Aus dem Königl. bakteriolog. Institute Camara Pestana zu Lissabon.]

Ueber die Meningitis cerebrospinalis epidemica und ihren specifischen Erreger.

Von

Dr. Annibal Bettencourt,
Director des Instituts.

und

Dr. Carlos França,
Mitglied des Instituts.

(Hierzu Taf. VII–IX.)

Einleitung.

Die Meningitis cerebrospinalis epidemica erschien zum ersten Male in Portugal Ende 1860, wo sie sich mit einem Falle in Castello Branco manifestirte. Am 1. Januar 1861 verzeichnet man einen anderen Fall in derselben Stadt, dem bald Ende des Monats ein weiterer folgte. Dann tritt weiter eine Serie von Erkrankungen auf, nämlich von 8 Fällen bei dem in jener Stadt garnisonirenden 8. Cavallerieregimente.

Zu gleicher Zeit erschien die Epidemie zu Monforte und Alcains, von Castello Branco 20 bzw. 8^{km} weit entfernt und breitete sich von dort nach Idanha a Nova (25^{km}), Villa Velha de Rodam (25^{km}) und Penamacôr (25^{km}) aus. Die Epidemie hielt im District Castello Branco bis Ende Mai an, zu welcher Zeit sie als erloschen erachtet wurde. Bei der Garnison hatte sie selbst etwas früher aufgehört (letzter Fall am 15. März).

Ausserhalb des Districtes indessen wurden einige isolirte Fälle beobachtet, 2 in Evora (etwa 140^{km} entfernt), im 1. Vierteljahr, bei 2 Soldaten des 5. Cavallerieregimentes, einer in Guarda (80^{km}), ein anderer in Oporto (mehr als 170^{km} weit). Letztere beiden Erkrankungen traten bei Soldaten auf, die nicht im District Castello Branco gewesen waren, und zwar im 2. Vierteljahr, zu einer Zeit, da in jenem Bezirk die Epidemie schon erloschen war.

Im Jahre 1862, ebenfalls im Februar, erscheint die Krankheit wieder in Castello Branco und Evora mit 6 Fällen unter der Garnisonbevölkerung, und am Ende des Jahres taucht sie auf in Estremoz, 40^{km} von Evora entfernt, und in Lissabon, ebenfalls mit einer kleinen Anzahl von Erkrankungen unter der Garnison.

Im Jahre 1863 treffen wir nur zwei Fälle in Evora an, beide im 1. Trimester, und endlich 1864 zwei isolirte Fälle in Lamego, weit entfernt vom ersten Herde der Epidemie, einen zu Beginn, einen am Ende des Jahres (1, 10).

Diese Epidemie dürfte eine Theil-Erscheinung jener Fluthwelle gewesen sein, die beginnend in Vesoul und in Dorsten (Westphalen), sich über Deutschland, Frankreich, Süditalien, Spanien, Grossbritannien, Holland, Dänemark, und endlich über Russland, Oesterreich-Ungarn, die Balkanstaaten und von da über die Türkei und Asien — Syrien — und Persien — ausdehnte (Jäger).

Von 1864 ab aber zeigte sich in Portugal kein neuer Fall von Meningitis cerebrospinalis epidemica, bis im März 1900, also nach 40 Jahren, Cagigal (7, 8) von Neuem die Krankheit klinisch feststellte, bei einer Erkrankung, die seit Februar desselben Jahres epidemisch in Quintanilha grassirte, einem kleinen Orte von ca. 400 Einwohnern, im Districte von Bragança und von letzterer Stadt etwa 18^{km} entfernt.

Mitte Januar 1901 erscheint die Seuche in Moimenta da Beira, District Vizeu, und in letzterer Stadt treffen wir im März drei Fälle bei einem Regimente. Fast gleichzeitig tritt die Krankheit auf in Freixedas, Ceia, Mêda, Celorico da Beira, Fornos de Algodres und Gouvêa (District Guarda). In Bragança erscheinen die ersten Fälle im Februar, und im 1. Vierteljahr dehnt sich die Krankheit nach den Bezirken von Villa Real, Castello Branco, Porto, Portalegre und Lissabon aus.

Als wir im Institut Kunde davon erhielten, dass sich unter den Patienten des Hofraths Prof. Ferraz de Macedo ein Fall von Meningitis epidemica befinde, schritten wir am 11. März zur bakteriologischen Untersuchung des durch Lumbalpunktion erhaltenen Liquor cerebrospinalis, und bestätigten so auf sicherer Basis die Diagnose der Erkrankung durch Nachweisung des *Micrococcus intracellularis meningitis*.

Die Epidemie verbreitete sich fast über das ganze Land, wobei zahlreiche Fälle in Oporto und in Lissabon auftraten. Von dem Resultate der bakteriologischen Untersuchung der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit oder der meningitischen Exsudate, die unserem Institute zugesandt oder von uns selbst entnommen wurden, gaben wir schon gemeinschaftlich mit Moraes Sarmiento und Gomes de Rezende (5) einen Bericht heraus

in welchem wir kurz die hauptsächlichsten charakteristischen Eigenschaften des Microbiums beschrieben. Unter den zu jener Zeit untersuchten 84 Fällen haben wir 50 Mal den Weichselbaum'schen Micrococcus angetroffen.

In Oporto wurden die ersten Fälle der Epidemie im März 1901 von Ramos Pereira (21) festgestellt, und die von Souza jun. und A. Rego (24) angestellten bakteriologischen Forschungen führten zur Isolirung des *Diplococcus intracellularis*. Der Liebesswürdigkeit letzterer Bakteriologen verdanken wir die Uebersendung einer Cultur, aus deren Vergleich mit den von uns isolirten Mikroben wir den absolut identischen Charakter beider recognoscirten.

Lepierre in Coimbra, welcher von 1901 bis 1902 25 Fälle von Meningitis untersuchte, fand 15 Mal den Meningococcus Weichselbaum, 2 Mal Pneumokokken und 1 Mal Streptokokken, in sieben Fällen war das Resultat negativ oder zweifelhaft. Der Autor theilt mit, der isolirte Meningococcus habe alle die von Weichselbaum für seinen Mikroorganismus angegebenen Eigenschaften aufgewiesen und niemals sei er auf die nach Gram färbbare Varietät Heubner-Jäger gestossen. Trotz dieser Versicherung bildet das Microbium nach seiner Beschreibung Ketten von 10 bis 12 Gliedern nach 7 oder 8 Uebertragungen, ja er bildet Ketten von mehr als 100 Gliedern in Glycerin-Ascitesbouillon, Ketten, welche im Sedimente der Culturen vorherrschen. Dieses Resultat erhält man nach einigen von 15 zu 15 oder mehr Tagen angestellten Uebertragungen. Der Coccus verhielte sich zum Theil resistent gegen Gram-Nicollé und entfärbte sich nach Claudius in directen Präparaten, während seine Affinität für Färbung nach Gram und Claudius zunähme, indessen man mit successiven Culturen fortfahre; er sei fähig, sich unter Luftabschluss zu entwickeln und pathogen für Kaninchen, intravenös wie subcutan, wenn man grosse Dosen (von 10 bis 30 ^{ccm}) einer Ascitesbouilloncultur anwende, die 10 bis 30 Tage im Brütapparat bei 37° C. gewachsen sei. Im Beginn stürben die Thiere an Culturen der vierten oder fünften Generation in einem von 2 Stunden bis 2 oder 3 Wochen variirenden Zeitraum, aber nach verschiedenen Generationen der von 15 zu 15 oder mehr Tagen auf Ascitesbouillon übertragenen Mikroben seien diese letal unter Allgemein-infection in Blut und Organen.

Wie man sieht, ist dies der vollständigste Gegensatz zu der Charakteristik, die Weichselbaum für seinen *Diplococcus* angab und die dann von verschiedenen Beobachtern bestätigt ward. Bei unseren zahlreichen Untersuchungen fanden wir nie dergleichen, wie wir weiter unten sehen werden. Aber wir können sogar hinzufügen, dass zwei Culturen, die Herr Lepierre uns gütigst übersandte, Stamm L und Stamm d', von

ihm in Coimbra isolirt, absolut nicht der Beschreibung entsprechen, die der Autor vom Weichselbaum'schen *Diplococcus* gegeben, sondern ganz identische Charaktere besitzen mit dem *Microbium*, das wir hier in Lissabon isolirten und das seinerseits die Eigenschaften des *Micrococcus intracellularis meningitis* Weichselbaum selbst aufweist, wie dieser Autor und besonders später seine Assistenten Albrecht und Ghon ihn beschreiben.

Die Epidemie, die im Norden des Landes begonnen hatte, erreichte auch den südlichen Theil, Algarve, wo sie Gegenstand einer interessanten Studie von Judice Cabral und Côte-Real war (20). Die ersten Fälle erscheinen in Portimão im December 1900, dann im Januar der erste Fall in Lagos bei der Tochter eines Fuhrmannes, der oft nach Portimão kam, im März ein Fall in Monchique bei einer Wäscherin, die die Wäsche einer Familie von Portimão besorgte, und verschiedene Erkrankungen in Lagos, wo die Krankheit weiter um sich griff. Die Autoren beobachteten 48 Fälle (20 Männer, 28 Frauen), von denen 41 ein Alter zwischen 2 und 25 Jahren hatten. Die grösste Krankheitsziffer weist der Monat März auf, von da begann die Krankheit abzunehmen. Die Mortalität, etwas stärker im Beginn der Epidemie, betrug 39.5 Procent bis zum Datum der Veröffentlichung jener Arbeit (47 Fälle mit 17 tödtlichen). Der grösste Theil der Befallenen gehörte den ärmsten Bevölkerungsklassen an; es waren von Beruf Fischer, Arbeiterinnen der Fischconservenfabriken oder deren Kinder, Feldarbeiter stellten ein Contingent von 5 Fällen. In den schmutzigsten Strassen und Vierteln jener verschiedenen Orte herrschte die Epidemie am stärksten.

Wir besitzen nicht Unterlagen genug, die uns gestatteten, einen kurzen Ueberblick der Epidemiologie unserer Krankheit in Portugal zu geben, in Anbetracht dessen, dass die dazu nöthigen Daten nur bei der Hygiene-inspection existiren, wo sie sicher in erspriesslicher Weise verwerthet werden dürften. Was wir speciell in unserer Arbeit beschreiben wollen, ist das, was wir über die Aetiologie der Krankheit feststellen konnten, indem wir das Studium der morphologischen und culturellen Eigenschaften ihres specifischen Erregers aufnahmen, Angesichts der Thatsache, dass wir Gelegenheit hatten, vom Beginn der Epidemie an eine grosse Collection von Stämmen zu beschaffen, die wir übrigens erst in den letzten Monaten, vermehrt durch Culturen aus den fortlaufenden Erkrankungen, Revue passiren lassen konnten.

Jedoch, und gerade weil die Bedeutung des Erregers der Meningitis noch mehr sich hervorhebt durch die Kenntniss der Art, wie sie sich als Epidemie manifestirte, müssen wir einige Thatsachen anführen, die wir speciell auf unserer Isolirstation festgestellt haben, was natürlich nicht hindern mag, dass dieser Theil unserer Arbeit lückenhaft sei.

Nach mündlicher Mittheilung Dr. Silva Carvalho's, welche der Hygieneinspection zugetheilt ist, mag die Totalitätsziffer der Fälle von Meningitis cerebrospinalis epidemica, die nach einer bis jetzt nicht verbesserten Statistik bis heute in Portugal vorgekommen sind, sich auf 4000 belaufen. Nach unserem Dafürhalten dürfte diese Ziffer nothwendiger Weise einzuschränken sein, da sie zweifellos Fälle enthält, die nicht unter jene Krankheit fallen. Unsere Auffassung basirt auf der Thatsache, dass auf der unter unserer Controle stehenden Isolirstation vom Februar 1902 bis März 1903 155 Kranke Aufnahme fanden, von welchen nachgewiesenermaassen 44 nicht Meningitis epidemica hatten. Nach dieser kleinen Statistik würde bei Mangel an bakteriologischer Untersuchung, fortgesetzter Beobachtung der Kranken, Autopsieen u. s. w. diagnostische Irrthümer in 30 Proc. bestanden haben. Der grösste Theil dieser nicht bestätigten Fälle fällt unter die Rubrik tuberculöser Affectionen mit meningitischer Bethheiligung. Vorausgesetzt, dass ein ähnlicher Mangel der allgemeinen Statistik anhafte, befinden wir uns doch Angesichts einer Epidemie, die im Zeitraume von ungefähr 3 Jahren nahezu 3000 Personen befiel und die noch heute (Juni 1903) in sporadischen Fällen auftritt.

Ein wissenswerther Punkt wäre jedenfalls, zu sehen, ob wirklich den Fällen von Quintanilha, welche die Vorläufer des Epidemieausbruches waren, nicht einige sporadische Fälle vorausgegangen waren. Einige unserer Hygieneärzte theilen diese Meinung, welche eine Stütze zu finden scheint in den Beobachtungen von Dias d'Almeida, welcher bei Kindern zarten Alters im December 1896 und September 1897 drei Fälle von Meningitis cerebrospinalis beobachtete, mit brüskem Beginn, Cephalalgie, Nackenstarre, Vomitus, Herpes labialis (in einem Falle), Sehstörungen (in einem Falle Iridochorioiditis), alles Symptome von grösster Häufigkeit bei Meningitis epidemica.

Betrachten wir die Fälle, welche auf der Isolirstation des Hospitals S. José aufgenommen wurden und die 112 des Königin Amalienspitals, welch' letztere von Mitte Februar bakteriologisch nachgewiesen wurden, so können wir folgende graphische Darstellung geben, die darthut, dass die Epidemie mit Eintritt der wärmeren Jahreszeit Tendenz zur Abnahme zeigt, was mit den bei anderen Epidemien verzeichneten Thatsachen im Einklang steht (Fig. 1).

Die Meningitis cerebrospinalis epidemica ist vorwiegend eine Erkrankung der Kindheit und der Jugendjahre, wie man z. B. beobachten konnte in Schweden 1855 bis 1860, in Bromberg 1864, bei den Epidemien von Thüringen, Danzig und Köln 1885 bis 1892 (Jäger).

Von den 310 in Lissabon isolirten Fällen waren die meisten Kinder von 5 bis zu 15 Jahren, wie folgendes Schema zeigt (Fig. 2).

Fig. 1.

Man muss beachten, dass zu dieser Epidemie das Militär nur eine unbedeutende Anzahl von Fällen stellte.

Fig. 2.

Den Procentsatz der Mortalität in Bezug auf sämtliche Fälle der Epidemie kennen wir nicht. Bei den 112 Fällen unserer Beobachtung im Königin Amalienhospital betrug sie 49.1 Procent. Einige der aufgenommenen Kranken starben innerhalb der ersten 24 Stunden nach ihrer Aufnahme.

Das Auftreten einer so ausgebreiteten Epidemie bot uns also Gelegenheit, die über die Aetiologie der Meningitis cerebrospinalis epidemica angestellten Forschungen zu wiederholen.

In der That ward diese Krankheit, welche als gut definirter Krankheitsbegriff seit Beginn des 19. Jahrhunderts bekannt, deren Aetiologie aber bis zur Herankunft der bakteriologischen Doctrinen unbekannt war, mit der Erweiterung unserer Kenntniss von der parasitären Natur der Infektionskrankheiten, Gegenstand verschiedener Forschungen, die ihre Ursache aufzuklären strebten.

Besonders der Pneumococcus Fränkel wurde als Krankheitserreger angesprochen, aber mit der Entdeckung des Micrococcus intracellularis meningitis durch Weichselbaum 1887 betrat man eine neue Bahn, und je mehr der Diplococcus Pneumoniae seine Wichtigkeit als ätiologischer Factor verlor, verschaffte sich wissenschaftlich die Erkenntniss Geltung, dass die eigenartige unter dem Namen epidemische Genickstarre bekannte Krankheit von einem eigenartigen Mikroorganismus — dem Weichselbaum'schen — bedingt sei.¹

Offenbar können andere Bakterien (Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken u. s. w.) sich in Hirn- und Rückenmarkshäuten localisiren und eine, selbst primäre Meningitis cerebrospinalis verursachen, wie sie auch alle, z. B. gelegentlich in der Pleura, Pleuritis hervorrufen können. Aber das Studium der letzten Epidemien hat mehr und mehr den Nachweis geliefert von der vorherrschenden ätiologischen Rolle des Weichselbaum'schen Diplococcus bei der epidemischen Meningitis.

So fanden Councilman, Mallory und Wright, die von den 111 Fällen der Bostoner Epidemie 55 bakteriologisch untersuchten, 38 Mal den Micrococcus intracellularis. Im Jahre 1898 findet ihn E. Faber in Kopenhagen gleichfalls 27 Mal in 31 Fällen; Albrecht und Ghon erzielten bei 34 Beobachtungen von März 1896 bis October 1902 26 Mal Reinculturen und geben eine prächtige und klare Beschreibung des Mikrobiums.

Gradwohl fand ihn in 34 Fällen der Epidemie zu S. Louis (United States) 33 Mal und nur 1 Mal den Diplococcus Fränkel.

¹ Siehe die Abhandlung Weichselbaum's in Kollé-Wassermann's *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*: „Pneumokokken“. Jena 1903. Bd. III.

Die Epidemie in Portugal, die wohl die ausgebreitetste von allen ist und auch wohl die grösste Anzahl bakteriologischer Untersuchungen aufweist, liefert zum Studium der Aetiologie der Mening. cerebr. spin. epidem. und besonders zur Charakterisirung ihres specifischen Erregers, der heute noch Gegenstand auseinander weichender Beschreibungen und lebhafter Polemik ist, einen Beitrag, dessen Publicirung uns nützlich erscheint.

Bevor wir aber zur Beschreibung unserer Ergebnisse schreiten, dürfte es am Platze sein, eine allgemeine Idee zu geben sowohl von der klinischen Gestaltung der hiesigen Epidemie als auch der pathologisch-anatomischen und histologischen Läsionen bei derselben, unter Zuhülfenahme der vom Collegen Carlos França publicirten Arbeit, in welcher klinischer und therapeutischer Theil u. s. w. ausführlicher dargestellt sind.

Klinisches und pathologisch-anatomisches Krankheitsbild.

Bei der Epidemie, die wir studirten, war der Beginn der Erkrankung fast immer ein ganz acuter. Gewöhnlich wurden die Kranken plötzlich befallen, wobei die Krankheit mit intensiven Kopfschmerzen und gewöhnlich galligem Erbrechen begann. In einigen Fällen beobachteten wir als Initialerscheinungen mehr oder weniger heftige Schmerzen in den unteren Extremitäten, bei Kindern nicht selten Convulsionen. Von den Hauterscheinungen war die häufigste bei der Lissaboner Epidemie Herpes, den wir in 42.7 Proc. der Fälle antrafen, gewöhnlich zwischen drittem und siebentem Krankheitstag, ausnahmsweise später (in einem Falle am vierzehnten Tage), mit Prädilectionssitz in der Labialcommissur und Umgebung des Naseneinganges. Die Eruption tritt fast immer in Form kleiner isolirter, auf geröthetem Grunde sitzender Bläschen auf. Bisweilen confluirend dieselben zu breiten Zonen, in einem Falle war das ganze Gesicht, mit Ausnahme des Kinns, befallen, in einem anderen trat der Ausschlag am Kinn auf, um sich bis zur Oberzungenbeingegegend zu erstrecken.

Im Gegensatze zu anderen symptomatischen Herpeserkrankungen, die sich an den Schleimhautmündungen localisiren, kann die meningitische überall im Gesicht wie an Stamm und Gliedern sich finden.

Wir beobachteten 7 Mal Herpes submentalis, 2 Mal Herpes retroauricularis, 4 Mal erschien die Erkrankung am Nacken, 2 Mal in der Trochantergegend und endlich 2 Mal in der Glutäalgegend, 1 Mal am Rücken und 1 Mal am Knie.

Aus unserer Beobachtung können wir keine Beziehung ableiten zwischen Schwere der Erkrankung einerseits und Existenz, Intensität und Zeitpunkt

des Erscheinens des Herpes andererseits und müssen bemerken, dass die letzten Kranken, die auf unserer Isolirstation aufgenommen wurden, überhaupt keine herpetische Affection aufwiesen.

Mit einer Aussaat des Bläscheninhaltes auf Ascitesagar, die wir verschiedene Male versuchten, erhielten wir nie Entwicklung von Culturen; nur bei vereitertem Bläscheninhalte finden sich gewöhnliche Eitermikrobien.

Ausser Herpes beobachtet man bei der Meningitis cerebrospinalis Erythema, das — meist masern- oder urticariaähnlich — über den ganzen Körper verbreitet sein kann, von kurzer Dauer ist und im Verlaufe der Meningitis wiederholt erscheinen kann.

In schweren Fällen von Meningit. purul. und relativ häufig zeigten sich Petechien, gewöhnlich im Gesicht und auf den Gliedern. Im Allgemeinen erscheinen sie zuerst in den Achselhöhlen und, in der Mehrzahl der Fälle, in den ersten 24 Stunden nach der Invasion. Manchmal auch treffen wir wirkliche Ekchymosen von einigen Centimetern Durchmesser, einmal sahen wir ausser generalisirten Petechien hämorrhagische Phlyktänen an den Händen und unteren Extremitäten, wovon einzelne bis zu 3^{cm} Durchmesser aufwiesen.

Psychische Störungen wurden mit grosser Häufigkeit beobachtet, Delirium tritt fast regelmässig auf (52.4 Proc), und zwar sogleich in den ersten Krankheitstagen, um im Allgemeinen einige Zeit darnach zu verschwinden, gewöhnlich in Form eines ruhigen Delirium cum loquacitate.

Diese psychischen Störungen sind verknüpft mit der Rindenlocalisation des meningitischen Processes. Gehörs- und Gesichtshallucinationen beobachtet man ebenfalls mit grosser Beständigkeit bei Mening. cerebrospin., auf Delirium und Hallucinationen folgt nach einigen Tagen ein ausgesprochener Torpor.

Ein Kranker unserer Abtheilung behielt lange Zeit eine intensive Amnesie, ein anderer eine heftige Geschmacksverirrung. Es war ein 8jähriges Kind, das in der Convalescenz Concremente ass, diese Per-versio palataris aber dann verlor und nach 2 Monaten keine Spuren mehr davon aufwies. Die Störungen der Motalität waren verschiedenartig, theils frühzeitige, theils verzögerte. So beobachtete man in einer ganzen Anzahl der Fälle Convulsionen, die besonders bei Kindern zarten Alters häufig das erste Symptom der meningitischen Erkrankung darstellen.

Die localisirten Convulsionen treten erst während der Entwicklung und am Schlusse der Krankheit auf. Wie es bei der epidemischen Meningitis häufig eine Rindenlocalisation giebt, so treten auch in gewissen Fällen Attaquen von Jackson'scher Epilepsie auf, gewöhnlich einige Stunden vor dem Tode, wobei die Autopsie die Existenz eines eiterigen Exsudates in der psychomotorischen Region nachweisen lässt.

Contracturen waren eines der wichtigsten und andauerndsten Zeichen der Meningit. cerebrosp.

Die Nackenstarre, die wir fast in der Totalität unseres Materials antrafen, war bisweilen so stark, dass das Occiput sich dem Rücken anlegte. In den Fällen, wo die Kopfstreckung sehr intensiv war, führte sie leicht erklärlich zu Dysphagie und Dyspnoë (laryngostenotische Respiration, croupöser Husten u. s. w.).

Gewöhnlich vollzieht sich die Kopfextension in der Mittellinie, einige Male jedoch sahen wir sie begleitet von seitlichen Abweichungen, sie ist spontan schmerzhaft und die leiseste Bewegung löst heftige Schmerzen aus.

Bei vielen Kranken existirte Opisthotonus, bisweilen so stark, dass die Lumbalpunktion fast unmöglich war. Die erwähnten Contracturen der Nacken- und Vertebraalmuskeln erscheinen gewöhnlich am zweiten oder dritten Krankheitstag und sind sehr verschieden an Dauer.

Der Häufigkeit des Auftretens nach haben wir dann den Trismus zu erwähnen, den wir hauptsächlich bei Kindern zarten Alters beobachteten.

Endlich und als Seltenheit müssen wir die Contracturen der oberen, wie unteren Extremitäten anführen, häufiger an den letzteren als Spätererscheinung auftretend. Dagegen sahen wir, selbst bei Kindern von wenigen Monaten, niemals eine Erscheinung, die in den classischen Werken angeführt ist, nämlich eine Erschlaffung der Nackenmuskeln, die eine Beweglichkeit des Kopfes in allen Richtungen ohne den geringsten Widerstand ermöglichte.

Unter den Symptomen der Meningit. cer. epid. verdient das Kernig'sche Zeichen speciell Erwähnung wegen seiner Constanz; unter den 112 Kranken des Königin Amalienhospitals constatirten wir dieses Zeichen 101 Mal, also in 90 Proc. Bei der Prüfung des Kernig'schen Symptoms stiessen wir häufig auf die Existenz zweier Schmerzpunkte, die deutlich localisirt waren, einer am Knie (Regio poplitea), der andere in der Lumbosacralgegend.

Bei zwei Kranken, die das Kernig'sche Symptom nicht aufwiesen, löste die diesbezügliche Prüfung Schmerzen an den zwei bezeichneten Punkten aus.

Einige Beobachter fanden Kernig's Symptom unilateral, was wir aus zwei Fällen bestätigen können, niemals aber sahen wir die gleichzeitige Contraction der Armmuskeln bei der Prüfung des Zeichens. Was das Datum seines Auftretens anlangt, so erschien es gewöhnlich während der ersten drei Krankheitstage, ausnahmsweise in einem träge verlaufenden Falle am 15. Tage. Ueber den Zeitpunkt seines Verschwindens lässt sich nichts sagen, ausser dass es manchmal Monate lang anhält, während die übrigen Symptome der Meningitis schon verschwunden sind.

In einigen Fällen verschwindet das Zeichen schon nach einigen Tagen, um gelegentlich einer Exacerbation der Erkrankung wieder zu erscheinen. Man trifft es zusammen mit normalem, abgeschwächtem oder aufgehobenem Kniereflexe, wobei es uns nicht scheinen will, als ob eine Wechselbeziehung zwischen Kernig'schem Symptom und Erb-Westphal'schem Reflexe statthabe.

Lähmungen finden sich am häufigsten im Bereich der Gehirnnerven, manchmal auch der Rückenmarksnerven. Beide sind im Allgemeinen andauernd, besonders aber die ersteren.

In vier Fällen bestand Facialislähmung, in zweien Hemiplegie, in zweien Stimmbandlähmung, in einem Paralyse der oberen linken Extremität, in einem solche des Gaumensegels.

Die Störungen der Sensibilität waren seltener als die der Motilität. Verschiedene Male beobachteten wir Hyperästhesie, in einigen Fällen so stark, dass die Kranken kaum das Gewicht der Decke ertrugen; sie tritt im Beginn der Erkrankung auf und währt einige Tage.

Anästhesie trifft man nur in sehr seltenen Fällen an, und zwar in denen, in welchen die Krankheit mit grosser Intensität auftritt; sie erscheint ebenfalls im Anfang der Erkrankung, um nach einigen Tagen zu verschwinden. Niemals sahen wir Anästhesie in einer vorgeschrittenen Phase der Krankheit.

Die Prüfung der Reflexe ist von grosser Wichtigkeit bei der Meningitis cerebrospinalis.

In gutartigen Fällen können sich normale Haut- und Sehnenreflexe finden, aber in schweren Fällen sind sie immer gestört und zwar sind sie entweder einfach abgeschwächt oder vollständig aufgehoben.

Letzteres tritt am häufigsten bei den Kniereflexen ein, und das Fehlen des Reflexes überdauert manchmal noch die Heilung; bei vielen Kranken war auch der Conjunctivalreflex aufgehoben, der Plantarreflex fehlt am seltensten.

Das Babinsky'sche Zeichen ward häufig beobachtet. Der Zustand der Reflexe dient uns häufig als Führer für die Zweckmässigkeit der Lumbalpunktion. In einigen Fällen zeigte uns ihr Fehlen einen übermässigen Flüssigkeitsdruck im Rückenmarkscanal an, nach Entleerung des letzteren kehrten sie nach einigen Stunden zur Norm zurück.

Häufig constatirte man eine Verstärkung der Reflexe und zwar ging sie dem Schwinden derselben einige Tage voraus.

Unter den vasomotorischen Störungen findet sich constant der „Meningitische Streifen“ Trousseau's, jedoch veränderlich bez. Stärke und Dauer. Ziemlich hartnäckig in einer Reihe von Fällen, war er in einigen nur ephemer. Oefters sahen wir den Congestionstreifen begleitet

von zwei ischämischen Zonen, und bei einem Kranken war ein wirkliches Negativ des meningitischen Streifens, ein ischämischer Strich aufgetreten.

Ohne diagnostische Bedeutung, da er sich bei den verschiedensten Krankheiten findet, weist er bei Meningit. cerebrospin. jedoch eine Intensität auf, die schwer ein Seitenbild haben dürfte. Bei einigen Kranken hatten reichliche Schweisskrisen statt, im Allgemeinen an begrenzter Körpergegend, besonders an Gesicht und behaarter Kopfhaut.

Fast beständig im Verlauf der Krankheit wurden auch Augenstörungen beobachtet. Die Pupillen sind stets mehr oder weniger im Durchmesser und Function betroffen, im Allgemeinen in Midryasis, von träger Reaction und mit normalem Accommodationsreflex. Nicht selten aber ist neben Midryasis bei normalem Lichtreflex der accommodative aufgehoben. In seltenen Fällen sahen wir Verstärkung des Pupillarreflexes. In einigen Fällen beobachtete man Myosis mit träger Reaction auf Licht, gewöhnlich in den ersten Krankheitsstunden, um nach kurzer Frist intensiver Midryasis zu weichen. Wir konnten feststellen, dass bei gleichzeitig intensiver und prolongirter Midryasis die Prognose eine ernstere ist und die Autopsie gewöhnlich das Vorherrschen der Convexitätskrankung nachweisen lässt.

Die Anisokorie ist ein Phänomen, das gleichfalls verschiedene Male beobachtet wurde. In zwei Fällen verschwand sie während der Punction, um sich nach einigen Stunden, wenn die Cerebrospinalflüssigkeit wieder unter gesteigertem Druck zurückkehrte, wieder einzustellen.

In der Conjunctiva palpebralis treten in sehr schweren Fällen häufig Petechien auf, die ihr ein eigenthümliches geflecktes Aussehen geben. Von Seiten der Conjunctiva bulbi finden sich katarrhalische Zustände, in sehr intensiven Fällen Chemosi, bei mehreren Patienten der Isolirstation trat Ulceration der Cornea auf. Die constante Lage dieser Epithelialtrübungen und keratitischen Ulcerationen im unteren Drittel der Hornhaut (Bereich der Lidspalte während des tiefen Torpors) und das Fehlen der bei den angeblichen neuroparalytischen Geschwüren beschriebenen Symptome bestimmen unseren Collegen Xavier da Costa zu der Annahme, dass, wenn schon einige Male jene Affectionen der Allgemeinkrankheit zugeschrieben werden können, so doch in vielen Fällen ihr Ursprung in Traumen und Infectionen von aussen her zu suchen ist, denen die Cornea während der langen Torporperioden ausgesetzt ist.

Die Iridochorioiditis plastica ward in einigen Fällen im Königin Amalienhospital untersucht.

Das beobachtete symptomatische Krankheitsbild war stets analog: „Bulbus sehr wenig injicirt, weich; Pupillen mit vielen hinteren Synechien und intensiver Exsudatmembran; Hornhaut und Linse gut durchsichtig; Glaskörper ganz von Eiter erfüllt mit dem weissgelblichen Anblick

des amaurotischen Katzenauges; absolute Amaurose. Wenige oder keine Schmerzen, weder spontan noch auf Druck auf den Bulbus. Prognose quoad visum total infaust; in Bezug auf Erhaltung des Organs wahrscheinlich spätere Phthisis progressiva“ (Xavier da Costa [27]).

In der ophthalmologischen Poliklinik des S. Josehospitals beobachtete Borges de Sousa ausser einer Iridocyclitis drei Fälle von Iridochorioiditis mit der fast charakteristischen Form, die für die Erkrankungen des Uvealtractus bei Meningitis epidemica die Regel bildet. Wir fanden keinen Fall von Iridochorioiditis bei Erwachsenen. In der Regel treten die ersten Manifestationen dieser Complication wenige Tage nach dem Erscheinen der Meningitis auf.

Was die oculomotorischen Störungen angeht, so sind als die häufigsten Parese und Paralyse des Abducens zu erwähnen. Wir beobachteten sie in 20 Proc. unserer Fälle. In einem Falle bestand Strabismus convergens bilateralis, in den übrigen Fällen war die Lähmung einseitig. Seltener sind die Lähmungen des dritten Paares; unter unseren 112 Beobachtungen fiel uns nur 4 Mal Oculomotoriuslähmung auf, in einem Falle gepaart mit Facialisparalysis der entgegengesetzten Seite.

In seltenen Fällen und verschiedenen Stadien der Erkrankung konnten wir Otitis purulenta beobachten, einmal trat sie bilateral gleichzeitig mit den Incubationerscheinungen auf.

Die Temperatur erreicht in der Regel schon von Anfang an ziemlich hohe Grade, manchmal 40° und darüber. Die Curve hat nichts Charakteristisches und zwischen Schwere der Erkrankung und Hyperthermie scheint keine Relation zu bestehen. So kann in Fällen mit rein eiterigem Exsudat im Rückenmarkscanal Apyrexie, ja Hyperthermie bestehen, dabei kann man Temperaturerhöhung und Fiebersteigerung eintreten sehen nach der Punction, sei es nach einfacher oder solcher gefolgt von intraduraler Injection physiologischer Kochsalzlösung oder 1 procent. Lysollösung, besonders in letzterem Falle. (Die Injection von Lysollösung nach Entleerung einer gewissen Flüssigkeitsmenge war die gewöhnlich vom Collegen França angewandte klinische Behandlungsmethode.) Im Heilungsfalle fällt das Fieber lytisch ab.

Der Puls ist im Allgemeinen hinsichtlich seiner Frequenz alterirt, selten hinsichtlich seines Rhythmus. In einigen Fällen besteht bemerkenswerthe Verlangsamung (bei einem unserer Kranken während mehrerer Tage nur 40 bis 48), im Allgemeinen aber herrscht Beschleunigung vor, zuweilen im höchsten Grade. In Fällen, wo Anfangs Verlangsamung bestand, wich dieselbe nach einigen Tagen ausgesprochener Vermehrung, so in dem oben erwähnten Falle, wo der ausgeprägten während der 11 ersten Krankheitstage andauernden Pulsverlangsamung die accentuirteste Beschleunigung

(184 P.) trat. Diese Tachycardie dauerte in einigen Fällen über die Reconvalescenz hinaus noch an. Was stets dem Beobachter sich aufdrängt, ist die Disharmonie zwischen Pulsfrequenz und Temperatur, die Existenz des sogenannten dissociirten Fiebers.

Die Veränderungen im Rhythmus sind selten.

Bei den meisten Kranken findet sich keine Modification der Herztöne, in den schwersten Fällen vergesellen sich Tachycardie und Embryocardie.

Eine Complication, die einige Male beobachtet wurde, war Myocarditis, auch Pericarditis findet sich im Verlaufe der Meningit. cerebrospin.

Was den Respirationsapparat anlangt, haben wir als häufigste Complication Bronchitis zu erwähnen; einige Male beobachteten wir auch Bronchopneumonie, ein Umstand, der stets die Prognose sehr trübt, und zwar entwickelt sich die bronchopneumonische Erkrankung in torpider Weise, so dass in vielen Fällen nur die heftige Dyspnoë den Verdacht darauf lenkt. Gewöhnlich fehlt jedes subjective Symptom, die ganze Entwicklung der Bronchialaffection geht unter Apyrexie einher, und zu ihrer Feststellung ist eine wiederholte und sorgfältige Auscultation erforderlich.

Pleuritiden sind nicht selten im Verlaufe der Meningit. cerebrospin.

Zuweilen ist der Respirationsrhythmus alterirt (so bei einem 18 Monate alten Kinde, das während des 8 tägigen Spitalaufenthaltes den Respirations-typus aufwies, dass nach je 3 Inspirationen stets eine Athempause von 10 Secunden eintrat), in einigen Fällen erscheint Cheyne-Stokes' Athmen. Anorexie bildet die Regel im acuten Krankheitsstadium, aber kaum hört die Cephalalgie auf, den Kranken zu peinigen, und kaum beruhigt sich das Erbrechen, so wird Patient von einem wahren Heiss hunger befallen. Nur ausnahmsweise erstreckt sich die Appetitlosigkeit bis in die erste Reconvalescenzperiode.

Die Zunge kann von der Incubation ab belegt und in schweren Fällen von typhösem, trockenem und fuliginösem Aussehen erscheinen, in der Regel aber ist sie feucht und im Centrum belegt, während Spitze und Rand roth sind, ein Zustand, der gewöhnlich noch im Erholungsstadium andauert.

Das Erbrechen, das, wie schon erwähnt, zu den Initialerscheinungen gehört, dauert gewöhnlich während der ersten vier Krankheitstage an, erscheint dann mit jeder Exacerbation von Neuem, es enthält manchmal einfach ingesta, fast immer aber ist es biliös. Es lässt natürlich keine ausreichende Ernährung des Patienten zu.

Das Abdomen ist in den meisten Fällen aufgetrieben, sehr häufig besteht Meteorismus, nur in den Endphasen beobachteten wir kahnförmige Einziehung.

Die Leber zeigt in allen mittelschweren Fällen eine Volumenzunahme, in einigen Fällen ist die Vergrösserung des Organs ausserordentlich aus-

gesprochen, die Function fast immer gestört und eine Reihe von Krankheitssymptomen ist sicher auf Kosten des abnormen Zustandes dieser Drüse zu setzen.

Die Milz ist im Allgemeinen von normaler Dimension. Die Obstipation gehört zu den Initialerscheinungen der Erkrankung und geht ihr nicht selten einige Tage voran. Sie trotzt zuweilen energischen Laxantien. Nur ausnahmsweise macht sie einem diarrhoischem Zustande Platz, in der Regel bleibt sie während der ganzen Krankheit bestehen und macht die wiederholte Anwendung von Purgantien erforderlich.

Cystitis, Urethritis und Colpitis mit Leucorrhöe sind sehr häufig zu beobachten, sie treten in der Regel erst auf der Höhe der Erkrankung auf, unsere bakteriologischen Untersuchungen liessen uns nicht den Weichselbaum'schen Diplococcus als Erreger ansehen.

Der Urin, in den ersten Krankheitstagen im Allgemeinen vermindert, kehrt mit der Reconvalescenz zur Norm zurück. Eiweiss ist fast constant, zuweilen in grosser Quantität zu finden, es fehlt nur in sehr leichten Fällen. Aus Mangel an Zeit konnten wir nicht die wünschenswerthen Analysen ausführen, jedoch können wir sagen, dass in den wenigen untersuchten Proben sich, unabhängig von der Schwere des Falles, ausser Eiweiss Aceton, Urobilin und Urobilinfärbstoff fanden.

Die Ernährung ist bei der Meningitis cerebrospinalis erheblich gestört, die Inanition ist ausserordentlich rapid und erreicht Grade, wie selten bei anderen Infectionserkrankungen. Diese beträchtliche Abmagerung tritt in allen Fällen der Erkrankung auf, vornehmlich in jenen, in welchen die Lumbalpunktion nicht ausgeführt wird, ein Beweis, dass sie der Compression des Gehirns durch das meningitische Exsudat zugemessen werden muss (übereinstimmend mit den Versuchen Roncalli's).

Die durch Lumbalpunktion gewonnene Flüssigkeit ist in einigen Fällen klar, meist aber trübe, flockig oder eiterig, und in letzterem Falle zuweilen so dick, dass sie selbst mittels Aspiration schwer zu entfernen ist. Bei einem Kranken war sie derartig gelatinös, dass es unmöglich war, intravital durch Respirationspunktion eine Exsudatsprobe zu erhalten. Bei Kranken mit rein eiterigem Exsudat kommt es vor, dass der Liquor beim Schwinden der eiterigen Beschaffenheit einen gelben oder gelb bis orange-farbenen Ton annimmt. Dieses Aussehen tritt in manchen Fällen erst im Beginn der Reconvalescenz auf. Im Spectrum weist die Flüssigkeit keinen Absorptionsstreif auf, mit Jodtinctur versetzt jedoch den des Urobilinfärbstoffes.

Im Verlaufe der Meningitis cerebrospinalis tritt häufig bei schon beginnender Reconvalescenz ein Syndrom mit nach unserer Beobachtung stets tödtlichem Ausgange auf. Bei solchen Kranken schwanden die me-

ningitischen Symptome schrittweise bis zum Verlassen des Bettes. Plötzlich, wenn wir Patienten schon in vorgeschrittener Reconvalescenz glaubten, wird er in Folge von heftigen Kopfschmerzen und Opisthotonus mit Kernig'schem Symptom aufs Neue ans Bett gefesselt, und nach einigen Tagen stellt sich das Syndrom der Ventrikelerweiterung ein. Bei anderen wieder sehen wir im Verlauf der Krankheit Opisthotonus und Kernig'sches Symptom fortbestehen, und, ohne dass eine Reconvalescenz sich angebahnt hätte, erscheinen die verrätherischen Zeichen der Ventrikelerweiterung. In beiden Fällen ist, was zuerst die Aufmerksamkeit auf sich lenkt, das Fehlen von Flüssigkeit im Rückenmarkscanal, Opisthotonus, Cephalalgie und Vomitus, gewöhnlich die ersten Symptome, veranlassen zur Lumbalpunktion, wobei der Kliniker durch Verminderung des Druckes der Cerebrospinalflüssigkeit überrascht wird. Am nächsten und den folgenden Tagen in verschiedener Höhe des Wirbelcanals angestellte Punctionen fördern nicht den geringsten Liquor zu Tage. Unterdessen dauern Opisthotonus, Erbrechen und Cephalalgie an und verschlechtern sich. Das Kernig'sche Phänomen, bis jetzt weniger deutlich, wird überaus intensiv und die Untersuchung darauf excessiv schmerzhaft.

Die Temperatur kann dabei unter normal sein oder sie zeigt kleine Schwankungen von unregelmässigem Typus.

Der Puls ist ausserordentlich frequent, leicht unterdrückbar und in offener Disharmonie mit der Temperatur, so dass sich 150 bis 160 Pulsationen bei 35° finden.

Gewöhnlich besteht Strabismus convergens auf einem Auge. Einige Zeit nach Erscheinen der ersten Symptome verschwindet die Cephalalgie und Patient ist schmerzfrei, leidet jedoch an Schlaflosigkeit.

Unterdessen tritt rascher Kräfteverfall auf mit so ausserordentlicher Abmagerung, dass durch die pigmentirte, trockene Haut sich alle Einzelheiten des Skeletes abheben.

In solch' extremer Macies liegt nun Patient in Seitenlage, den Kopf in Hyperextension, Ober- und Unterschenkel in Flexion. Zuweilen treten auch die oberen Extremitäten in Streckstellung, in diesem Falle folgen bald auch die unteren.

Ueber den Knochenvorsprüngen (Trochanteren, Dornfortsätzen der Brust- und Lendenwirbelsäule) bemerkt man kleine Schorfe.

Das Haar ist gelichtet und trocken, das Cranium zeigt keine Volumszunahme.

Die Pupillen sind in der Regel in Midriasis und reagiren schlecht auf Licht und bei Accommodation.

Selten beobachtet man im Verlaufe der Erkrankung Pupillenneugleichheit, die dann gewöhnlich bis zu ihrem Ende anhält.

Nystagmus ist fast constant, die Augenmuskeln weisen einen Mangel an Tonus auf und gehorchen der Schwerewirkung. Nicht selten findet man bei Kranken mit Ventrikelerweiterung einen gewissen Grad von beiderseitigem Exophthalmus mit Gräfe'schem Symptom. Bei einigen Patienten ist die Sehfähigkeit gestört.

Die Zunge kann trocken sein, oder, und das ist das Gewöhnliche, fuliginös, oder unbelegt mit dem Anblick der Scharlachzunge, oder endlich braucht sie nichts Besonderes aufzuweisen.

Mit grosser Constanz beobachtet wurde biliöses Erbrechen cerebralen Ursprungs, das durch Einführung der kleinsten Flüssigkeitsmenge ausgelöst ward und jeder Behandlung trotzte.

Bei allen diesen Kranken besteht rectale wie Blasenincontinenz.

Die Fäces sind pastös, fötid und in vielen Fällen stark grünlich gefärbt, so dass sie die Wäsche intensiv färben.

Die Vasomotoren sind stark gestört, ganz plötzlich bedeckt sich der Körper mit rothen Flecken, mit congestionirten Plaques, die nach einiger Zeit wieder verschwinden.

Der Zustand der Reflexe ist häufig normal, sie können jedoch aufgehoben oder einfach abgeschwächt sein. Die abdominellen sind in der Regel normal, sogar bei Kranken, bei denen sie während der Entwicklung der Meningitis aufgehoben waren. Der Cremasterreflex ist gewöhnlich abgeschwächt, seltener aufgehoben; der Patellarreflex bei dem einen normal, abgeschwächt bei anderen, wieder bei anderen aufgehoben. Letzterer ist normal bei Individuen, bei welchen er es auch im acuten Krankheitsstadium war, abgeschwächt oder aufgehoben in den Fällen, in welchen er gleich bei Beginn der meningitischen Erkrankung fehlte.

Was den Plantarreflex angeht, so fanden wir ihn nie aufgehoben, und nur in einem Falle, wo er bei Beginn der Erkrankung normal war, bemerkten wir das Babinski'sche Phänomen, als die Ventrikelerweiterung auftrat.

Der Conjunctivalreflex ist gewöhnlich aufgehoben.

In keinem Falle sahen wir Fussclonus.

Während der ganzen Entwicklung dieser Complicationen der Meningitis cerebrospinalis besteht ein beträchtlicher intellectueller Torpor, dagegen beobachteten wir nie Delirium.

Dies sind kurz gefasst die Syndrome der *Distensio ventriculorum cum anhydromyelia*.

In der Endphase erscheinen Convulsionen, epileptiforme Anfälle, abundante auf Gesicht und behaarte Kopfhaut beschränkte Schweisskrisen, endlich wird die Athmung ängstlich und oberflächlich und gewöhnlich plötzlich unter einer Convulsionsattaque erfolgt der Exitus, zeitlich 1 bis 2 Monate nach Schwund des Cerebrospinalliquors.

Die epileptiformen Attaquen, die wir beobachteten, boten immer dieselbe Symptomatologie dar. Plötzlich, ohne initialen Schrei, verliert der Kranke das Bewusstsein, wird cyanotisch, alle Muskeln contrahiren sich energisch; er verharrt in starkem Opisthotonus, die Beine in Extension, die Pupillen starr in Midriasis, mit hastender oberflächlicher Athmung und heftigem Trismus. Der Puls ist frequent und unregelmässig.

Dieser Anfall dauert in der Regel 4 bis 5 Minuten und dann tritt, ohne dass es zu Convulsionen käme, Muskeler schlaffung ein, mit abundanter Salivation, Gesicht und Kopf bedecken sich mit Schweißstropfen und zuweilen tritt das Bewusstsein erst nach einer halben Stunde wieder auf.

Nach der Krise liegt der Kranke in grosser Prostration. In einigen Fällen beobachtet man zahlreiche Attaquen an den auf einander folgenden Tagen.

Die Syndrome, die wir soeben beschrieben haben, sind besonders der Hirncompression zuzuschreiben.

Es würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, wollten wir alle Symptome besprechen, die der Hirncompression angehören: Wir wollen uns nur auf dasjenige beschränken, welches weniger bekannt ist und doch in besagtem Syndrome so sehr vorwiegt: die Abmagerung.

Moderne Untersuchungen von Roncalli (22) zeigten, dass die Hirncompression erzeugt „il progressivo dimagramento degli animali che terminava in vero ischeletrimento“.

Roncalli beobachtete weiter, dass die Abmagerung nicht nur excessiv, sondern auch rapide vor sich ging und wenige Tage nach der Compression sich einstellte.

Derselbe Autor betont in seinen Untersuchungen über Gehirncompression das Auftreten von chronischen Diarrhöen, ein Symptom, das wir auch bei unseren Kranken beobachteten.

Endlich ist die Beschreibung, die Roncalli von den epileptiformen Attaquen bei den der experimentellen Gehirncompression unterworfenen Thieren giebt, ganz in Uebereinstimmung mit dem, was man bei Kranken mit Ventrikelerweiterung findet.

Es existirt also völlige Harmonie zwischen den experimentellen Angaben Roncalli's, den klinischen Macewen's u. A. und dem, was wir in oben geschildertem Complexe beschrieben haben.

Die Läsionen der Nervencentren bei der epidemischen Genickstarre sind interessant und wir sahen sie in einer Einförmigkeit, die eine allgemeine Beschreibung gestattet.

Eröffnet man die Schädelhöhle, so weist zunächst die Dura mater eine vermehrte Tension auf, ihre Oberfläche ist feucht und glatt, weiter

ist nichts Bemerkenswerthes daran, nur in einem Falle sahen wir Petechien in der Nähe der Falx.

Nach Abtragung der Dura mater erscheint das stark hyperämische Gehirn, zuweilen mit breiten Subarachnoidealhämorrhagieen, an der Convexität in einer Anzahl von Fällen mit einem reichlich purulent Exsudat, das, bald über alle Sulci sich vertheilend, die Windungen hervorhebt, bald wirkliche Lagen von Eiter bildet. Dieses grüngelbe Exsudat erstreckt sich bald über die ganze Convexität und über die Innenfläche der Hemisphären, wo es nur das Corpus callosum verschont, bald, und zwar in den häufigeren Fällen, nimmt es die psychomotorische Region und die Sylvi'sche Spalte ein. Häufiger jedoch und in einer grossen Zahl von Fällen sind die Basalaffectionen des Gehirnes die einzigen Veränderungen. Hier bekleidet das purulente Exsudat die hintere Fläche des Chiasma, umgiebt den Stiel der Hypophysis und hüllt die Vorderfläche der Protuberanz und zuweilen den Bulbus ein.

Diese Localisation bildet an der Basis die Regel. In den geeigneten Fällen, die langsam verliefen, finden sich alte Exsudate in den bezeichneten Regionen, während die Convexität normalen Anblick bietet.

In zwei Fällen fanden sich in der ganzen weissen und an beschränkten Stellen der grauen Substanz hämorrhagische Herde von regelmässiger Begrenzung, die in ihren Dimensionen zwischen Stecknadelkopf- und Grösse einer starken Erbse variirten (Taf. VII, Fig. 1).

Die histologische Untersuchung ergibt, wie wir weiter unten sehen werden, dass es sich um Herde hämorrhagischer Encephalitis handelt.

Auf dem Gehirnschnitte findet man häufig in der ganzen weissen Substanz Conglomerate von kleinen Petechien (Taf. VII, Fig. 3), die durch ihre grosse Anzahl breite Plaques bilden, welche mit der Hirnsubstanz durch ihre dunkle Farbe contrastiren. Manchmal sind diese Petechien von einer strohgelben Zone umgeben, welche sich bis zu einer gewissen Entfernung fortsetzt.

Wir beobachteten sie in 17·8 Proc. unseres Materials und sahen sie bei keiner uns bekannten Infektionskrankheit inclusive der Pest, und fanden auch nicht in der Litteratur, dass sie über so weite Strecken zerstreut aufgetreten sei, wie wir sie hier fanden.

Die Seitenventrikel, deren Wände zuweilen punktförmige Petechien und fast immer starke Gefässinjection aufweisen, erweisen sich in einer grossen Anzahl von Fällen dilatirt und von trüber Flüssigkeit erfüllt. Häufig findet man im Cornu posterius, seltener im anterieus Ansammlungen von dickem grünlichen Eiter. Die Plexus chorioidei sind stark injicirt.

In den Basalganglien findet sich immer eine beträchtliche Anzahl von Congestionspetechien.

In den Fällen, in welchen die Petechien sehr reichlich sind, sieht man Anhäufungen derselben in der Capsula interna, externa et extrema, in der Regel aber kommen sie dort nicht vor. Nur in einem Falle fand man sie, in geringer Anzahl, im Linsenkern. In einem anderen Falle von Meningitis cerebrospinalis mit starken hämorrhagischen Herden fanden wir in der weissen Substanz neben Hämorrhagieen verschiedene Erweichungsherde.

Im Cerebellum beobachtet man zuweilen den Vermis superior von eitrigem Exsudat bedeckt, welches das eine oder andere auch den Verm. infer. und selten die Kleinhirnlappen befallen kann.

Auch in den Fällen, in denen Petechien in der ganzen weissen Substanz des Gehirnes vorkommen, fehlen sie im Kleinhirn.

Der Bulbus, der oft auf der vorderen Seite von purulentem Exsudat bedeckt ist, bietet dem unbewaffneten Auge nur eine starke Injection der Kerne.

In einem Falle offenbarten sich uns kleine Hämorrhagieen am Boden des 4. Ventrikels, aber in der Regel zeigt sich letzterer von normalem Aussehen.

Bei Eröffnung des Rückenmarkscanals sieht man die Dura mater stark congestionirt, besonders in der Dorsolumbalregion, und unter erhöhtem Drucke.

Die Arachnoidea ist durch Exsudat ausgedehnt, das seiner Natur nach variiren kann zwischen reinem Liquor und grünlich dickem Eiter. Dieses eitrig-eitrige Exsudat, das wie eine Halbrinne die hintere Hälfte des Marks umgiebt, kann an den Seitenpartieen die Dicke etwa eines Millimeters haben; fast immer tritt es auf von der Mitte des Dorsalmarkes an und erreicht seine grösste Stärke in der Höhe der Sacralgegend, wo es die Nervenwurzeln umgiebt und sie bis zu den Wirbellöchern verfolgt.

Bei einigen Leichen jedoch fanden wir das ganze Mark von purulentem Exsudat umhüllt, das sich von der Hirnbasis in das Mark fortsetzte.

Im Pericardium findet man in der Regel die Flüssigkeit vermehrt und meist von normalem Aussehen. Relativ selten beobachtet man Pericarditis purulenta, wenn aber, dann ist der Eiter ausserordentlich dick. Am visceralen Blatte des Herzbeutels fanden wir 2 Mal milchig getrübbte Stellen.

Was bei der Herzbeutelkrankung vorwiegt, sind Petechien, die, relativ selten sich am parietalen Blatt, häufig im visceralen finden (28.5 Procent). Diese kleinen Hämorrhagieen nehmen gewöhnlich die hintere Fläche des Herzens und hier wieder die Basis ein. Sie finden sich nahe am Sulcus auriculo-ventricular oder an den Herzohren.

Einmal nur fanden wir sie an der Aortenwand. Sie sind fast immer von kleinen Dimensionen, gehen über 2^{mm} Durchmesser gewöhnlich nicht hinaus und sind jedenfalls wenig zahlreich.

Die Veränderungen des Endocardiums sind weniger ausgeprägt, dasselbe ist blass und glanzlos und weist manchmal Verdickung der Klappenränder auf, ähnlich wie sie Camara Pestana bei seinen Untersuchungen während der Pest in Oporto fand.

Es giebt aber eine Eigenthümlichkeit, die man häufig im Endocardium der Meningitiker beobachtet, — wir meinen die kleinen Petechien in den Papillarmuskeln der Mitralklappen. Diese Petechien, die bis 5^{mm} Durchmesser erreichen können und fast immer ihren Sitz im grösseren Klappensegel haben, nehmen an demselben die der Ventrikelhöhle zugekehrte Seite ein. Sie finden sich in 26.7 Procent der Fälle und bilden häufig die einzige am Herzen sich findende Veränderung.

Das Myocard war nur in sehr seltenen Fällen — in solchen von äusserst langsamem Verlauf degenerirt. In diesen Fällen weisen schon die Farbe des Herzens — die eines welken Blattes — und die Weichheit des Organes — dasselbe plattet sich auf dem Sectionstische ab — auf äusserste Degeneration hin. In der Regel aber findet man den Herzmuskel von normaler Consistenz und Farbe.

Was die pathologischen Veränderungen des Respirationstractus angeht, so ist in erster Reihe das Glottisödem zu erwähnen, welches uns in zwei Fällen begegnete und zur Tracheotomie nöthigte.

Pleuraergüsse sind selten. Häufig finden sich Adhäsionen oder fibrinöse Exsudate, welche mit Vorliebe die Interlobularfurchen einnehmen. Einen Fall von purulenter Pleuritis trafen wir im Jahre 1901.

An der Pleura visceralis findet man in einer grossen Anzahl von Autopsien zahlreiche Petechien, darunter manche von beträchtlicher Grösse; an der Pleura parietal. sahen wir niemals hämorrhagische Läsionen.

An den Bronchien zeigt sich fast immer eitrige Entzündung, die der pulmonären vorauszuweichen pflegt. In der Lunge erscheint mit bemerkenswerther Constanz eine Affection, die durch ihre Heftigkeit nicht selten die Todesursache abgiebt, nämlich die lobuläre Bronchopneumonie in isolirten Herden, die vorzugsweise in der rechten Lunge sitzt, häufig aber beide Lungen ergreift. Es sind kleine Herde, disseminirt über den ganzen unteren Lappen und in der Basis des oberen, oder endlich nur in letzterem, meist in der Peripherie des Organes localisirt, zuweilen aber in der ganzen Dicke des Lungengewebes.

Ihre dunkle, rothweinartige Farbe und die leichten Erhebungen, die sie an der Lungenoberfläche bilden, genügen schon, um bei einfacher Inspection der Lunge ihre Gegenwart zu verrathen.

Das Gewebe um diese broncho-pneumonischen Knötchen herum bietet im Allgemeinen keine besondere makroskopische Veränderung dar. Die Knötchen pflegen ganz deutlich und jäh im gesunden Lungengewebe zu endigen, und in ihrer Nachbarschaft existiren nicht jene Congestion und Oedem, die man in der Umgebung anderer bronchopneumonischer Herde findet, besonders bei der Pest. (Sousa jr.)

Manchmal fliessen die Knötchen zusammen und formen Herde, die eine lobäre Bronchopneumonie vortäuschen. Ihre Vereiterung, die wir nie beobachteten, dürfte ein sehr seltenes Vorkommniss sein.

Atelectasie und Splenisation existiren häufig mit der Bronchopneumonie zusammen oder finden sich unabhängig von ihr. Emphysem ward häufig beobachtet, und in einem Falle, sicherlich dem Gewebe des Mediastinum entlang, stieg es bis zum Zellgewebe des Halses und der oberen Thoraxpartie empor. Eine pathologisch-anatomische Veränderung, die sich häufig in den acuteren Fällen findet und bei ihrem besonderen Aussehen ohne Weiteres auffällt, sind multiple Hämorrhagieen im Lungenparenchym, darunter einige von beträchtlicher Grösse; sie treten manchmal in der ganzen Lunge, von der Spitze bis zur Basis auf und geben ihr ein besonderes, marmorirtes Aussehen.

In diesen Fällen zeigt die Pleura visceralis häufig zahlreiche Suggillationen, welche bis zu 1^{cm} Durchmesser erreichen.

Dieses sind in Kürze die am häufigsten beobachteten Veränderungen am Respirationsapparat.

Bei Individuen jenseits der 1. Krankheitswoche besitzt die Milz keinen entwickelten lymphatischen Apparat und ist bleicher als gewöhnlich, ohne dass jedoch Aussehen noch Consistenz einen chronischen Entzündungsprocess aufweisen.

Niemals beobachteten wir Milzinfarct.

Die Kapsel ist gewöhnlich von normalem Aussehen, und nur selten sieht man perisplenitische Herde.

Die Nieren sind mit grosser Beständigkeit alterirt. Auf dem Schnitte sieht man intensive Hyperämie der Cortical- wie Medullarsubstanz, besonders in letzterer, und nicht selten starke Hämorrhagieen, besonders ausgesprochen in der Rindenschicht.

In der Regel lässt sich die Kapsel leicht abziehen und weist keine Petechien auf. Dagegen ist das Nierenbecken Sitz multipler und kleiner Petechien, auch da, wo der Rest des Organes frei von Hämorrhagieen ist. Die Ureteren sind davon ebenfalls frei.

In einem Falle, wo Hydronephrosis congenita existirte, zeigte die zweite ausserordentlich vergrösserte Niere eine grosse Anzahl von Petechien im Nierenbecken auf.

Bei der chronischen Form der Meningitis beobachtet man häufig Fälle von vorgeschrittener Nierenerkrankung, aber bei Meningitis epidemica überwiegt der Typus der hämorrhagischen Erkrankung.

In der Blase finden sich oft Petechien oder wenigstens ausgesprochene Gefässinjection, besonders in der Umgebung des Halses. In einem Falle von acutem Verlaufe fanden sich starke subseröse Hämorrhagieen und im Trigonum zahlreiche Petechien und submucöse Hämorrhagieen.

Urethritis besteht häufig.

Der Uterus, der nicht immer examinirt wurde, wies in zwei Fällen starke hämorrhagische Veränderungen auf. Der Magen epidemisch Meningitischer zeigt fast immer intensive Erkrankung.

Am häufigsten besteht dieselbe in einer Menge feiner Petechien, die sich in der grossen Curvatur localisiren und von da zum Pylorus ausbreiten (in 55 Procent).

Die Mucosa ist sehr häufig von Galle infiltrirt und von der gelbgrünen Färbung dieser biliösen Infiltration heben sich die submucösen Hämorrhagieen ab, welche eine bestimmte Dicke der Magenwand einnehmen, sich jedoch nie bis zur Serosa fortsetzten, wie wir es bei der Pest sahen. Sie sind wohl so intensiv wie bei letzterer Erkrankung, durchsetzen aber niemals die ganzen Schichten der Magenwandung. Auch ihre Localisation ist eingeschränkter; kleine Curvatur und Cardia bleiben immer verschont.

Wo keine Petechien existiren, trifft man dafür starke Injection der feinen Gefässverzweigungen des Magens, welche einem weniger sorgfältigen Beobachter die angeführten Petechien vortäuschen könnten.

Die Mucosa ist in allen Fällen von reichlichem Schleim überzogen und die Muskelcolumnen sehr deutlich ausgeprägt.

Nur in zwei Fällen sahen wir Magengeschwür.

Im Duodenum trifft man häufig submucöse Hämorrhagieen als Fortsetzung der gastrischen.

Die Leber zeigt in fast allen Fällen Volumszunahme und in einigen Congestionerscheinungen. Was man aber mit ausserordentlicher Häufigkeit beobachtet (71.4 Procent), ist die Existenz gelblicher, nekrotischer Plaques, welche an der Convexität vorherrschen, gewöhnlich oberflächlich sind, nicht selten aber einige Centimeter weit in das Organ eindringen und in gewissen Fällen durch das ganze Parenchym verbreitet sind. (Taf. VII, Fig. 2.)

Wie gesagt, herrschen sie an der Convexität vor und hier wieder an der vorderen Hälfte, häufig sehen wir sie auch den vorderen Rand umkreisen und auf die vorderste Portion der unteren Leberfläche fortsetzen.

Bei Autopsieen von längst geheilten Fällen epidemischer Meningitis,

die später einer anderen Krankheit erlagen, fanden wir als Ueberbleibsel der Meningitis alte nekrotische Herde in der Leber.

In Fällen von langer Dauer, von Hirnventrikelerweiterung mit Anhydromyelia oder in chronischen Fällen der Meningitis cerebrospinalis waren milchig getrübe Stellen an der Leberconvexität eine gewöhnliche Erscheinung, das Organ ist dann blass und in der Regel von vermindertem Volumen.

Die Gallenblase ist gewöhnlich prall gefüllt, in einigen Fällen mit dicker, schwarzer Galle, in anderen ist der Inhalt flüssig und von der Farbe einer schwachen Pikrinsäurelösung.

Obschon die Hämorrhagien im Bilde der Meningitis cerebrospinalis vorwiegen, sahen wir doch nie Petechien in der Gallenblase und nur zwei Mal hämorrhagische Punktirung im Leberparenchym. In den wenigen Fällen, da wir das Knochenmark untersuchten, fanden wir es zerflüssbar und weinfarbig.

Erwähnenswerth sind die Veränderungen bei Individuen mit Hydrocephalus internus bei gleichzeitiger Trockenheit des Rückenmarkcanals, die wir oben schon erwähnten. Der Cadaver, der in solchen Fällen nur schwer der Fäulniss anheimfällt, ist von ausserordentlicher Magerkeit, die Haut, pigmentirt und faltig und sehr trocken, schmiegt sich den Umrissen des Skelettes innig an, die Muskelpolster sind fast gänzlich geschwunden. Durch die Haut lassen sich die vergrößerten Lymphdrüsen, besonders der Inguinalgegend, erkennen.

Bei der Eröffnung des Wirbelcanales bemerkt man eine heftige Hyperämie der Dura mater, letztere ist jedoch nicht wie gewöhnlich gespannt, sondern im Gegentheile eingefallen. Besonders auffällig ist diese Depression in der Sacralgegend, wo in den anderen Fällen sich die Flüssigkeit in der grössten Menge ansammelt.

Bei Incision der Dura mater findet man in den einen Fällen starke Verwachsungen mit der Arachnoidea, die in anderen wieder völlig fehlen können. Die Arachnoidea, stark injicirt, weist, besonders in der Dorso-lumbalgegend, einige Adhäsionen mit der Pia mater auf. Es scheint, dass das frühere purulente subarachnoidale Exsudat zu diesen Verwachsungen geführt hat, die an einigen Stellen das Rückenmark mit seinen Hüllen verlöthen.

Im Raume, der zwischen dem Rückenmarke und seinen Häuten frei bleibt, findet man dann gewöhnlich nur wenige Tropfen Flüssigkeit.

Die Medulla bietet ausser Consistenzvermehrung nichts Ausserordentliches dar.

An der Schädelhöhle fällt sogleich die extreme Trockenheit der Dura mater auf, die an gewissen Stellen einen pergamentartigen Anblick bietet

und der Hirnoberfläche innig anliegt, ohne jedoch Verwachsungen mit ihr einzugehen.

Nach Abhebung der Dura mater erscheint die Arachnoidea, ohne Zunahme ihres Gefässkalibers, die Oberfläche von derselben Trockenheit, die wir an der Dura mater gesehen, und durch sie hindurch erscheint das Hirn mit nahezu verwischten Windungen, wie dasjenige eines Licephalus.

Der intraventriculäre Druck ist vermehrt, und der Ventrikelinhalt, dem Gesetze der Schwere folgend, senkt sich an die abhängigsten Stellen, dem Gehirne eine veränderte Form gebend.

An der Convexität existirt nicht das mindeste Exsudat, und abgesehen von dem Verstrichensein, der Abplattung der Circumflexionen würde man sich vor einem normalen Gehirne glauben.

An der Basis findet sich meist ein gelatinöses, gelbliches Exsudat, das von der hinteren Fläche des Chiasma bis zum Tuber einer. sich erstreckt und die Glandula pinealis in sich aufnimmt, oder auch sie umspült. Die Subarachnoidealräume sind stark ausgedehnt von einer opalescirenden oder klaren Flüssigkeit.

Die Seitenventrikel, ausserordentlich dilatirt und zwar an beiden Hemisphären, sind erfüllt von gewöhnlich klarer, manchmal opalescirender Flüssigkeit, die Dilatation erstreckt sich nach allen Seiten, besonders aber nach dem Cornu anterius.

Spaltet man das Gehirn, so sprudelt die Flüssigkeit hervor; die aus den Ventrikeln durch Trepanopunction erlangte Flüssigkeit schwankte zwischen 160 und 300^{cem}.

Nicht selten findet man im Cornu posterius ventr. lat. eine Ansammlung dicken Eiters.

Es existirt immer freie Communication zwischen den Seitenventrikeln, so dass sich die Flüssigkeit von einem in den anderen entleeren kann.

Das Ependym bietet in diesem Falle einen speciellen Anblick dar: Es ist verdichtet und ödematös. An den Kernen der Basis zeigt sich oft jenes granulirte Aussehen, das so gewöhnlich bei Dementia paralytica ist.

Die Plex. chorioid., gewöhnlich sehr entwickelt und anämisch, sind manchmal ödematös und manchmal hart und von Epididymisconsistenz.

Die ausserordentlich weiche Hirnsubstanz ist gewöhnlich von verminderter Dicke und sehr leicht zerreisbar.

Der 3. und 4. Ventrikel waren in allen unseren Fällen sehr dilatirt, der Aquaeductus Sylvii stets durchgängig, dabei von vermehrtem Kaliber und unregelmässiger Begrenzung.

Das Kleinhirn zeigt sich erweicht und im oberen Wurm, manchmal auch im unteren, zeigten sich Ansammlungen von altem purulenten, organisirten Subarachnoidealexsudat.

Durch irgend einen Theil des Subarachnoidealraumes kann sich die Flüssigkeit aus allen Ventrikeln entleeren, ein Beweis für die Durchgängigkeit der Verbindungswege.

Am Herzen finden sich gewöhnlich Zeichen von Degeneration des Myocards.

In den Lungen beobachtet man mit grosser Beständigkeit bronchopneumonische Knötchen.

Die Milz, klein und resistent, besitzt in keinem Falle jene Hypertrophie des Lymphapparates, der bei Meningitis epidemica so häufig ist, und nur hier und da finden sich kleine parenchymatöse Hämorrhagien.

Im Magen finden wir bei allen diesen Leichen Petechien in der grossen Curvatur oder am Pylorus.

Die Leber, die immer an Volum vermindert ist, zeigt nekrotische Herde, einige frischeren, andere älteren Datums.

Nicht selten findet man perihepatitische Plaques.

Die Vesicula enthielt klare und sehr flüssige Galle.

Die Nieren sind in der Regel hyperämisch und enthalten häufig Hämorrhagien in der Rindenschicht und feine Petechien im Becken.

Das Omentum majus gewährt einen besonderen Anblick durch den Fettschwund. Es gleicht wirklich einem feinen über die ausserordentlich trockenen Därme ausgebreiteten Netze.

En résumé können wir sagen: Was in diesem Syndrome vorherrscht, ist: Erweiterung der Gehirnventrikel und Wasserverarmung aller anderen Körperorgane.

Der histologische Befund der Nervencentren bei der epidemischen Genickstarre ergibt in der Regel: Leptomeningitis superficialis. Im Hirne sieht man in den Subarachnoidealräumen ein reichliches Exsudat, welches sich grösstentheils in Suleis ansammelt, nicht selten aber die ganze Oberfläche der Windungen bedecken kann. (Taf. VIII, Fig. 1.) Dieses Exsudat, welches bisweilen eine beträchtliche Dicke erreicht, ist hauptsächlich zusammengesetzt aus polynucleären Leukocyten, enthält ausserdem auch Lymphocyten und grosse rundliche Zellen, mit excentrischem Kern und arm an Farbstoff, deren Protoplasma manchmal von Vacuolen durchsetzt ist. Innerhalb der Leukocyten beobachtet man Diplokokken, die sonst vorwiegend im Exsudat sich finden, andererseits aber wieder giebt es Fälle, wo die Diplokokken intracellulär vorherrschen und man ganze Zellen davon erfüllt sieht. Die von Exsudat umgebenen Gefässe sind in der Regel sehr dilatirt und blutreich. Manchmal finden sich in ihrer Umgebung grosse Rundzellen mit Mitosebildern. Bei aufmerksamer Beobachtung findet man, dass die Gefässwände nicht die geringste Infiltration aufweisen, und in der Regel nicht alterirt sind.

In der Molecularschicht der grauen Substanz findet man in vielen Fällen den *Diplococcus intracellularis*. In dichten Gruppen, deren jede aber nur aus wenigen Elementen besteht, sind sie extracellulär, und hierbei sahen wir am deutlichsten die leichte, schwache, helle Aureola, von der sie umgeben sind. (Taf. IX, Fig. 6.)

Die Nervenzellen zeigen in der Regel nur unbedeutende Veränderungen, selbst in den Fällen von langsamem Verlauf. Die Erscheinungen von Neuronophagismus, so gewöhnlich bei anderen Infectionserkrankungen, treten hier nicht auf. Die Gefässe, welche die Nervensubstanz durchziehen, zeigen keine Veränderung ihrer Wände, im Allgemeinen besteht nicht die geringste Gefässinfiltration, auch nicht in jenen Gefässen, die von der Pia mater in die Nervensubstanz eindringen.

Im Mark und Bulbus sind die Schädigungen merklich dieselben, indem die Nervenzellen fast alle normal, die Gefässe ohne leukocytaire Infiltration sind, während das meningitische Exsudat mit den schon erwähnten Eigenschaften besteht. In der Ueberszahl der Fälle bemerkt man, dass das Exsudat die ganze Peripherie des Markes einnimmt, wenn schon es in grösserer Menge sich an der hinteren Hälfte ansammelt.

Um den Ependymcanal besteht eine leichte Infiltration von Leukocyten, häufig ist das Ependym voll von polynucleären Zellen.

Wenn aber die Erkrankung ziemlich lange anhält, so sind die Veränderungen, die wir soeben beschrieben haben, ein wenig andere. Die Infiltration der Arachnoidealräume wird dann wesentlich von den sogenannten epithelioiden Zellen und von Plasmazellen gebildet. In den oberflächlichen Schichten der Nervencentren finden sich alsdann zahlreiche Herde von Plasmazellen, die sich leicht durch Unna's Methode nachweisen lassen. Die Neurogliazellen, die gewöhnlich nach jener Methode mit ungefärbtem Protoplasma sich darstellen, zeigen hier Körper und Fortsätze deutlich blassblau gefärbt. Auch in diesen Fällen mit langsamem Verlauf zeigen die Gefässwände keine leukocytaire Infiltration und die Nervenzellen erscheinen von normalem Aussehen.

Bei der hiesigen Epidemie reichen die Läsionen manchmal noch weiter und gewähren das Bild der Meningoencephalitis hämorrhagica. Die weisse Substanz erscheint gesprengelt von zahlreichen, umschriebenen hämorrhagischen Herden (Taf. VIII, Fig. 2) von sehr verschiedenen Dimensionen, die meisten von 1^{mm} Durchmesser.

Bei manchen dieser Herde sieht man das Centrum eingenommen von einem Gefässe mit stark alterirten Wänden. Die Gefässe, sei es in unmittelbarer Nachbarschaft der hämorrhagischen Herde, sei es entfernter davon, zeigen eine Infiltration ihrer Wände mit Lymphocyten und Plasmazellen. In einigen Fällen sieht man neben diesen gut umschriebenen

Herden ausgedehntere mit schwer abgrenzbarer Umgebung (Taf. VIII, Fig. 3), die zuweilen die tieferen Partien der grauen Substanz erreichen. In solchen Schnitten haben die den hämorrhagischen Herd durchziehenden Gefässe ein irreguläres Kaliber, kleine aneurysmatische Dilatationen, und einige Wandinfiltration. Einzelne, der diese Infiltration bildenden Zellen haben anscheinend Kerntheilungsfiguren, andere wieder sind gefüllt von Hämosiderin, von welch' letzterer Substanz sich Massen in der Umgebung einzelner Gefässe finden.

In einem Falle von Hydrocephalus cum Anhydromyelia ergab der histologische Befund eine beträchtliche Verdickung sowohl der Arachnoidea, wie der Pia mater medullae. Im Subarachnoidealraum fand sich eine Infiltration von kleinen Rundzellen, und während an der Vorderhälfte des Rückenmarkes jene beiden Häute geschieden waren, waren sie an der hinteren Hälfte eng verwachsen durch einen breiten Bindegewebsstrang.

An der vorderen Seite existirt, wie eben gesagt, zwar keine Verwachsung, jedoch sind die einander zugekehrten Seiten der Arachnoidea und Pia infiltrirt. Diese Infiltrationen haben in beiden Hüllen dieselbe Structur: Einzelne Lymphocyten, ziemlich viele Leukocyten mit polymorphem Kern, und grösstentheils Plasmazellen. Letztere, schon völlig kennbar durch Unna's Methode, werden sehr deutlich nach der Pappenheim'schen.

Die Meningealgefässe sind sehr dilatirt und ihre Wände stark verdickt.

Die Dura mater erscheint von normalem Aussehen.

Am Bulbus ist nur zu erwähnen die Infiltration der Wände der Gefässe unter dem 4. Ventrikel mit Lymphocyten und einzelnen Plasmazellen.

Im Gehirn ist ausser einer gewissen Verminderung in der Dicke der grauen Substanz Nichts hervorzuheben. Die Cellularveränderungen sind relativ unbedeutend. Die Meningen sind wenig verdickt, ohne irgendwelche Infiltration und ohne Verwachsung.

Bakteriologische Untersuchungen.

Wir hatten Gelegenheit, vom bakteriologischen Standpunkte aus 271 Fälle der hiesigen Epidemie von Meningitis cerebialis epidemica zu studiren, und in allen konnten wir den *Micrococcus intracellularis meningitidis* Weichselbaum isoliren. Zahlreiche andere Untersuchungen wurden bei verdächtigen Erkrankungen angestellt, deren Träger an Meningitis tuberculosa oder sonstigen Krankheiten litten, die manchmal meningitische Symptome darboten, zuletzt aber durch ihren Verlauf Meningitis cerebrospinalis ausschliessen liessen.

Drei Fälle aber bieten ein gewisses Interesse, da sie auf Meningitiden der Hirn- und Rückenmarkshäute sich beziehen, die von anderen Bakterien

als dem *Diplococcus intracellularis* herrührten, und es ist merkwürdig, dass selbst bei so ausgedehnten Beobachtungen einer grossen Epidemie *Streptococcus pyogenes* und *Pneumococcus* Fränkel eine äusserst seltene Rolle spielen wie bei der Epidemie in Portugal, während sie doch sonst verschiedene Male angetroffen und als causales Agens der epidemischen Meningitis betrachtet, ja letzterer, der *Pneumococcus*, sogar als Erreger, wenn auch kleiner Epidemien angeschuldigt ward.

Im ersten Falle handelt es sich um einen 21jährigen Patienten von starker Constitution, der im S. José Hospital mit deutlichem Symptomen-complexe einer Meningitis cerebrospinalis eintrat, wie wir den uns gelieferten Daten entsprechend auch annehmen mussten, da wir den Kranken nicht mehr selbst beobachten konnten. Der Krankheit war, wenige Tage vorher, eine Tonsillitis vorangegangen, die, obschon die bakteriologische Untersuchung ausstand, das klinische Bild einer Streptokokkenangina bot und in letzterer aller Wahrscheinlichkeit nach die Eingangspforte der Infection barg.

Die Autopsie ergab eine heftige Meningitis purulenta, die mikroskopische Untersuchung zahlreiche Streptokokken mit ziemlich langen Ketten, nach Gram färbbar, meist extracellular, manche aber auch innerhalb der Eiterkörperchen gelegen. (Taf. VIII, Fig. 4.) Die angestellten Aussaaten ergaben Reinculturen von *Streptococcus pyogenes* mit seinem classischen Charakter, mit langen verschlungenen Ketten, pathogen für Kaninchen. (Die subdurale Inoculation eines Tropfen Eiters führt unter Allgemeininfektion den Tod in 24 Stunden herbei.)

Der zweite Patient war ein 10jähriger Knabe, der in einem Zustande tiefer Prostration auf die Isolirstation kam, mit erhöhter Temperatur, Furunkeln an den unteren Extremitäten, ausgesprochener Chemosi, Kernig'schem Symptom und leichter Nackenstarre. Die Lumbalpunktion förderte eine eiterige Flüssigkeit zu Tage, in welcher in Reincultur *Staphylococcus pyogenes aureus* sich fand. Die Autopsie wies gleichfalls zahlreiche Herde von Abscessen in der Dicke der Muskelsubstanz, besonders der Dorsolumbalregion, auf, die sich übrigens schon intra vitam der Palpation zu erkennen gaben. Es existirte ferner Meningitis cerebrospinalis mit gelblichem, eiterigem, in kleinen Plaques vertheiltem Exsudat, doppelseitige eiterige Pleuritis, purulente Pericarditis und Endocarditis mit Efflorescenzen. Die bakteriologische Untersuchung des meningitischen Exsudates, sowie des pleuritischen und pericarditischen Ergusses und des Herzblutes ergab sowohl in der mikroskopischen Untersuchung wie in den Culturen nur Staphylokokken, also ein Fall von Staphylokokken-septicämie mit evidenter Localisation an den Meningen.

Im dritten Falle endlich handelt es sich um ein 4jähriges Kind, das nach Punction und 2tägiger Beobachtung einen pneumonischen begrenzten

Herd in der linken Lunge aufwies. Dazu gesellten sich vomitus, obstipatio und Kernig. Der Cerebrospinalliquor ergab bei der mikroskopischen Untersuchung einen reichlichen Bestand des *Diplococcus* Fränkel (Taf. VIII, Fig. 5), und zwar extracellular, von dem wir Reinculturen mit der für Mäuse gewohnten Virulenz darstellen konnten.

Abgesehen von diesen drei Ausnahmefällen war in allen übrigen von Meningitis cerebrospinalis epidemica das isolirte Bacterium immer der typische *Diplococcus* Weichselbaum, wesentlich im Einklang mit der Beschreibung von Albrecht und Ghon und der neuerdings von Jaeger¹ gegebenen.

Unsere Untersuchungen erstreckten sich besonders auf die durch Punktion gewonnene Cerebrospinalflüssigkeit und auf Exsudat und Flüssigkeit, die wir bei der Autopsie aus den Ventrikeln gewannen. Mit sterilisirter Spritze von 3^{cem} Gehalt machten wir die Punction, aspirirten den Liquor und vertheilten ihn sogleich auf verschiedene Nährböden. Erst nach Entnahme dieser Flüssigkeit liessen wir weiter, ohne Aspiration, die für die therapeutische Action gewünschte Quantität ausfliessen. Auf solche Weise vermieden wir die Verunreinigung durch fremde Keime, wie die Resultate unserer Culturen zeigten. Letztere waren angelegt auf Ascitesagar, auf Bouillon und manchmal auch auf gewöhnlichem Agar. Wir erkannten, dass für die ersten Culturen dieses letztere Medium häufig versagt oder nur schwierige und langsame Entwicklung zulässt. Deshalb verwendeten wir gewöhnlich Ascitesagar und Fleischbouillon, die, mit 1 bis 2^{cem} Cerebrospinalflüssigkeit gemengt, völlig befriedigende Resultate ergab.

In den Fällen, in welchen wir, gleichzeitig mit der Meningealaffection, bei der Autopsie Erkrankung anderer Organe fanden, untersuchten wir die betreffenden Krankheitsproducte. Bei drei Necropsien mit Pericarditis purulenta fanden wir zwei Mal den *Diplococcus intracellularis*, im dritten liess das gefärbte mikroskopische Präparat des Eiters keine Mikroorganismen nachweisen und auch die Culturen waren steril.

Bei einer Leiche mit purulenter Pleuritis existirte im Eiter eine grosse Menge von Weichselbaum'schen Kokken, meist innerhalb der Zellen. Diese und die beiden aus dem pericarditischen Exsudate gewonnenen Stämme waren allen ihren Eigenschaften nach absolut identisch mit den aus der Rückenmarksflüssigkeit gezüchteten.

In drei Fällen fand man im Herzblute Mikroorganismen von morpho-

¹ In einer neuen Arbeit hat Jaeger mit Hülfe der Agglutination gezeigt, dass er thatsächlich echte Meningokokken in der Mehrzahl der Fälle in den Händen gehabt hat. Seine früheren Angaben über positive Gramfärbung der Meningokokken sind damit aus der Welt geschafft.

logischer Identität mit dem Coccus Weichselbaum, und obgleich wir aus speciellen Umständen nicht ein Studium der betreffenden Culturen bewerkstelligen konnten, das uns sicher behaupten liesse, wir hätten den specifischen Erreger der Meningitis vor uns, so beweisen diese Untersuchungen doch die Möglichkeit, dass das Microbium seinen Sitz in von der gewöhnlichen abweichenden Regionen haben kann.

Nur in sechs Fällen stellten wir Untersuchungen am Circulationsblute an, das wir intra vitam aus den Aderlassvenen mit sterilisirter Spritze entnahmen. Die Culturen, nur auf festen Böden angelegt, blieben in allen diesen Fällen steril.

Bei directer mikroskopischer Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit in der acuten Phase der epidemischen Meningitis fällt sogleich die Präponderanz der polynucleären Leukocyten auf. Später, bei prolongirtem Verlauf der Krankheit, beobachtet man nicht selten eine Modification im histologischen Charakter des Exsudates. Die Körperchen mit polymorphem Kern werden seltener und weichen Lymphocyten und mononucleären Zellen. Stets pflegen in letzterem Falle mit jeder Exacerbation der Erkrankung die polynucleären Zellen sich zu vermehren. Inner- und ausserhalb der Zellen finden sich in solchen Präparaten Diplokokken von Kaffeebohnenform, ähnlich dem Neisser'schen Gonococcus. Die einander zugekehrten Seiten sind deutlich plan, wie man auch an Photographieen mit sehr starker Vergrösserung bemerken kann. (Taf. IX, Fig. 7; Vergr. 4000.) Häufig zeigen sich die ein Paar bildenden Elemente mehr weniger ungleich. (Taf. VIII, Fig. 4.) Im Allgemeinen sind die Diplokokken von einer hellen Aureole umgeben, die sich im photographischen Bilde noch besser als bei directer Beobachtung darthut.

Die Anordnung in Tetradenform ist nicht selten und in sehr zahlreichen Fällen beobachtet man zuweilen extracelluläre Haufen, die mehr weniger irregulär sind, Kettenform jedoch findet man nie. Es ist sicher, dass man gelegentlich, äusserst selten allerdings im directen Präparate, Figuren antrifft, die Ketten vortäuschen, aber eine aufmerksame Beobachtung belehrt, dass es sich um schichtenweise Anordnung handelt, bei welcher die Diplokokken neben einander liegen und die Scheidelinie der verschiedenen Paare die Längsaxe der Figur bildet. Die Formen, die eine Theilung nur in einer Richtung des Raumes erkennen lassen, und die das morphologische Merkmal der Bakterien von der Gruppe der Streptokokken bilden, treten niemals auf.

In diesen unmittelbaren Präparaten kann man auch Involutionsformen beobachten, indem man Mikroorganismen findet, die schlecht Anilinfarben

annehmen, zum Theil deformirt, zum Theil im Verhältniss zur normalen Form beträchtlich vergrößert sind. Auch in derselben Leukocytenstelle sehen wir zuweilen neben normalen Diplokokken andere offenbar alterirte von schlechtem Tinctionsvermögen und unregelmässiger Begrenzung.

In allen unseren Fällen trafen wir immer Mikrokokken im Inneren der Eiterzellen an, manchmal existirten selbst in bakterienarmen Fällen keine ausserhalb derselben. Es giebt wohl Fälle, in welchen extracelluläre Formen vorwiegen, aber nur sehr selten prädominiren sie gegenüber den ersteren.

Die Leukocyten können nur ein (Taf. IX, Fig. 1) oder zwei Diplokokken enthalten, wobei sich öfters Tetraden im Protoplasma finden (Taf. IX, Fig. 2), manchmal aber sind sie geradezu von Mikrobien vollgestopft (Taf. IX, Fig. 3), zuweilen treten letztere im Kerne selbst auf. (Taf. IX, Fig. 5.)

Was nun die Quantität der Diplokokken im Cerebrospinalliquor angeht, so ist dieselbe sehr variabel. Es giebt Fälle, in welchen eine sorgfältige Untersuchung zahlreicher Präparate nur sehr selten Exemplare finden lässt, und zuweilen lässt sich ihre Anwesenheit nur durch Culturen nachweisen. Die Centrifugirung der Flüssigkeit kann in letzteren Fällen mit Bakterienarmuth die mikroskopische Untersuchung erleichtern. Diese Bakterienarmuth kann sich selbst bei schon ziemlich eiteriger Flüssigkeit vorfinden, ist jedoch jedenfalls weniger ausgesprochen bei dem gelegentlich der Autopsie gewonnenen Ventrikelinhalt und meningitischen Exsudat.

In den Culturen finden sich wesentlich Diplokokken und Tetrakokken. Wie beim directen mikroskopischen Präparat, finden sich auch hier niemals Kettenformen, sondern nur die schichtweise Anordnung zu Pseudoketten, die wir schon erwähnten. Interessant und charakteristisch ist das frühzeitige Auftreten von Involutionsformen in den verschiedenen Nährböden, die schon nach 24 Stunden sich zeigen und allmählich an Zahl zunehmen. Die Involutionerscheinungen bestehen in herabgesetzter Aufnahmefähigkeit für Farben einmal, dann wieder in übertriebener Zunahme des Cocciendurchmessers bis zu doppelter Grösse und mehr. Diese Riesenformen sind in der Regel völlig gefärbt, können es jedoch manchmal auch nur schwach sein. Gleichzeitig begegnet man häufig einer Deformität der Formen, die die Regelmässigkeit und Klarheit ihrer Begrenzung einbüssen. In Taf. IX, Fig. 8, die von einer 24 Stunden alten Cultur auf Ascitesagar stammt, bemerkt man schon diese degenerirten Formen. In dem Häutchen, das sich sehr häufig auf der Oberfläche der Bouillon bildet, und in dem Condensationswasser der Agartuben finden sich diese degenerirten Formen ziemlich häufig.

Der *Diplococcus intracellularis* färbt sich gut mit den gewöhnlichen Anilinfarben. Löffler's Methylenblau und Nicolle's Carbolthionin geben

gute Präparate. Er entfärbt sich stets sowohl in directen Präparaten als in Schnitten und Culturen, wie vorgerückt auch die Generation sei, nach der Gram'schen Methode und ihren Modificationen nach Nicolle und Claudius. Da dieser Punkt einen Gegenstand von Meinungsverschiedenheiten bildete, geben wir hier genau die Technik für Ausstrichpräparate und Präparate von Culturen.

Gram'sche Methode.

1 Minute in:

Anilinwasser 10^{cem}
 Gesättigte Lösung von Gentianaviolett in Alkohol absolutus . 1 „

1 Minute in:

Lugol'sche Lösung.

Entfärbung in Alkohol absolutus. (Im Allgemeinen genügen 1 bis 2 Minuten.)

Nicolle'sche Methode.

6 Secunden in:

Gesättigte Lösung von Gentianaviolett in absolutem Alkohol . 10^{cem}
 Carbolwasser 1 Procent 90 „

12 Secunden, unter Wechseln der Flüssigkeit, in:

Jod 1·0
 Jodkalium 2·0
 Aquae destill. 200·0

Entfärbung in Acetonalkohol. (Alkohol 5 part. Aceton 1 p.) (Die Entfärbung geht rapid vor sich.)

Claudius'sche Methode.

Wir befolgten genau die vom Autor angegebene Methode, indem wir Chloroform zum Entfärben anwandten.

Für Schnitte wurden diese Methoden mit den entsprechenden gewöhnlichen Modificationen angewandt.

Culturen.

Der *Diplococcus meningitidis* entwickelt sich in Bouillon, wobei er das Nährmittel gleichmässig trübt. Bei dem grössten Theile der Stämme beobachtet man die Bildung eines Häutchens an der Oberfläche, das im Allgemeinen nach 48 Stunden erscheint, das jedoch schon gut am Ende des 1. Tages vorhanden sein kann, wenn die Aussaat eine reichliche war.

Diese Kahlhaut hat, wie Albrecht und Ghon angeben, ein bröckeliges Aussehen und kann in manchen Fällen ziemlich dicht sein. Wo sie nicht auftritt, beobachtet man dann eine Ringbildung. Eine alte Cultur, die nicht geschüttelt wurde, weist Haut bzw. Ring an der Ober-

fläche auf, die Bouillon erlangt fast die ursprüngliche Transparenz wieder, und auf dem Grunde besteht ein weissliches, visköses Sediment.

Auf Ascitesagarplatten erscheinen nach 24 Stunden Colonieen von 1 bis 1.5^{mm} Durchmesser, durchscheinend, weissgrau, glänzend, von runder oder leicht welliger Begrenzung. In der Regel erkennt man schon zu dieser Zeit, dass die centrale gegen den Rest erhabene Partie der Colonie undurchsichtiger ist und einen gewissen gelblichen Ton besitzt. Später wird diese centrale oder etwas excentrische Zone deutlicher und breiter und nimmt eine im durchfallenden Lichte gelbe bis kastanienbraune Farbe an, auf dunklem Grunde erscheint sie crèmefarbig. Nach 2 bis 3 Tagen erreichen die Colonieen 4 bis 5^{mm} Durchmesser und bieten den Anblick von (Taf. IX, Fig. 10), wo sie in natürlicher Grösse, bei durchfallendem Lichte photographirt, abgebildet sind.

Bei mikroskopischer Beobachtung mit schwacher Vergrösserung zeigen Colonieen von 24 Stunden im Allgemeinen einen centralen, dunklen, sehr kleinen runden Kern, eine gut begrenzte, dem opaken Theil der Colonie entsprechende granulöse Zone, und endlich die periphere, durchscheinende Zone, welche keine besondere Structur besitzt (Taf. IX, Fig. 11). Manchmal fehlt der kleine dunkle centrale Punkt.

In Culturen von 48 bis 72 Stunden beginnen auf der Oberfläche kleine dunkle Auflagerungen zu erscheinen, ziemlich veränderlich an Durchmesser und Form, mehr weniger irregulär, vorwiegend in den inneren Zonen der Colonie.

Diese Formationen existiren in allen Stämmen, in einen mehr, in anderen weniger. Sie sind selten in der peripheren Zone und finden sich ausnahmsweise im Nährboden, dicht am Rande der Colonieen. Diese Auflagerungen, von denen schon A. und G. sprechen, erkennen wir bei genügender Vergrösserung (Zeiss, Object. 16.0, Oc. 8 bis 12), als mehr weniger vollkommene krystallinische Bildungen und sie bilden nach unseren Beobachtungen ein wahrhaft charakteristisches Element der Colonieen des *Micrococcus intracellularis meningitidis*. Wenn auf den Platten fremde Keime aus der Luft wachsen, bieten sie niemals jene Bildungen dar.

Auf unsere Bitte um Untersuchung dieser Bildungen erhielten wir von dem bekannten Professor der Mineralogie, Hrn. Dr. Alfred Bensaude folgende Mittheilung, wofür ihm an dieser Stelle unser bester Dank ausgedrückt sei:

„Man beobachtet in und um die Colonieen farblose spiessige Kryställchen, welche sich zu sternförmigen Gruppen zusammensetzen und verbinden. Nach deren Auslöschungen in polarisirtem Licht gehören diese Gebilde dem rhombischen System an. Die Interferenzfarben gehen nicht über das Roth der 1. Ordnung hinaus.“ (Taf. IX, Fig. 9.)

Auf gewöhnlichem Agar bieten die Colonieen wesentlich denselben Anblick dar. Die Entwicklung ist jedoch unbedeutender und die dunklen Auflagerungen sind zuweilen weniger reichlich.

Auf Agarstrichculturen bildet sich eine Schicht mit den Charakteren der isolirten Colonie, mit welligen Rändern und gelb bis kastanienbrauner centraler Partie. Die alten Culturen haben einen Farbenton mit einem Stich in's Gelbliche.

Auf Kartoffeln entwickelt sich der *Diplococcus*, aber die Entwicklung ist im Allgemeinen mit nacktem Auge nicht leicht erkennbar, und nur an Präparaten ersieht man, dass die Aussaat von Ergebniss war.

Auf schrägen Agarstrichculturen mit Neutralroth und Traubenzucker (Rothberger, Scheffler) nimmt die Cultur eine leichte Rosafarbe an, während der Nährboden gänzlich unverändert in seiner Farbe bleibt.

Auf Milch ist die Entwicklung nicht schlecht und das Nährmittel gerinnt nicht, selbst nach zweimonatlichem Aufenthalt im Brutschrank. Ebenfalls unverändert bleibt das Hanna'sche Nährmittel (Ochsenserum und Inulin), in welchem das Wachsthum gut von Statten geht.

In Petruschky's Lackmusmolke ist die Entwicklung nicht reichlich, die Trübung unbedeutend. Keine Veränderung der Färbung.

Auf Hesse's Nährboden mit Nutrosebasis, sei er flüssig oder fest (Agar), ist die Entwicklung dürftig.

Specielle Erwähnung verdient die Frage der Entwicklung auf Gelatine, weil darüber bei den Autoren die verschiedensten Meinungen herrschen. Wir konnten niemals Wachsthum auf diesem Mittel erlangen bei Temperaturen zwischen 18 und 22° C. Selbst Stämme, die lange im Laboratorium gezüchtet wurden und mehr als 70 Generationen aufwiesen, wachsen niemals unter jenen Bedingungen.

Dies ist aber ausschliesslich der Temperatur zuzuschreiben, denn bringt man die Gelatine in eine Temperatur von 37°, so beginnt sofort Entwicklung und Bildung der Kamhaut an der Oberfläche. Andererseits tritt auf keinem Nährboden bei Temperaturen von 18 bis 22° Entwicklung auf.

Der *Diplococcus* Weichselbaum ist obligater Aerobier. Alle Aussaaten auf Bouillon in Pasteur'schen Röhren, in denen wir ein Vacuum hergestellt hatten, blieben vollständig steril.

Die Probe mit Kaliumnitrit und Acid. sulfuric. pur. giebt keine Indolreaction in den alten Culturen in Bouillonpepton Chapoteau. Gleichfalls negativ ist die Legal-Weil'sche Probe. — Uebereinstimmend mit den Angaben von Albrecht und Ghon fanden wir, dass Glycerinzusatz zu den Nährmitteln die Entwicklung nicht begünstigt, sondern im Gegentheil bei einem bestimmten Verhältnisse schädigt. Wir machten in

diesem Sinne einige Versuche, indem wir zu Fleischbouillon in steigender Proportion neutrales Glycerin (Price) zusetzten, dessen Reaction wir immer prüften. In Freudenreich'schen Fläschchen mit genau 10^{cem} Bouilloninhalt gaben wir das Glycerin bis zu 2, 3, 5, 6, 8 und 10 Procent, und dann in alle die gleiche Quantität einer gleichen Cultur. Als Controlglas dient ein Fläschchen, das wie die anderen Bouillon, aber kein Glycerin enthält. Untersucht man die Fläschchen nach 24 Stunden (37°), so beobachtet man die reichlichste Entwicklung im Controlfläschchen, während in den anderen das Wachsthum graduell abnimmt, um im Fläschchen vom stärksten Glycingehalt quasi auf Null anzugelangen. Es genügt also ein Glycingehalt von 2 bis 3 Procent, um die Entwicklung zu erschweren. Beobachtet man nach 48 Stunden, so verliert sich schon die Deutlichkeit der Wachsthumsscala, obgleich die Fläschchen von 8 Procent Glycingehalt und darüber stets schwache Entwicklung zeigen. Das Glycerin hat also eine Hemmungswirkung, die sich bei kleinen Dosen in Verlangsamung der Culturentwicklung äussert. —

Sehr wichtig ist die Reaction des Nährbodens. Albrecht und Ghon halten die neutrale Reaction für günstiger (Phenolphthaleïn als Indicator); wir beobachteten die beste Entwicklung auf Bouillon, der wir $\frac{1}{5}$ bis $\frac{2}{5}$ der zur völligen Neutralisation nöthigen Normalsodalösung zugesetzt hatten. Schon auf neutraler Bouillon war die Entwicklung unbedeutend, zuweilen sogar Null. Der Zusatz von 1 Procent Normalsodalösung zu neutraler Bouillon hatte schon absolut hemmende Wirkung. Zu diesen Versuchen verwendeten wir Chapoteau's und Aschmann's Pepton.

Mit der Entwicklung der Culturen tritt eine Veränderung in der Reaction des Nährbodens auf. Bei verschiedenen Versuchen sahen wir, dass die primäre Acidität in den ersten 24 bis 48 Stunden zunimmt, aber im Allgemeinen tritt schon am 5. Tage alkalische Reaction auf, die am 9. bis 10. Tage ihr Maximum erreicht, um dann mehr weniger stationär zu bleiben. Als Indicator diente Phenolphthaleïn. Uebrigens bläut die Bouillon das Lackmuspapier selbst bei einem Maximum von Acidität.

Thierversuche.

Der *Diplococcus meningitidis* ist für Thiere wenig pathogen.

Alle Infectionsversuche, die wir auf subcutanem Wege an Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen anstellten, blieben erfolglos, obwohl wir ziemlich starke Dosen von Reinculturen ($\frac{1}{2}$ bis 1 Ascitesagar-cultur), oder die an Bakterien reiche Cerebrospinalflüssigkeit selbst verwendeten.

Die intrapleurale oder peritoneale Impfung ist bei Meerschweinchen und Maus häufig tödtlich; von beiden Thieren schien uns letztere em-

pfändlicher. Verschiedene, auf ähnliche Weise mit $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Ascitesagarcultur inoculirte Kaninchen widerstanden stets.

Bei der Maus tritt der Tod innerhalb 16 bis 48 Stunden ein, wenn die Impfung mit frischen Culturen und mit Dosen, nicht unter $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{4}$ Ascitesagarcultur gemacht wurde. Kleine Dosen sind häufig unschädlich und selbst bei den oben angegebenen tritt nicht immer der Tod ein. Bei der Autopsie der an Pleuralinfection zu Grunde gegangenen Thiere findet man in der Pleura ein mehr weniger reichliches eiteriges Exsudat, das zuweilen in gewissen Fällen hämorrhagisch ist. Zuweilen finden sich Pseudomembranen an der Lungenoberfläche. Im Exsudat finden sich reichliche Diplokokken mit denselben morphologischen und tinctoriellen Merkmalen wie beim Menschen. Die extracelluläre Form herrscht vor.

Die Milz ist an Volum vermehrt, roth, aber nicht von weicher Consistenz. In Milzsaftpräparaten findet sich der *Micrococcus meningitidis*, häufig degenerirt; die Aussaaten sind positiv. Die Culturen aus dem Blute sind ebenfalls häufig positiv, während in directen Präparaten sich manchmal der Mikroorganismus nicht findet. Es existirt also in diesen Fällen eine wirkliche Infection. Dahingegen geben bei Thieren, welche erst spät (5. bis 8. Tag) sterben, sowohl directes Präparat, wie Culturen ein negatives Resultat.

Die intraperitoneale Impfung verursacht bei der Maus ebenso wie die intrapleurale in den meisten Fällen eine Allgemeininfection.

Das Meerschweinchen scheint uns widerstandsfähiger als die Maus, aber häufig wirkte bei diesen Thieren die intrapleurale und intraperitoneale Injection tödtlich; die Infection nimmt denselben Gang wie bei der Maus mit den gleichen Befunden. Die subdurale Inoculation (nach Trepanation) ergab uns positive Resultate. An der Injectionsstelle sind die Mikrokokken ansserordentlich zahlreich. Die Culturen aus dem Blüt, der Milzpulpa und der Injectionsstelle sind positiv. Die Thiere erliegen in 24 bis 48 Stunden.

Verschiedene Versuche machten wir auch, Affen zu inficiren. Eines dieser Thiere wurde trepanirt und unter die Dura mater geimpft, zwei erhielten Injectionen in den Spinalcanal mit grossen Dosen frischgezüchteter Mikrobienculturen. Resultat völlig negativ.

Bei einem anderen Affen versuchten wir die Infection vom Nasencanal aus zu bewerkstelligen. Wir tränkten zu diesem Zwecke sterilisirte Wattebäuschchen mit einer Bouillonaufschwemmung 24 stündiger Ascitesagarculturen des *Diplococcus Weichselbaum* (2. Generation) und rieben damit die Nasenschleimhaut. Das Thier zeigte nicht das geringste Krank-

heitssymptom. Dasselbe negative Resultat erhielten wir auch bei Infectionsversuchen per viam nasalem an Meerschweinchen.

Fünf Ziegen, die nach der Trepanation unter die Dura mater geimpft wurden (drei mit frischen Culturen, zwei mit Eiter), eine mit Impfung in den Sinus frontalis, eine andere mit solcher in den Rückenmarkscanal (nach dem Vorgange von Heubner) widerstanden alle nach leichter Temperatursteigerung, die in Lysis ausklang.

Bei diesen Inoculationen verwendeten wir $\frac{1}{2}$ bis 1 Ascitesagarcultur von 24 Stunden.

Ebenfalls refractär verhielt sich eine Taube, die wir in den Brustmuskel mit einer Aufschwemmung einer 20stündigen Ascitesagarcultur (4. Generation) impften.

Wir machten noch eine beschränkte Anzahl von Versuchen, um zu bestimmen, ob es möglich sein würde, die Virulenz des Micrococcus meningitidis zu erhöhen, indem wir das Pleuraexsudat der an Inoculation zu Grunde gegangenen Mäuse direct auf andere Mäuse übertrugen. Im Allgemeinen widerstand das zweite geimpfte Thier und nur ein Mal sahen wir den Tod in diesem Falle eintreten. Das Pleuraexsudat der zweiten Thiere dieser Versuchsreihe bot einen interessanten Anblick. Während bei den ersten Thieren sich zahlreiche, meistentheils extracelluläre Diplokokken vorfanden, so dass man bei manchen Präparaten eine abundante Reincultur auf künstlichem Nährboden vor sich zu haben glaubte, enthielt das Exsudat der zweiten Thiere sozusagen nur intracelluläre Bakterienformen, als ob ein energischer Vorgang von Phagocytose stattgefunden habe. Eine, mit 1^{cm} dieses Exsudates geimpfte dritte Maus blieb am Leben.

Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse.

Da wir in der Litteratur, die uns zu Gebote steht, nur beschränkte Angaben über dieses Thema fanden, beschlossen wir, dasselbe einem etwas systematischeren Studium zu unterziehen.

Austrocknung. Albrecht und Ghon sahen, dass Culturaufschwemmungen, auf sterilen Deckgläschen angetrocknet (lufttrocken), niemals über 24 Stunden einer Temperatur, sei es von 21°, sei es von 37° widerstanden.

Wir stellten verschiedene Reihen von Untersuchungen an über die Widerstandsfähigkeit gegen Austrocknung.

Bei der ersten Reihe wandten wir folgende Technik an, die in unserem Institut schon mutatis mutandis zu einem ähnlichen Studium für den von der portugiesischen Commission bei der Schlafkrankheit gefundenen Streptococcus benutzt worden war. In kurzen, 10 bis 12^{cm} langen

sterilisirten Reagensgläsern, die mit kurzen Baumwollbäuschchen verschlossen werden, breitet man mit einem Platindraht oder besser noch mit einem sterilisirten Wattebäuschchen auf der inneren Seite eine dünne Schicht einer gut entwickelten *Ascitesagarcultur* von 24 Stunden derart aus, dass sie einen Ring von 1 bis 1.5^{cm} Höhe bildet.

Nach Ablauf der nöthigen Zeit giebt man in diese Reagensgläser eine genügende Menge Bouillon, um jene Bakterienculturschicht zu decken, und stellt sie in Brütöfen, wo sie wenigstens 14 Tage verbleiben. Tritt eventuell eine Entwicklung auf, so sieht man zu, ob es sich wirklich um den *Micrococcus Weichselbaum* handelt, oder um irgend welche Verunreinigung, die sich übrigens bei dieser Technik leicht vermeiden lässt. Zu jedem Versuche diente noch ein Controlglas, in das wir sogleich nach Austrocknung der Culturen Bouillon gegeben hatten.

1. Versuch. Von 22 Reagensgläsern, die mit einer *Ascitesagarcultur* von 24 Stunden (Stamm Raul, 19. Generation) beschickt worden waren, wurden fünf einer Wärme von 37°, fünf einer solchen von 24°, fünf im Brutschrank von 19° und sechs endlich einer Zimmertemperatur, die zwischen 18 und 20° C. oscillirte, ausgesetzt; letztere im diffusen und schwachen Lichte eines halberleuchteten Zimmers. Das 22. Glas ist das Controlglas. Nach 24 Stunden erhielten alle weitere Bouillon und wurden dann während 14 Tagen im Brütöfen von 37° gehalten. In keinem der Reagensgläser beobachtete man die mindeste Spur einer Entwicklung, ausgenommen das Controlglas, in welchem schon nach 24 Stunden Wachsthum auftrat. Dieser erste Versuch, dessen Ergebnisse völlig übereinstimmen mit denjenigen von Albrecht und Ghon, zeigte, dass nach 24 Stunden die Lebensfähigkeit der Culturen des *Micrococcus meningitidis* schon zerstört worden ist durch Austrocknung bei 37°, 24°, 19° und bei einer zwischen 18 und 20° wechselnden Zimmertemperatur.

2. Versuch. Nach Feststellung dieser Tatsache war es angezeigt, diesen Versuch zu erweitern, um das Zeitminimum zu bestimmen, in welchem sich die Abtödtung der Culturen vollzieht. Wir stellten also später einen neuen Versuch an, genau nach der obigen Technik, jedoch unter Anwendung zweier Mikrobienstämme, Stamm Raul, 50. Generation, und Stamm *Marinha*, 8. Generation. Von jedem dieser Stämme wurden acht Reagensgläser in Brütöfen gestellt (sehr trockene Atmosphäre), acht andere wurden bei Zimmertemperatur an dunklem Orte belassen, wo die Temperatur zwischen 20 und 25° C. oscillirte bei einem relativen Feuchtigkeitsgehalt von 80 Procent. Von 3 zu 3 Stunden wurde ein Versuchsglas von jedem der Stämme, sei es aus der Laboratoriumstemperatur, sei es aus der von 37° entnommen und nach Zusatz von Bouillon in den Brüt-

schränk von 37° gestellt. Alle Gläser blieben steril, einschliesslich jener, die schon nach 3 Stunden einen Zusatz von Nährmitteln erhalten hatten.

Mithin verlieren bei dieser Technik die Culturen des *Diplococcus meningitidis* ihre Lebensfähigkeit in der kurzen Frist von 3 Stunden, selbst bei einer Temperatur von 20 bis 25° und bei einem ziemlich hohen atmosphärischen Feuchtigkeitsgehalt.

3. Versuch. Da auf der glatten Wand des Reagensglases die Austrocknung rapide vor sich geht, griffen wir zu einem anderen Mittel, bei dem sie vielleicht einen langsameren Verlauf nehmen würde.

Stückchen von Baumwolltuch wurden in ähnlichen Reagensgläsern, wie im vorigen Versuch, aber von etwas weiterem Durchmesser (18^{mm}) sterilisirt und dann mit 24stündigen *Ascitesagarculturen* der Stämme Raul 50. Generation und Marinha 8. Generation bestrichen. Ein Theil war (vor Licht geschützt) einer Zimmertemperatur von 20 bis 25° ausgesetzt (Feuchtigkeitsgehalt 80 Procent), ein anderer Theil in den Brütschränk von 37° gestellt.

Ebenfalls von 3 zu 3 Stunden bis zum Ablauf von 24 Stunden wurden die Gläser entnommen und ihnen Bouillon zugesetzt. Die nach 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Stunden entnommenen Gläser blieben alle steril. In den nach 3 Stunden entnommenen war Stamm Marinha (8. Generation) steril, nur der Stamm Raul, welcher in Zimmertemperatur geblieben war, ergab Wachsthum.

4. Versuch. Dieselbe Technik, wie beim vorhergehenden. Die Laboratoriumstemperatur schwankte zwischen 25 und 27° (Feuchtigkeitsgehalt 80 Procent). Nach 3 Stunden alles steril.

Folglich tritt auf Glas bei 37° und bei Zimmertemperatur die Einbusse der Lebensfähigkeit in höchstens 3 Stunden ein. Auf Baumwollstückchen, bei Zimmertemperatur sind die Culturen erst nach 6 Stunden abgetödtet, nach 3 Stunden waren die Resultate bald positiv, bald negativ.

Sonnenlicht. Gut entwickelte 24stündige Culturen (Stamm Raul 31. Gener. und Stamm Eugenia, 4. Gener.) wurden der directen Einwirkung des Sonnenlichtes von 10 Uhr Morgens bis 6 Uhr Abends ausgesetzt. In den Mittags, um 2 Uhr, 4 Uhr und 6 Uhr entnommenen Gläsern war die Lebensfähigkeit vollständig aufgehoben, denn die reichlichen Aussaaten, die mit einem grossen Theil dieser Culturen in frischen *Ascitesagartuben* gemacht wurden, blieben vollständig steril. Während des Versuches war die Sonne nur vorübergehend nach 4 Uhr von kleinen Wolken bedeckt, sonst immer frei. Ein bei den Reagensgläsern aufgestelltes Thermometer zeigte, dass die Temperatur bis 41° gestiegen war, jedoch nur für sehr kurze Zeit, im Allgemeinen betrug sie stets 35 bis 37°.

Es genügten also 2 Stunden directer Sonnenbestrahlung, um die Vitalität unserer Culturen zum Erlöschen zu bringen. Um den Einfluss, den die Temperatur bei diesen Versuchen etwa üben konnte, auszuschliessen, stellten wir gleichzeitig zwei Controлтuben auf, die in mehreren Schichten schwarzen Papieres eingehüllt waren, innerhalb welcher also die Temperatur offenbar höher sein musste, als in den unbedeckten Tuben. Die Aussaaten, die von diesen, erst nach 6 Stunden entnommenen Gläsern gemacht wurden, ergaben schon am folgenden Tage Wachsthum.

In einem 2. Versuche, in dem ebenfalls gut entwickelte Ascitesagarculturen (Stamm Raul 67. Generation und Stamm Marinha 22. Generation) angewendet wurden, wurden die Gläser dem directen Sonnenlichte vom Mittag bis zum Abend ausgesetzt, eingetaucht in einem gläsernen Recipienten, durch den beständig frisches Wasser floss. Die Temperatur ging nicht über 37° hinaus. In den um 2 Uhr entnommenen Gläsern, also nach nur 2ständiger Sonnenlichtwirkung war die Lebensfähigkeit schon erloschen wie beim ersten Versuch.

Feuchte Hitze. Der Versuch ward mit Capillarröhren gemacht, die mit einer dicken Bouillonaufschwemmung von 24ständiger Ascitesagarcultur gefüllt war. Nach Ablauf der nöthigen Zeit wurde der Inhalt jeder Capillarröhre auf Ascitesagar ausgesät und die Resultate nach 15 Tagen im Brütoven (37°) beobachtet. Zu diesem Versuche wurde Stamm Raul 20. Generation verwendet. Für jede Temperatur wurden die Röhren im Wasserbad während 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45 und 60 Minuten eingetaucht.

Bei 50° waren die Proben von 1 und 3 Minuten lebend, die von 5 Minuten todt. Bei 55° lebend die von 1 Minute, abgestorben die von 3 Minuten.

Bei 60, 70 und 80° abgestorben nach 1 Minute.

Bei 100° war in der ersten Röhre, die nach 30 Secunden entnommen wurde, die Vitalität schon erloschen.

Kälte. Um die Widerstandsfähigkeit des *Mikrococcus intracellularis* gegen Kälte festzustellen, setzten wir 24ständige Bouillonculturen in Reagensgläsern, die mit Gummikappen versehen und von Eis umschichtet waren, aus. Während des Versuches schwankte die Temperatur zwischen 0 und 7°. Von Zeit zu Zeit gemachte Ueberimpfungen ergaben, dass noch nach 1 Monat die Culturen lebensfähig geblieben waren. Hier wurde der Versuch abgebrochen. Es ist also nicht ausgeschlossen, dass die Widerstandsfähigkeit gegen Kälte auf einen noch längeren Zeitraum sich erstreckt.

Desinfectionsmittel. Die Versuche über die baktericide Kraft verschiedener Antiseptica wurden alle mit Bouillonculturen angestellt,

welche 24 Stunden im Brutschrank von 37° verweilt hatten. Wir verwendeten Miquel'sche Kolben, deren jeder genau 10^{cem} Cultur enthielt. Jedem Glas, das bei Zimmertemperatur aufgestellt war, wurde das Antisepticum zugesetzt, eventuell bis zur gewünschten Concentration mit sterilisirtem Wasser verdünnt.

Nach 1, 3, 5, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten (für Sublimat auch sofort und nach 30 Secunden) entnahmen wir 2 Oesen der mit dem Desinfectionsmittel versetzten Culturen und impften auf neue Bouillon über. Wenn es sich um starke Antiseptica handelte, wie Hydrargyrum bichloratum, wurden die Ueberimpfungen in Bouillonballons von 400 bis 500^{cem} gemacht. Für jedes Antisepticum machten wir immer einen Controlversuch, um zu sehen, ob die unbedeutende Menge des Antisepticums, die in jenen zwei zur Probe entnommenen Oesen enthalten sein konnten, einen hemmenden Einfluss ausüben würden. Deshalb stellten wir ein Kölbchen auf, das dieselbe Menge Bouillon enthielt, wie die Versuchsgläschen und fügten ihm 2 Oesen einer 24stündigen Bouillon-cultur und 3 Oesen einer antiseptischen Lösung von derselben Concentration hinzu, wie sie beim Hauptversuch angewendet worden war.

So enthielt das Controlgläschen sicherlich mehr Antisepticum als die anderen Uebertragungen. In der ganzen Versuchsreihe trat im Controlgläschen bei allen Antisepticis nach 24 Stunden beträchtliches Wachsthum auf, mit Ausnahme des Creolins und des Sublimats, bei welchen sich das Wachsthum erst nach 2 Mal 24 Stunden zeigte. Mit Creolin und Acid. carbol. machten wir zwei Versuchsreihen, eine mit Stamm Raul 25. Generation, eine andere mit Stamm Eugenia 3. Generation. Die ausgesäten Culturen blieben wenigstens 15 Tage in einer Temperatur von 37° und erst, wenn nach dieser Zeit keine Entwicklung aufgetreten war, bezeichneten wir den Einfluss des Antisepticums als wirksam.

In folgender Uebersicht geben wir das Resultat dieser Versuche.

Antiseptica	Procentgehalt	Geringste zur Abtödtung der Culturen erforderliche Einwirkungsdauer (Minuten)
Carbolsäure	1:100	1
Creolin (Pearson)	1:100	1
Lysol (Schülke & Mayr) .	1:1000	(nach 60 Minuten nicht abgetödtet)
Lysol " " " .	1:100	1
Chlorkalk	1:100	(nach 60 Minuten nicht abgetödtet)
Formaldehydum solutum .	1:100	10
(Schering) Ph. G. IV		
Kupfersulfat	1:100	60
Aniodol	1:1000	(nach 60 Minuten nicht abgetödtet)
Collargol	1:1000	desgl.
Sublimat	1:1000	sofort

Betrachten wir Angesichts all' dieser Versuche die Widerstandsfähigkeit des *Mikrococcus intracellularis* gegen schädigende Einflüsse, so sehen wir, dass sie von der allerschwächsten Art ist. Feuchte Hitze, Austrocknung, Sonnenlicht und die Antiseptica von bekannter Wirksamkeit vernichten den Erreger der Meningitis epidemica in ausserordentlich schneller Weise.

Diese Resultate, übereinstimmend mit denen von Albrecht und Ghon (Wärme und Austrocknung) stehen jedoch im förmlichsten Gegensatz mit den von Jaeger und Germano erhaltenen. Wir schrieben sogleich diese Thatsache der Verschiedenheit der bei den entsprechenden Versuchen angewendeten Mikroben zu und um festzustellen, ob dem so sei, liessen wir aus dem Laboratorium von Král eine Cultur des Jaeger'schen Coccus¹ kommen. Dieses Microbium zeigte sich uns völlig verschieden von dem, was wir in allen unseren Fällen reingezüchtet hatten. Es stellt sich in den Culturen in Form von Diplo- und Tetrakokken dar, entfärbt sich nicht nach Gram (bezw. Nicolle und Claudius), seine Colonieen auf Agar und Ascitesagar sind sehr verschieden von denen des Weichselbaum'schen *Diplococcus*, stets kleiner, ohne deren Durchsichtigkeit und ohne Bildung der dunklen Auflagerungen, die Kokken bilden keine Kahmhaut an der Bouillonoberfläche und wachsen auf letzterem Nährboden anaërob (Hydrogenium und consecutives Vacuum) und entwickeln sich auf Gelatine bei 20 bis 22°. Alle diese Merkmale machen aus ihm nach unserem Dafürhalten ein völlig vom Weichselbaum'schen verschiedenes Bacterium.

Dass verschiedene Abweichungen in den verschiedenen Stämmen desselben Microbiums existiren, ist eine bekannte Thatsache, aber wenn man so ungeheure Variationen und so radicale Unterschiede innerhalb derselben Bakterienart als möglich zuliesse, dann versteht man kaum, was man unter der Bezeichnung „Species“ in der Bakteriologie annehmen soll. Die vergleichenden Versuche, die wir über die Widerstandsfähigkeit des Jaeger'schen Microbiums gegen Austrocknung, Sonnenlicht, Sublimat und Carbolsäure anstellten, rechtfertigten unsere Idee. Der Zimmertemperatur widerstand der Jaeger'sche Coccus auf Glas (gleiche Technik wie oben) 13 Tage und auf Baumwollstückchen 24 Tage lang. Der Versuch ward nicht länger fortgesetzt, aber er genügt, um den grossen Unterschied in der Widerstandsfähigkeit darzuthun, die beide Bakterien gegen Austrocknung besitzen. Was die Antiseptica angeht, war nach der angegebenen Technik der Jaeger'sche Coccus mit 1 Procent Carbolsäure noch nach 1 Stunde lebend, mit 5 procentiger nach 1 Minute abgetödtet, in Sublimat 1:1000 nach 1 Stunde noch lebendig.

¹ Diese Cultur, mit der Jaeger gearbeitet hat, dürfte überhaupt keine echte Meningokokkencultur gewesen sein.

Diese Ergebnisse stimmen also überein mit denen von Germano, welcher sie der Austrocknung 90 Tage widerstehen sah, und mit den Jaeger'schen mit Sublimat und 5 procentiger Carbolsäure (Seidenfäden mit frischen Culturen imprägnirt). Im Sublimat widerstanden sie 1 Stunde, in Carbolsäure waren sie nach 1 Minute lebend, in 5 Minuten abgetödtet. Bei unserem Versuche hatte die 5 procentige Carbolsäure die Vitalität nach 1 Minute zerstört. Die Unterschiede kommen also zweifellos von der Verschiedenheit der von Albrecht und Ghon und uns einerseits und von Germano und Jaeger andererseits verwendeten Mikroben her.

Der Wirkung des Sonnenlichtes (Technik und Bedingungen wie bei unserem zweiten Versuche) widerstand das Jaeger'sche Microbium in den 6 Stunden, die es der Sonne ausgesetzt war, zeigte sich somit auch hier viel resistenter als das Weichselbaum'sche.

Agglutinationsversuche.

Im Jahre 1901 fanden Albrecht und Ghon bei Inoculation abgetödteter Culturen des *Diplococcus Weichselbaum* in die Bauchhöhle von Kaninchen, dass das Serum jener Thiere stark agglutinirende Eigenschaften erlangt hatte. Da man dieses beim Blute der Kaninchen und anderer Thiere in normalem Zustande nicht beobachtet und auch heterologe Sera einschliesslich des durch Injection von *Micrococcus catarrhalis* erhaltenen nicht diesen Effect hervorbrachten, so neigen die Autoren zu der Annahme, dass man die beobachtete Agglutination als spezifische betrachten müsse.

Unsere Versuche in diesem Sinne sind noch im Gange und erst später werden wir darüber berichten können. Wir müssen unterdessen sagen, dass es uns bis heute nicht gelungen ist, dem Blute von Kaninchen durch intraperitoneale, interpleurale und subcutane Injection von todtten und lebenden Culturen des Weichselbaum'schen *Micrococcus* agglutinirende Eigenschaften mitzutheilen. Bei einem unserer Kaninchen, das im Ganzen eine halbe lebende *Ascitesagarcultur* in die Pleura, dreieinhalb abgetödtete Culturen in das Peritoneum und zwei lebende unter die Haut erhalten hatte, wies das 8 Tage nach der letzten Inoculation entnommene Blut in der Verdünnung 1:5 keine agglutinirende Kraft auf. Ein anderes, welches eine halbe, gleichfalls lebende *Ascitesagarcultur* in die Pleura 5, eine halbe abgetödtete in's Peritoneum und zwei lebende unter die Haut erhalten hatte, wies ebenfalls keine agglutinirenden Eigenschaften auf.

¹ Wir haben bereits oben erwähnt, dass Jaeger neuerdings seine Culturen mit denen Weichselbaum's identificirt hat. Seine Angaben über positive Gramfärbung hat er damit wohl corrigirt.

Diese Behandlung dauerte $2\frac{1}{2}$ Monate, wobei die Thiere an Gewicht zunahmen.¹

Im Gegentheil wies eine Ziege (sie wurde immer auf subcutanem Wege inoculirt, erhielt in der ersten Einspritzung 10^{cem} einer durch Chloroformdämpfe abgetödteten Cultur und weiter von lebenden Culturen in $2\frac{1}{2}$ Monaten im Ganzen 60^{cem}) in ihrem Blute deutliche agglutinirende Eigenschaften bis 1:50 und nur Spuren bei einer Verdünnung von 1:100 auf. Da die Versuche noch fortgesetzt werden, wollen wir hier nur die Resultate erörtern, die wir in unseren Forschungen über die agglutinirenden Eigenschaften des Serums der an Meningitis cerebros spinalis epidemica erkrankten oder davon geheilten Individuen erhielten, indem wir so nach dem Vorschlag von Albrecht und Ghon feststellten, ob das bei experimenteller Uebertragung beobachtete Phänomen in gleicher Weise bei den auf natürlichem Wege durch den *Diplococcus meningitidis* Inficirten auftrate.

Bis jetzt ist uns nicht bekannt, dass solche Versuche angestellt worden seien, und da wir Gelegenheit hatten, dies zu thun, halten wir es für angebracht, sie schon jetzt zu beschreiben, obgleich die Zahl der Beobachtungen nicht gross ist.

Vom Gesichtspunkte der Agglutination aus untersuchten wir bis jetzt das Serum von 6 Kranken und 15 geheilten Patienten, von deren Heilung bis zum Tage der Blutentziehung zwischen 8 bis 14 Monate verflossen waren. Bevor wir die Resultate, zu denen wir gelangten, berichten und die summarisch in Tabelle I und II ausgedrückt sind, wollen wir die Technik angeben, die wir bei unseren Forschungen befolgten. Anfangs nahmen wir die Methode Lubowski's zu Hülfe, später, als wir bemerkten, dass sich Bouillon in gleicher Weise für die Beobachtung des Phänomens eignete, wendeten wir 24stündige Culturen davon an, welche genügend homogen sind. In kleine sterilisirte Reagensgläser von 5^{mm} innerem Durchmesser gaben wir 0.5^{cem} Bouillon der Cultur, mit graduirten Pipetten fügten wir das Serum bis zur nöthigen Verdünnung zu. Das Phänomen ward immer mit nacktem Auge beobachtet oder, wenn nöthig, mit schwacher Lupe. Wir sahen, dass die Reaction bei Zimmertemperatur eintritt, jedoch hat das Verweilen der Röhren im Brutschrank günstige Einwirkung. Manchmal tritt sie rasch auf, d. i. wenige Minuten nach Hinzufügung des Serums, andere Male langsamer, besonders bei starken Verdünnungen, wo man ihren Beginn nach $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde beobachtet.

¹ Neuerdings hat Jaeger a. a. O. auch nach intravenösen Injectionen bei Kaninchen ein gut agglutinirendes Serum erzielt. Wir werden deshalb später auch nach dieser Methode unsere Thiere immunisiren.

Tabelle I. Kranke.

Name	Alter in Jahren	Krankheits- verlauf	Krankheits- beginn 1903	Datum der Blutentnahme 1903	Krankheitsstag	Agglutination bei							
						1:5	1:10	1:15	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500
Emilia	30	schwer	5. Februar	2. April	56.	+	+	+	+	+	+	+	±
Rosaria L.	30	"	27. "	2. "	34.	+	+	+	+	+	+	+	-
Eugenia	10	mittelschwer	29. April	3. Mai	4.	+	+	-	-	+	-	-	-
Joaquina de J.	15	"	11. Mai	15. Mai 30. "	{ 4. 19.	-	+	-	+	±	-	±	-
Antonio P. A.	18	gutartig	3. Juni	12. Juni 7. Juli	{ 9. 34.	-	+	0	0	0	0	-	-
Judith	8	schwer	25. "	29. Juni 8. Juli	{ 4. 13.	+	+	+	-	+	+	0	0

+ = Agglutination. ± = Spuren.
0 = Keine Agglutination. - = Reaction nicht geprüft.

Die Erscheinung giebt sich, wie man weiss, kund, durch Bildung kleiner Häufchen, welche allmählich an Volumen zunehmen, und welche bei completer Reaction sich am Grunde des Recipienten niederschlagen, wobei die Bouillon sich gänzlich aufhellt. Tritt nur ein Beginn der Reaction auf, in welchem Falle die Häufchen klein bleiben und die Bouillon sich nicht aufhellt, so bezeichnen wir dies durch Spuren.

Die letzten Versuche mit dem Serum von Antonio P. A., und Judith wurden schon, nach der von Kolle und Martini für den Pestbacillus angegebenen Technik gemacht.

Aus Tabelle I ersieht man, dass das Serum aller von uns untersuchten Meningitiker die Eigenschaft besitzt, den *Diplococcus meningitidis* zu agglutiniren. In drei Fällen war das Agglutinationsvermögen bei einem Kranken schon am 4. Krankheitstage 1:50, bei einem anderen war die Reaction deutlich bei 1:10, während bei 1:50 nur Spuren auftraten, und beim dritten erreichte sie gar eine Kraft von 1:100. Bei den übrigen Kranken wurde die Blutentziehung in schon vorgerückteren Stadien des Krankheitsverlaufes gemacht, am 9., 34. und 56. Tag.

Bei einem unserer Kranken beobachteten wir die Agglutinationsreaction, bevor wir den *Diplococcus* aus der Cerebrospinalflüssigkeit isoliren konnten. Es ist klar, dass diese Thatsache nur die Frühzeitigkeit des Auftretens der Agglutinine im Blute der Kranken betonen, niemals aber den Werth der Lumbalpunktion für die Diagnose der Meningitis beeinträchtigen soll, welch' letzterer offenbar die Priorität zukommt.

Es handelt sich um ein 10jähriges Kind, das am 30. April auf die Isolirstation des Königin Amelien-Hospitals kam mit Cephalalgie, Fieber und seit gestern bestehendem Opisthotonus. Bei der Untersuchung am 3. Mai hatte es nicht die leichteste Nackenstarre, war fieberfrei, das Kopfweh hatte aufgehört und nur das Kernig'sche Zeichen existirte, ein Beweis, dass irgend eine Reizung der Rückenmarkshäute vorhanden sein müsse. Die durch Lumbalpunktion gewonnene Flüssigkeit war klar, blieb auf den Aussaaten (Bouillon, Ascitesagar) steril, die mikroskopische Untersuchung liess kein Mikrobium nachweisen. Das Blut jedoch, das bei derselben Gelegenheit entnommen worden war, hatte deutliches Agglutinationsvermögen bis zu der Verdünnung 1:50. Am 5. Mai erschienen Cephalalgie, Nackenstarre und Fieber, zugleich mit Erbrechen cerebralen Charakters; wir machten also von Neuem die Lumbalpunktion, welche dieses Mal 20^{cem} eiterigseröse Flüssigkeit zu Tage förderte, die in mikroskopischem Präparate nur sehr wenige Weichselbaum'sche Diplokokken enthielt, auf den betreffenden Nährböden aber Reinculturen ergab. In drei Fällen konnten wir die agglutinirende Reaction während des Krankheitsverlaufes zu wiederholten Malen nachweisen. Im ersten agglutinierte das Serum im

Verhältniss von 1:10 (Spuren bei 1:50), am 4. und 19. Tage war die Agglutination deutlich bei 1:100, Spuren noch bei 1:200. Im zweiten Falle war die Agglutination am 9. Tage 1:10, am 34. Tage hatte sie sich auf derselben Stufe erhalten — deutliche Reaction bei 1:10, Spuren bei 1:15. Im dritten Falle endlich fiel das Agglutinationsvermögen vom 4. bis zum 13. Tage von 1:100 auf 1:50.

Nachdem wir das, was wir hier bei den wenigen von uns beobachteten Kranken ausgeführt haben, festgestellt hatten, schien es uns nicht weniger interessant zu sehen, ob die agglutinirenden Substanzen im Blute der Meningitisreconvalescenten fortbestehen würden, wie es bei anderen Infectionskrankheiten vorkommt.

In der That ist das Bestehen oder besser das Fortbestehen specifischer Wirkungen des Blutes bei Personen, die die verschiedensten Infectionen überstanden haben, eine bekannte und besonders beim Typhus studirte Thatsache. Weinberg fand bei 17 Individuen, die vor 4 bis 27 Jahren an Abdominaltyphus gelitten hatten, 6 Mal positive Reaction bei 1:10. In einem Falle von Fraenkel agglutinierte das $3\frac{1}{2}$ Jahre nach der Krankheit entnommene Blut den Typhusbacillus im Verhältniss 1:50. Koehler berichtet in seiner interessanten Arbeit über Agglutination über die zahlreichen diesbezüglichen Forschungen.

Betrachten wir von den 88 Fällen dieses Autors nur jene, die sich auf Individuen beziehen, die 8 Monate vor der Blutentnahme an Typhus abdominalis gelitten hatten, so sieht man, dass von 15 noch 8 die Gruber-Vidal'sche Reaction aufwiesen, die in ihrer Intensität zwischen 1:20 und 1:160 variierte.

Courmont sah bei 240 Beobachtungen die Reaction bei Kindern in den ersten 2 Monaten, bei Erwachsenen in 4 bis 5 Monaten nach der Infection verschwinden. Die Zahlen Koehler's, betreffend das Verhältniss zwischen Alter und Zeitpunkt des Schwindens der Blutagglutinine stimmen mit denen Courmont's überein. Bei 1 bis 10 Jahren $1\frac{1}{2}$ Monate im Durchschnitt, von 11 bis 20 Jahren $2\frac{1}{2}$ Monate und von 21 bis 30 Jahren 3 Monate.

Gehen wir zu unseren Fällen über, so zeigt Tabelle II bei fünf, deren Alter 10 Jahre nicht überschritt, 3 Mal positive Reaction (2 Mal bei 1:10, 1 Mal 1:50). Bei denjenigen von 11 zu 20 Jahren fand sich unter sieben Fällen 6 Mal positive Reaction (1 bei 1:20; 1 bei 1:50; 3 bei 1:100; 1 bei 1:1000).

Von den drei Fällen von 21 bis 30 Jahren war nur einer positiv mit sehr schwachem Agglutinationsvermögen (1:5).

Um festzustellen, ob irgend welche Beziehung zwischen Agglutinationsvermögen des Serums und Schwere der Erkrankung besteht, reichen

sicherlich unsere wenigen Fälle nicht aus. Von unseren sechs Kranken waren drei schwer ergriffen.

Von den geheilten beobachteten wir unter fünf Fällen mit benignem Verlaufe eine Agglutination bei 1:10, eine bei 1:100 und zwei gaben negatives Resultat.

Von mittelschweren Fällen war die Agglutination von 1:5 in einem Fall und 1:20 im anderen. Von den schweren Fällen endlich agglutinierten drei nicht bei 1:5, bei zwei erreichte die Agglutination 1:50, bei den restirenden betrug sie 1:100 bzw. 1:1000.

Nachdem wir das Vorhandensein des Agglutinationsvermögens bei Meningitikern festgestellt hatten, suchten wir natürlich weiter, ob das Serum von Gesunden oder von anderen Krankheiten Ergriffenen eine identische Einwirkung auf den Weichselbaum'schen Diplococcus ausübe.

Tabelle III giebt ein Bild vom Resultat dieser Untersuchungen, aus welcher wir das Fehlen des Agglutinationsvermögens im Blute Normaler oder heterogen Erkrankter bei Verdünnungen über 1:5 hinaus in allen unseren Fällen ersehen. Es ist klar, dass Untersuchungen in diesem Sinne noch weiteres Material erfordern. Eine interessante Frage war es, zu bestimmen, ob das Serum Meningitis epidemica-Kranker oder Reconvalescenter auch agglutinirende Eigenschaften für den Jaeger'schen Coccus besitzen, welcher bekanntermaassen beträchtlich von dem Weichselbaum'schen sich unterscheidet. Jaeger giebt, um die Identität beider zu rechtfertigen, in einer jüngsten Mittheilung an, dass das Serum von Thieren, die mit dem Weichselbaum'schen Diplococcus behandelt waren, sein Mikrobium agglutinire. Wir konnten diese Thatsache nicht bestätigen. Das Blut einer Ziege, die mit dem genuinen Weichselbaum'schen Coccus inoculirt war und diesem gegenüber bei 1:50 deutliche und bei 1:200 noch Spuren von Agglutination aufwies, zeigte sich dem Jaeger'schen Coccus gegenüber inactiv, selbst im Verhältniss von 1:5. (Die verwendete Cultur stammt aus dem Laboratorium von Král.) Bei einer Wiederholung ergab dieser Versuch dasselbe Resultat.

Ebenso agglutinierte das Blut von drei Kranken und einem Geheilten (Meningitis cerebrospinalis epidemica bakteriologisch festgestellt) den Micrococcus intracellularis bzw. in der Proportion 1:100, 1:10, 1:50, 1:50, nicht jedoch den Jaeger'schen Coccus, selbst in Proportion von 1:5.

Daraus schliessen wir: Dass das Serum an Meningitis cerebrospinalis epidemica Erkrankter die Eigenschaft besitzt, den specifischen Erreger der Krankheit Diplococcus meningitidis zu agglutiniren;

dass diese Eigenschaft bei den Geheilten fortbesteht und selbst mehr als ein Jahr nach Beginn der Erkrankung noch beobachtet werden kann.

Tabelle III.

N a m e n	A l t e r	Normal oder Krankheit	Agglutination bei		B e o b a c h t u n g e n
			1 : 5	1 : 10	
Luiz D.	Erwachsen	Miliartuberculose	0	0	Agglutiniert den Koch'schen Bacillus bei 1 : 20
Antonio J. C.	20 Jahre	}	±	0	
José M. P.	23 "		0	0	
Manuel F. C.	18 "		0	0	
Manuel José	23 "		0	0	
Francisco Gaudencio	26 "		0	0	
Francisco da Piedade	18 "		0	0	
Antonio S.	7 "	Diphtherie	0	0	
Norberto B.	Erwachsen	Fistula stercoralis	0	0	
Bett 6, Marinehospital	"	Tuberculosis pulmon.	0	0	
" 5, "	"	"	0	0	Agglutiniert den Tuberkelbacillus bei 1 : 20 ¹ Spur. v. Agglut. für d. Tuberkelbac. bei 1 : 5 Agglutiniert den Tuberkelbacillus bei 1 : 20 Untersuchung des Auswurfs positiv
Hospital S. José, Bett 16	"	"	0	0	
" " 10	"	"	0	0	
" " 13	"	"	0	0	
" " 17	"	"	0	0	
" " 20	"	"	0	0	
" " 9	"	"	0	0	
" " "	"	"	0	0	
" " "	"	"	0	0	
" " "	"	"	0	0	

¹ Die Agglutinationsversuche für den Tuberkelbacillus wurden von Ayres Kopke ausgeführt, dem wir für seine Angaben bestens danken.

Ferner sind wir veranlasst, zu glauben, dass es sich um eine specifische Reaction handelt, obgleich die Anzahl unserer Beobachtungen bis jetzt nicht gross ist. Die Kenntniss jedoch von Erscheinungen bei anderen Infectiouskrankheiten, das constante Vorkommen des Phänomens bei den sechs daraufhin untersuchten Kranken, die Thatsache des Fortbestehens von Agglutininen beim Menschen und die aus dem Thierversuch gezogenen Ergebnisse bestärken in der That nur unsere Meinungen.

Wenn ausgedehntere Beobachtungen diese Thatsache bestätigen sollten, dann wird sie zur Diagnose der Meningitis cerebrospinalis dienen können, besonders in Fällen, in welchen irgend welche Umstände der leichten Ausführung der Lumbalpunktion im Wege stünden.

Die Ergebnisse des Thierexperimentes aber könnten einen neuen Weg eröffnen für die Erkenntniss der Species *Micrococcus intracellularis meningitidis*, die bis heute der Gegenstand starker Meinungsverschiedenheiten und Ursache schädlicher Irrthümer gewesen ist.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Abrunhosa, A. J., A meningite cerebro-espinhal epidemica (epidemia de Monforte). *O Escholiaste Medico*. 1861. Nr. 155. p. 161.
2. Albrecht und Ghon, Ueber die Aetiologie und pathologische Anatomie der Meningitis cerebrospinalis epidemica. *Wiener klin. Wochenschrift*. 1901. S. 984.
3. Dieselben, Noch einmal der Meningococcus intracellularis. *Ebenda*. 1902. S. 1219.
4. Dieselben, Zur Frage der morphologischen und biologischen Charakterisirung des Meningococcus intracellularis. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1903. Abth. I Orig. Bd. XXXIII. S. 496.
5. Bettencourt, Moraes Sarmento, Gomes de Rezende e Carlos França, Sobre o diplococcus intracellularis meningitidis de Weichselbaum. *Revista portuguesa de medicina e cirurgia praticas*. 1901. Nr. 116. p. 225.
6. Councilman, Mallory u. Wright, Epidemic cerebrospinal meningitis and its relation to other forms of meningitis. *Report of the State Board of Health of Massachusetts*. Boston 1898.
7. Cagigal, A epidemia de Quintanilha. *Medicina Contemporanea*. 1900. Nr. 13. S. 104.
8. Derselbe, Apontamentos e breves conciderações sobre a epidemia de meningite cerebro-espinhal epidemica no concelho de Bragança. *Revista portuguesa de medicina e cirurgia praticas*. 1901. Vol. X. p. 97.
9. Dias d'Almeida, Para a historia da meningite cerebro-espinhal entre nós *Gazeta medica do Porto*. 1901. Nr. 6. p. 189.
10. *O Escholiaste Medico*. 1861—1865.
11. Faber, E., Bakteriologische Untersuchungen von Fällen epidemischer Cerebrospinalmeningitis in Kopenhagen im Sommer 1898. *Diese Zeitschrift*. 1900. Bd. XXXIV. S. 253.
12. França, C., Meningite cerebro-espinhal epidemica. *Relatorio apresentado ao Conselheiro Enfermeiro-Mór dos Hospitales*. Lisboa 1903.
13. Gradwohl, R., Epidemic cerebrospinal meningitis: report of thirty-four cases, with special reference to the bacteriologic features of the disease. Referat in *Centralblatt für Bakteriologie*. 1901. Bd. XXIX. S. 265.
14. Guedes da Silva, Dois casos de meningite cerebro-espinhal epidemica. *Gazeta medica do Porto*. 1901. Nr. 6. p. 191.
15. Germano, E., Die Uebertragung von Infectionskrankheiten durch die Luft. *Diese Zeitschrift*. 1897. Bd. XXVI. S. 273.
16. Jaeger H., Zur Aetiologie der Meningitis cerebrospinalis epidemica. *Diese Zeitschrift*. 1895. Bd. XIX. S. 351.
17. Derselbe, *Die Cerebrospinalmeningitis als Heerseuche*. Bibliothek v. Coler. Berlin 1901.
18. Derselbe, Zur Frage der morphologischen und biologischen Charakterisirung des Meningococcus intracellularis. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1903. Abth. I. Orig. Bd. XXXIII. S. 23.
19. Derselbe, Ein Schlusswort zur Meningokokken-Polemik. *Ebenda*. 1903. Bd. XXXIII. S. 681.

20. Judice Cabral und Côrte-Real, Meningite cerebro-espinhal epidemica no Algarve. *Revista portugüesa de medicina e cirurgia praticas*. 1901. Nr. 112. p. 108.
21. Ramos Pereira, Os primeiros casos de meningite cerebro-espinhal epidemica no Porto. *Gazeta medica do Porto*. 1901. Nr. 6. p. 173.
22. Roncali, B., *Sopra la compressibilit dell' encefalo*. Roma 1898.
23. Souza Junior, Peste bubonica. *Estudos da epidemia do Porto*. Porto 1902.
24. Souza Junior und A. Rego, Meningite cerebro-espinhal, no Porto. *Gazeta medica do Porto*. 1901. Nr. 6. p. 191.
25. Weichselbaum, Ueber die Aetiologie der acuten Meningitis cerebrospinalis. Referat in Baumgarten's *Jahresbericht*. 1887.
26. Derselbe, Ueber die litterarischen Schicksale des „Diplococcus intracellularis meningitidis“ und seine tiologische Bedeutung. *Centralblatt fr Bakteriologie*. 1903. Abth. I. Orig. Bd. XXXIII. S. 510.
27. Xavier da Costa, Leses oculares na meningite epidemica. *Jornal da Sociedade das Sciencias Medicas de Lisboa*. Nr. 6. 1902.
28. Lepierre, Subsidio para o estudo do meningococco. *Movimento medico*, 1902 und *Journal de Physiologie et de Pathologie gnrale*. 1903. S. 527.

Erklrung der Abbildungen.

(Taf. VII—IX.)

Tafel VII.

Alle Bilder sind von natrlicher Grsse und von in Kaiserling'scher Lsung conservirten Prparaten entnommen.

Tafel VIII.

Figg. 1 und 3. Vergrsserung 10 Mal.

Fig. 2. Vergrsserung 20 Mal.

Figg. 4 und 5. Vergrsserung 1000 Mal.

Tafel IX.

Figg. 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 8 bei 1000facher Vergrsserung.

Fig. 7. Vergrsserung 4000 Mal.

Fig. 9. Vergrsserung 380 Mal.

Fig. 10. 3tgige Colonieen auf Ascitesagar in natrl. Grsse.

Fig. 11. 24stndige Colonieen auf Ascitesagar bei 18facher Vergrsserung.

Fig. 12. 72stndige Colonieen auf Ascitesagar bei 18facher Vergrsserung.

1

2

A. Bettencourt phot.

3