[Aus dem hygienischen Institut zu Göttingen.]

Die Uebertragung von Typhusbacillen auf Versuchsthiere.

Von

Dr. W. Sirotinin

aus St. Petersburg.

Im Laufe des letzten Jahres sind von mehreren Autoren Versuche mitgetheilt worden, in welchen angeblich eine Infection von Versuchsthiern — Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen — mit Typhusbacillen gelungen ist. Zuerst haben E. Fränkel und M. Simmonds¹ in einer gründlichen und für die Typhusätiologie nach verschiedenen Seiten hin bedeutungsvollen Arbeit berichtet, dass sie durch intraperitoneale und intravenöse Injection von Reinculturen der Gaffky'schen Typhusbacillen bei Mäusen und Kaninchen eine bald zum Tode führende Krankheit erzielten, welche durch eigenthümliche, an den Befund beim menschlichen Typhus erinnernde pathologisch-anatomische Veränderungen, nämlich Milztumor und Schwellung der Mesenterialdrüsen und der Darmfollikel, charakterisirt war. — Eine kurz darauf erschienene Publication von Seitz² bestätigte im Allgemeinen die Resultate jener Versuche; erweiterte dieselben aber noch durch eine Reihe sorgfältiger Experimente, in welchen gezeigt wurde, dass auch durch Einbringung der Culturen oder menschlicher Typhusdejectionen per os die gleiche Erkrankung der Versuchsthiere hervorgerufen werden kann, nachdem ähnlich wie bei den Experimenten mit Choleraeulturen eine Vorbereitung der Meerschweinchen durch Soda-lösung und Opiumtinctur vorausgegangen ist.

Die Ergebnisse dieser beiden neueren Arbeiten stehen in auffallendem Widerspruch mit den Angaben von Gaffky, der trotz vielfacher Variation

¹ *Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus.* Hamburg und Leipzig 1886.

² *Bacteriologische Studien zur Typhusätiologie.* München 1886.

der Methode stets vergeblich eine Infection von Thieren durch die von ihm isolirten Typhusbacillen versucht hatte. Der gleiche Contrast zeigt sich gegenüber den zahlreichen, stetig negativ ausgefallenen Versuchen, die im Göttinger hygienischen Institut zum Zweck der Uebertragung des Typhus auf Thiere angestellt worden sind.

Als ein Umstand, der von vornherein vielleicht geeignet erscheinen könnte, diese Differenz aufzuklären, fallen die grossen Mengen Cultur, bez. Dejectionen in's Auge, durch welche Fränkel und Simmonds sowohl wie Seitz ihre positiven Resultate erzielten. Erstere verwendeten milchig getrübe Aufschwemmung von Reinculturen in destillirtem Wasser und injicirten davon Mäusen intraperitoneal meist eine halbe, Kaninchen intravenös eine ganze Pravazspritze; Seitz brachte seinen Versuchsthieren 5 bis 10^{ccm} einer im Thermostat üppig entwickelten Bouilloncultur per os bei.

Derartig grosse Dosen sind allerdings bei den früheren Infectionsversuchen nicht, oder doch nur ganz ausnahmsweise zur Verwendung gekommen, in der gewiss richtigen Erwägung, dass eine wirkliche Infection wesentlich durch eine Vermehrung der Erreger im inficirten Körper und also von einer relativ kleinen Menge aus zu Stande kommen müsse; dass dagegen bei Application sehr grosser Massen von Bakterien eine Verwechslung mit Intoxication sich ereignen kann, die dann keineswegs den specifischen pathogenen Charakter der injicirten Art erweist, sondern die sich bekanntlich auch durch nicht infectiöse, aber bei ausgedehnter Cultur grosse Menge von Ptomainen producirende Saprophyten erzielen lässt.

In der That sprechen verschiedene Gründe dafür, dass die Typhusübertragungen auf Thiere, welche Fränkel und Simmonds und Seitz gelungen sind, ebensowohl als Intoxication der Versuchsthier, und nicht unbedingt eine Infection derselben aufgefasst werden können.

Darauf deutet zunächst der im Allgemeinen sehr rasche Verlauf der Erkrankung. „Die meisten der sei es nun durch directe Einverleibung der Reincultur in die Blutbahn oder sei es von der Bauchhöhle aus inficirten Thiere zeigten schon wenige Stunden nach beendeter Injection deutlich ausgesprochene Krankheitserscheinungen Diese Zustände währten nicht selten bis zum Eintritt des Todes der Thiere, welcher bei den meisten derselben innerhalb des ersten Tages, ausnahmsweise schon nach 3 bis 4 Stunden, selten nach 2 bis 4 Tagen erfolgte.“¹

Ferner traten die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei den ganz acut innerhalb 3 bis 5 Stunden zum Tode führenden Fällen gerade so prägnant hervor, wie bei den nach protrahirterem Verlauf gestorbenen Thieren.

¹ Fränkel und Simmonds, a. a. O. S. 45.

Diese Veränderungen waren ausserdem die nämlichen, welche auch durch andere Ptomain producirende Bacterienarten hervorgerufen werden. Als regelmässige Befunde beobachteten Fränkel und Simmonds Alterationen des Follikelapparates im Darm, „in der überwältigenden Mehrzahl der Fälle eine hochgradige, namentlich an den Peyer'schen Plaques ausgesprochene markige Schwellung auf bald mehr grauem, bald stark geröthetem, von der sammetartig aufgelockerten, bisweilen von kleinen Hämorrhagien durchsetzten Schleimhaut gebildetem Grunde.“ Zweitens fand sich constant eine Anschwellung der Mesenterialdrüsen; drittens deutlicher Milztumor.

Die beiden erstgenannten Symptome werden durch die Giftwirkung verschiedener saprophytischer und pathogener Bacterien. z. B. *Bac. Neapolitanus*, *Bac. Indicus*, *Bac. crassus sputigenus*, *Bac. cuniculicida* u. a. m., regelmässig in typischer Weise hervorgerufen; und Milztumor beobachtet man in mehr oder weniger ausgesprochenem Grade nach der Injection grösserer Bacterienmengen irgend welcher Art.

Dass aber Culturen von Typhusbacillen möglicherweise nach Art jener Ptomain liefernden Bacterien wirken können, dafür haben wir einen ganz bestimmten Anhaltspunkt in dem von Brieger¹ bereits geführten Nachweis, dass sich aus Typhusculturen eine giftige Base, das Typhotoxin, isoliren lässt, die bei Meerschweinchen Speichelfluss, frequente Athmung, Pupillenerweiterung, diarrhoeische Stühle und unter Steigerung dieser Symptome den Tod bewirkt. Dabei ist es wahrscheinlich, dass diese erste von Brieger vorgenommene Analyse der Stoffwechselprodukte der Typhusbacillen noch nicht zur Kenntniss aller darin enthaltenen Ptomaine geführt hat.

Durch alle diese Erwägungen wird der Verdacht begründet, dass vielleicht die in der Fränkel'schen und Seitz'schen Versuchsreihen scheinbar an einer Typhusinfektion zu Grunde gegangenen Versuchsthiere einer Intoxication durch die in der injicirten Culturmasse angehäuften Ptomaine unterlegen sind. Nur ein Umstand scheint von vornherein gegen eine solche Auffassung zu sprechen: Seitz fand selten und ausnahmsweise, Fränkel und Simmonds jedoch bei dem von ihnen eingeschlagenen Injectionsmodus regelmässig die Typhusbacillen in der Milz der Versuchsthiere wieder, zuweilen selbst dann noch, wenn dieselben erst 3 bis 5 Tage nach der Injection gestorben waren.

Diese auffällige Localisation und lange Conservirung der Bacillen in der Milz konnten in der That zu der Zeit, wo Fränkel und Simmonds

¹ *Untersuchungen über Ptomaine*. Berlin 1885. 2. Theil. S. 68. — Berlin 1886. 3. Theil. S. 85.

ihre Arbeit ausführten, kaum anders als beweisend für eine gelungene Infection angesehen werden. Seitdem aber durch die in Flügge's Institut von Wyssokowitsch angestellten Experimente gezeigt ist, dass die verschiedensten, infectiösen so gut wie nicht infectiösen Bacterien nach ihrer Aufnahme in die Blutbahn in einzelnen Organen des Körpers, namentlich in der Milz, Leber und im Knochenmark fixirt werden, erscheint die reichliche Menge von Typhusbacillen in der Milz der von Fränkel und Simmonds mit grossen Dosen Typhuscultur behandelten Versuchsthiere als selbstverständlich und keineswegs als entscheidendes Merkmal einer gelungenen Infection. Umsoweniger, als Fränkel und Simmonds nicht etwa den Nachweis erbracht haben, dass die injicirten Typhusbacillen sich im Körper der Versuchsthiere und speciell in der Milz vermehrt hatten; sondern die Resultate gestatten durchaus auch die Deutung, dass die in der Milz gefundenen Exemplare von Typhusbacillen die gleichen, wie die injicirten und nur dort in unverändertem Zustand abgelagert waren. Der Verdacht auf Intoxication wird daher auch durch den vorgefundenen Bacillengehalt der Milz nicht entkräftet.

Somit bestehen, trotz der positiven Resultate der Fränkel-Seitz'schen Thierversuche, zwei Möglichkeiten für die Wirkungsweise der Typhusbacillen im Körper der Versuchsthiere:

Entweder es kommt nach Injection grosser Mengen von Typhusbacillen zu einer wirklichen Infection. Eine solche würde anzunehmen sein, wenn die in der injicirten Culturmenge enthaltene Ptomaindosis für sich allein nicht hinreicht, um die erzielten Krankheitserscheinungen auszulösen; und wenn vielmehr eine erhebliche Vermehrung der Typhusbacillen im Körper des Versuchsthiere unerlässlich ist, um jene Symptome hervorzurufen.

Oder es kommt nach Einverleibung der Typhusculturen nur zu einer Intoxication. Diese Alternative würde erwiesen sein, wenn es sich etwa zeigte, dass keine Vermehrung der Typhusbacillen im Thierkörper stattfindet, dass die beobachteten Krankheitserscheinungen lediglich von der in der Injectionsmasse enthaltenen Dosis Ptomain abhängen und dass lebende, vermehrungsfähige Typhusbacillen in der Injectionsflüssigkeit eventuell ganz fehlen können.

Aus Vorschlag des Herrn Prof. Flügge habe ich es unternommen, durch eine besondere Versuchsreihe festzustellen, welche von beiden Möglichkeiten thatsächlich bei den Uebertragungsversuchen der Typhusbacillen realisirt ist; und zwar habe ich mich bemüht, entsprechend den oben entwickelten Gesichtspunkten, erstens zu prüfen, in welcher Weise Culturen von Typhusbacillen wirken, in denen die Bacillen getödtet oder durch Filtration entfernt sind, die aber die giftigen Stoffwechselprodukte der-

selben unverändert enthalten; und zweitens zu ermitteln, ob unter irgend welchen Versuchsbedingungen eine erheblichere Vermehrung der Typhusbacillen im Körper der Versuchsthiere nachgewiesen werden kann.

Die Experimente wurden, nachdem Vorversuche im Winter 1885/86 vorausgegangen waren, im Frühjahr und Sommer 1886 ausgeführt; dieselben waren beim Erscheinen der Arbeit von Seitz bereits beendet, und ich habe daher nur in einer kleineren nachträglichen Versuchsreihe dessen speciell auf die Einverleibung per os bezüglichen Resultate berücksichtigen können.

1) Die toxische Wirkung sterilisirter Typhusculturen.

Die Methoden zur Darstellung der Bacteriengifte sind zur Zeit noch nicht hinreichend entwickelt, um aus einer bestimmten Culturmenge die quantitative Gewinnung aller producirtcn Ptomaine zu ermöglichen; ich musste mich daher darauf beschränken, in den wässerigen Aufschwemmungen der Culturen die Bacillen zu tödten oder dieselben durch Chamberlandfilter zu filtriren. Da bei Anwendung der ersteren einfacheren Methode ersichtlich kein erheblicher Verlust an Ptomain eintrat, so habe ich diese einstweilen ausschliesslich benutzt. Die Tödtung der Bacillen geschah durch Erhitzen der Culturen in strömendem Wasserdampf von 100°; die Reagensgläser, welche 5 bis 10^{cem} Aufschwemmung enthielten, blieben 10 bis 15 Minuten dem Dampf von 100° ausgesetzt; Vorversuche hatten gezeigt, dass unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen ein 5 Minuten langes Verweilen schon vollauf genügte, um alle Bacillen und Sporen zu tödten.

Die Culturen wurden auf Kartoffeln, Nährgelatine und Nähragar angelegt. In allen Fällen wurde die Reinheit der Cultur durch mikroskopisches Verhalten, Aussehen der Colonieen auf Gelatineplatten, und namentlich durch das Wachsthum auf Kartoffeln controlirt. Mehrfach führte das letztgenannte Prüfungsmittel noch zur Erkennung von Verunreinigungen, auch wenn die Plattenculturen kein Bedenken erweckt hatten. Es kann nicht nachdrücklich genug betont werden, dass besonders bei spät vorgenommenen Sectionen nicht selten Bacillen, welche mit dem *Bac. Neapolitanus* identisch oder diesem ähnlich sind, und welche in Plattencultur zur Verwechslung mit Typhusbacillen Anlass geben, in der Milz, Leber, im Darminhalt u. s. w. angetroffen werden. Nur die Kartoffelculturen können hier vor Täuschungen sichern.

Von den Kartoffelculturen wurde die oberste Schicht mit dem Messer abgekratzt, in sterilisirtem Wasser vertheilt und dann durch feines Messingdrahtnetz filtrirt oder auch unfiltrirt verwendet. Die Culturen auf Gelatine und Agar waren in weiten Probirröhrchen auf schräger Oberfläche

hergestellt und wurden durch Eingiessen von Wasser, Abschaben des Belags mittelst Platindrahts und Umschütteln in Aufschwemmungen verwandelt; die von Agar gewonnenen wurden von den gewöhnlich darin suspendirten festen Agartheilchen durch Filtriren befreit.

Die Aufschwemmungen wurden Kaninchen intravenös, Mäusen intraperitoneal und subcutan, Meerschweinchen per os und intraperitoneal injicirt. Die Dosen wählte ich ungefähr so gross, wie Fränkel und Simmonds und Seitz bei ihren Versuchen. Von je einer Kartoffel oder einer schrägen Agar- oder Gelatinefläche wurden gewöhnlich 2^{cem} Aufschwemmung hergestellt, und von dieser $\frac{1}{2}$ bis 1^{cem} dem Versuchsthier injicirt, so dass der vierte Theil, äussersten Falls die Hälfte, zuweilen nur ein Zehntel, der auf einer Kartoffel bez. in einem Probirröhrchen enthaltenen Bacillen in die Blutbahn des Thiers gelangten. Nach mehrfachen Bestimmungen durch Plattencultur und Zählung der Colonieen bezifferte sich die Menge der in einer ganzen Gelatinecultuur enthaltenen Bacillen im Mittel auf ca. 200,000 Millionen.

Um eine grössere Vergleichbarkeit der Resultate zu erzielen, wurde eine grössere Anzahl Versuche mit nicht sterilisirten Culturen vorausgeschickt, oder es wurden auch Parallelversuche in der Weise ausgeführt, dass von derselben Cultur die eine Hälfte sterilisirt, die andere nicht sterilisirt zur Injection verwendet wurde.

a) Intravenöse Injection.

Versuch 1. Grosses Kaninchen. Temperatur im Rectum 39.8°. Injection von 1 Kartoffelcultur (4 Tage alt) in die Ohrvene. Aufschwemmung nicht filtrirt. Das Thier ist nach 24 Stunden matt, frisst nicht; erholt sich in den folgenden Tagen. Temperatur am 2. Tag 40.6°; am 3. 40.1°; am 4. 39.4°; am 5. 39.2°.

Versuch 2. Kleines Kaninchen. Temp. 39.2°. Injection einer Cultur von $\frac{5}{4}$ grossen Kartoffeln, 5 Tage alt, nicht filtrirt. Am folgenden Tag ist das Thier sehr matt, frisst nicht; flüssiger Koth. Temp. 36.8°; Abends 36.5°. Stirbt während der Nacht; Tod ca. 30 Stunden nach der Injection. — Section: Vereinzelte kleine Blutextravasate auf der Dünndarmschleimhaut; Peyer'sche Plaques etwas geschwollen; im Dickdarm und Rectum breiiger Koth. Mesenterialdrüsen vergrössert, kleine Extravasate. Milz und Leber anscheinend etwas vergrössert. Starke Hyperämie der Lungen, Extravasate im unteren Lappen.

Versuch 5. Grosses Kaninchen. $\frac{3}{4}$ Kartoffelcultur, 6 Tage alt, nicht filtrirt. Kurz nach der Injection Dyspnoë, Mattigkeit; nach 5 Stunden gestorben. Section: In und zwischen Peyer'schen Plaques zahlreiche kleine Extravasate; Mesenterialdrüsen vergrössert; Lungen hyperämisch und mit Extravasaten.

Versuch 6. Ziemlich grosses Kaninchen. Am 24. Mai $\frac{3}{4}$ Kartoffelcultur (6 Tage alt, filtrirt) injicirt. Während einiger Stunden nach der Injection matt,

breiige Excremente. Frisst nichts bis zum folgenden Tage. Am 25. Mai 41.3° ; am 26. 39.8° ; am 27. 39.1° . Frisst noch schlecht, hat sich im übrigen erholt.

Am 27. Mai nochmals Injection von etwa $\frac{3}{4}$ Kartoffelcultur (filtrirt). Einige Stunden matt, frisst nicht bis zum folgenden Tag. Am 28. Mai 39.8° . Am 29. Mai erholt; 39.5° .

Am 29. Mai dritte Injection, ungefähr die gleiche Dosis. Nach der Injection sehr matt. Erholt sich bald. Am 30. Mai 39.1° . — Magerte in der folgenden Zeit ab; wird am 12. Juni getödtet; Sectionsbefund: Ausgedehnte Gregarinoe; sonst nichts Abnormes.

Versuch 7. Ziemlich grosses Kaninchen. Am 24. Mai erste Injection, am 27. zweite, am 29. dritte; Dosen wie im vorigen Versuch. Nach jeder Injection wird das Thier für die nächsten 2 bis 4 Stunden sehr schwach, hat häufige breiige und flüssige Dejectionen, frisst wenig oder gar nicht; erholt sich aber einigermaassen bis zum folgenden Tage und liefert dann wieder feste Excremente. Temp. am 25. Mai 41.0° ; am 26. 40.2° ; am 27. 39.7° ; am 27. 4 Stunden nach der Injection 40.4° ; am 28. 40.2° ; am 29. 40.2° ; am 29. 2 Stunden nach der Injection 40.1° ; am 30. 39.8° ; am 1. Juni 38.8° . — Am 1. Juni ist es noch schwach und abgemagert; wird 68 Stunden nach der letzten Injection getödtet; Sectionsbefund: Pigmentirung der Peyer'schen Plaques und Mesenterialdrüsen; sonst nichts Bemerkenswerthes, ausser mässig ausgedehnter Darmgregarinoe.

Versuch 8. Mittलगrosses Kaninchen. Am 25. Mai $\frac{1}{3}$ Agarcultur, am 28. Mai $\frac{1}{2}$ Agarcultur (5 bez. 8 Tage bei 35° gezüchtet). Vorübergehend dünne Excremente, im übrigen keine Störung. Temp. am 26. Mai 41.0° ; am 27. 39.7° ; am 28. 39.7° ; am 29. 41.2° .

Versuch 9. Mittलगrosses Kaninchen. Am 25. Mai und am 28. je eine Injection wie im vorigen Versuch. Am 26. Mai sehr schwach, flüssige Excremente, Temp. 41.6° ; am 27. erholt, Temp. 40.8° ; am 28. 40.5° ; am 29. 40.9° . Nach der zweiten Injection wenig Störung.

Versuch 15. Kleines Kaninchen. Injection von $\frac{1}{10}$ Agarcultur (7 Tage bei 35°). Nach einigen Stunden matt, frisst nicht. Ueber Nacht, etwa 12 Stunden nach der Injection, gestorben. Sectionsbefund: Einige Ecchymosen im Dünndarm, sonst nichts Abnormes.

Versuch 17. Kleines Kaninchen (900 grm). $\frac{1}{2}$ Kartoffelcultur, 6 Tage bei 35° , filtrirt. Eine halbe Stunde nach der Injection Mattigkeit, beschleunigte Athmung, häufige breiige Excremente, stark aufgetriebener Bauch. 5 Stunden nach der Injection gestorben. Section: Im Dickdarm halbflüssiger Koth; im Dünndarm nichts Abnormes ausser Hyperämie der Peyer'schen Plaques. Milz und Mesenterialdrüsen kaum merklich vergrössert. Lungen hyperämisch.

Versuch 18. Kleines Kaninchen (790 grm). Die gleiche Aufschwemmung injicirt wie im vorigen Versuch, und in gleicher Dosis, aber die Aufschwemmung vorher in strömendem Wasserdampf von 100° 10 Minuten sterilisirt. Gelatineplatten, mit einer Probe der Aufschwemmung angelegt, blieben steril. Eine Stunde nach der Injection ist das Thier schwer krank, liegt auf der Seite, ist dyspnoisch, hat häufige dünne Dejectionen. Tod nach $5\frac{1}{2}$ Stunden. Section: Peyer'sche Plaques hyperämisch, Mesenterialdrüsen geschwollen; Lungen hyperämisch, zeigen einige Blutextravasate. Gelatineplatten mit Proben aus Organen steril. Uebriger Befund wie im vorigen Versuch.

Versuch 20. Grosses Kaninchen (1700 g^{rm}). $\frac{2}{5}$ einer Gelatinecultur, 5 Minuten in strömendem Wasserdampf von 100° sterilisirt (auf Controlplatte nichts gewachsen). Nach 3 Stunden Seitenlage, Dyspnoë, Durchfall, verengerte Pupillen. Vor der Injection Temp. 40.1°; 6 Stunden darnach 39.7°. Am folgenden Tage sehr schwach, fortdauernd Dyspnoë und Durchfall. 2 Stunden vor dem Tode Temp. 37.1°. Tod 26 Stunden nach der Injection. Section: Schleimhaut des Dünndarms (nam. im Ileum) weich, hyperämisch, mit zahlreichen Extravasaten; letztere auch auf einigen Peyer'schen Plaques. Mesenterialdrüsen vergrössert, zeigen ebenfalls Extravasate. Lungen hyperämisch. Milz nicht deutlich vergrössert.

Versuch 21. Mittलगrosses Kaninchen (1500 g^{rm}). $\frac{3}{5}$ Gelatinecultur, von derselben Aufschwemmung wie im vorigen Versuch, nicht sterilisirt. Bei der Injection geräth ein Theil der Flüssigkeit neben die Vene. Nach 3 Stunden Schwäche, Durchfall; Temp. 41.2° (vor der Injection 39.2°). Erholt sich im Laufe der folgenden 2 Tage; Temp. 39.6°.

Versuch 24. Mittलगrosses Kaninchen. $\frac{1}{5}$ Kartoffelcultur sterilisirt: 8 Minuten später $\frac{1}{10}$ derselben Cultur nicht sterilisirt, injicirt. Einige Stunden nach der Injection schwach, frisst nicht. Dann allmähliche Reconvalescenz.

Versuch 25. Kleines Kaninchen. $\frac{1}{10}$ Kartoffelcultur, nicht sterilisirt (dieselbe Cultur wie im vorigen Versuche). Kaum merkbare Störung des Befindens.

Versuch 26. Mittलगrosses Kaninchen (1700 g^{rm}). $\frac{2}{5}$ Kartoffelcultur sterilisirt (auf Controlplatten nichts gewachsen); nach 15 Stunden $\frac{1}{10}$ Gelatinecultur nicht sterilisirt. Nach der ersten Injection krank, frisst nicht, Durchfall; Temp. 40.4° (vor der Injection 39.5°). Nach der 2. Injection zunächst keine Steigerung der Symptome; Durchfall, Schwäche bestehen fort. Tod ca. 40 Stunden nach der 2. Injection. Section: Im Dickdarm flüssiger Inhalt; Dünndarm ohne stärkere Veränderungen, Peyer'sche Plaques vielleicht etwas geschwollen. Leber stellenweise missfarbig, Begrenzung der acini verschwommen. Lungen hyperämisch, zwei hämorrhagische Heerde. Knochenmark (femur) stellenweise graugelb verfärbt.

Versuch 27. Mittलगrosses Kaninchen (1500 g^{rm}). Injectionen genau wie im vorigen Versuch, mit denselben Aufschwemmungen. Nach der ersten Injection ist das Thier matt, frisst nicht, hat Durchfall; diese Symptome halten zwei Tage an und verlieren sich dann allmählich.

Versuch 28. Mittलगrosses Kaninchen. $\frac{1}{2}$ Gelatinecultur sterilisirt (36 Tage alte Cultur). 1 Stunde nach der Injection Durchfall, Dyspnoë; Seitenlage. Starke Auftreibung des Bauches. Temp. 3 Stunden nach der Injection 37.3°. Tod nach 6 Stunden. Section: Darm mit flüssigem Koth und Gasen stark gefüllt. Im Dünndarm einige kleine Blutextravasate, ebensolche in grösserer Zahl in den vergrösserten Mesenterialdrüsen; Lungen stark hyperämisch.

Versuch 29. Kleines Kaninchen. Die gleiche Aufschwemmung wie im Versuch 28, sterilisirt; gleiche Dosis. Aehnliche Symptome, nicht ganz so heftig; das Thier erholt sich innerhalb 2 bis 3 Tagen. Temp. vor der Injection 39.2°; 4 Stunden nach der Injection 40.5°; nach 24 St. 39.9°; nach 48 St. 38.8°. — Bleibt in der Folge schwach und magert ab; Tod am 7. Tag nach der Injection. Section: Ausgedehnte Gregarinoze. Peyer'sche Plaques und Mesenterialdrüsen pigmentirt; sonst keine Abnormität.

Versuch 30. Kaninchen von 1200 grm . Aufschwemmung (sterilisirt) und Dosis wie im vorigen Versuch. $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injection schwere Krankheitssymptome; Temp. nach 3 St. 37.2° (vor der Inj. 39.4°). Tod nach 8 Stunden. Section: Darm stark gefüllt durch Gase und flüssigen Koth. Im Ileum stellenweise blutiger Darminhalt. Dünndarmschleimhaut stark hyperämisch; hier, sowie in den geschwellenen Peyer'schen Plaques und den vergrößerten Mesenterialdrüsen zahlreiche Blutextravasate. Lungen stark hyperämisch.

Versuch 31. Kaninchen von 985 grm . Injection wie in Vers. 29 und 30 (sterilisirte Cultur). Krankheitssymptome weniger stürmisch, aber deutlich ausgesprochen; Excremente flüssig. Temp. 3 Stunden nach der Injection 38.8° (vor der Inj. 39.0°); am 2. und 3. Tag 38.5° ; Tod nach 5 Tagen; Gewicht 695 grm . Section: Darm fast ganz leer. Pigmentirung der Peyer'schen Plaques und der Mesenterialdrüsen.

Versuch 33. Kaninchen von 1500 grm . Injection von $\frac{3}{10}$ Gelatinecultur (5 Tage alt) sterilisirt; am folgenden Tage $\frac{1}{10}$ Gelatinecultur (15 Tage alt) nicht sterilisirt. Nach der ersten Injection geringe Krankheitssymptome; nach der zweiten keine Störung der allmählichen Reconvalescenz. Temp. vor der Inj. 40.1° ; 15 Stunden nach der ersten Injection 39.9° ; am 3. Tag 38.9° . — 3 Tage nach der 2. Injection getödtet. Section: nichts Abnormes ausser geringfügiger Pigmentirung der Peyer'schen Plaques und Mesenterialdrüsen.

Versuch 34. Kaninchen von 900 grm . $\frac{3}{10}$ Gelatinecultur (die gleiche wie in Versuch 33, erste Injection) sterilisirt. 2 Stunden nach der Injection dieselben Symptome wie in den früheren Versuchen in hohem Grade; Tod nach 16 Stunden. Section: Starke Ausdehnung des Darmes durch Gase und flüssigen Koth; Mesenterialdrüsen geschwellen; keine Extravasate.

Versuch 35. Altes Kaninchen von 1800 grm . $\frac{3}{20}$ Gelatinecultur, 15 Tage alt, nicht sterilisirt (dieselbe wie Versuch 33, zweite Injection). Schwere Krankheitssymptome. Temp. 5 Stunden nach der Injection 37.8° (vor derselben 39.2°). Tod über Nacht nach ca. 14 Stunden. Section: In den vergrößerten Mesenterialdrüsen zahlreiche Extravasate; einige auch im Proc. vermiformis. Milz vergrößert. Lungen stark hyperämisch.

Versuch 36. Kaninchen von 1700 grm . Aufschwemmung und Dosis wie im vorigen Versuch. Wenig Krankheitssymptome. Temp. 15 Stunden nach der Injection 40.8° (vorher 39.5°). Nach 24 Stunden getödtet. Section: Keine merkliche Abnormitäten.

Versuch 37. Kaninchen von 1500 grm . Aufschwemmung und Dosis wie in den beiden vorigen Versuchen. Mässige Symptome. Temp. vor der Injection 39.2° ; nach 24 Stunden 38.2° ; nach 48 Stunden 38.8 ; nach 60 Stunden 39.1° . Getödtet nach 63 Stunden; Gewicht 1402 grm . Section: Trächtiges Thier. Im Dünndarm Reste von Extravasaten; Knochenmark (femur) auffallend graugelb verfärbt. Sonst keine hervorstechende Veränderungen.

Versuch 38. Kaninchen von 1200 grm . $\frac{1}{2}$ Gelatinecultur, 2 Tage alt, sterilisirt. Abends 7 Uhr injicirt, Thier Morgens todt. Section: Darm stark aufgetrieben, flüssiger Koth. In der Dünndarmschleimhaut und in den vergrößerten Mesenterialdrüsen Extravasate. Ebenso in den hyperämischen Lungen.

Versuch 40. Kaninchen von 1730 grm . $\frac{1}{3}$ Gelatinecultur, 8 Tage alt, sterilisirt. Tod nach 5 Stunden. Section: Schwellung der Peyer'schen Plaques, Mesenterialdrüsen vergrößert und mit Extravasaten; Lungen hyperämisch, Extravasate.

Versuch 41. Kaninchen von 1350 grm . $\frac{1}{6}$ Gelatinecultur, 5 Tage alt, nicht sterilisirt. Schwere Krankheitserscheinungen. Temp. vor der Injection 39.8° ; 5 Stunden nach derselben 37.5° . Tod nach 21 Stunden. Section: Vereinzelte Extravasate in der Dünndarmschleimhaut und in den stark hyperämischen Lungen.

Versuch 43. Grosses Kaninchen. $\frac{1}{5}$ Gelatinecultur, 7 Tage alt, sterilisirt. Nach einigen Stunden schwere Krankheitserscheinungen; Temp. 37.2° (vor der Injection 39.7°). Nach 24 Stunden wesentliche Besserung, Temp. 40.0° . Darauf 2. Injection von $\frac{1}{20}$ Gelatinecultur, 6 Tage alt, nicht sterilisirt. Keine besonderen Symptome; Temp. an den folgenden Tagen: 39.0° ; 39.2° ; 39.4° . Magert später ab, wird nach 14 Tagen getödtet. Section: Ausgedehnte Gregarinose.

Versuch 44. Grosses Kaninchen. $\frac{1}{8}$ Gelatinecultur, 10 Tage alt, sterilisirt. Schwere Krankheitserscheinungen. Stirbt über Nacht nach ca. 10 Stunden. Section: Därme stark aufgetrieben. Dünndarmschleimhaut hyperämisch, Mesenterialdrüsen stark vergrößert. Keine Extravasate.

Versuch 45. Junger Hund, 8200 grm schwer. $\frac{1}{2}$ Gelatinecultur, 4 Tage alt, sterilisirt, in Vena cruralis injicirt. Nach der Injection einige Male Erbrechen, mehrfach dünne Dejectionen; liegt ruhig und apathisch; frisst den ganzen Tag nichts. Am folgenden Tag besser; von da ab rasche Reconvalescenz.

Versuch 46. Hund von 9600 grm Gewicht. $1\frac{1}{4}$ Gelatinecultur (dieselbe wie im vorigen Versuch) sterilisirt, in Vena cruralis injicirt. Bald nach der Injection beginnt Erbrechen und Durchfall und hält in heftigem Grade bis zum Tode an. Im Erbrochenen etwas Blut. Tod 12 Stunden nach der Injection. Section: Sehr starke Hyperämie der Darmschleimhaut im Duodenum, Dünndarm und Dickdarm. Zahlreiche starke Blutextravasate in der ganzen Schleimhaut vertheilt; im Duodenum zwei Ulcerationen. Lungen stark hyperämisch und mit zahlreichen Extravasaten.

Versuch 50b. Meerschweinchen, 300 grm schwer. $\frac{1}{10}$ Gelatinecultur, 3 Tage alt, sterilisirt, Abends in Vena jugularis injicirt. Ueber Nacht gestorben. Section: Zahlreiche Blutextravasate in Dünndarmschleimhaut und in den vergrößerten Mesenterialdrüsen. Lungen hyperämisch.

b) Intraperitoneale Injection.

Versuch 49. Meerschweinchen, 326 grm . $\frac{3}{8}$ Gelatinecultur, 4 Tage alt, sterilisirt, in die Bauchhöhle injicirt. Am folgenden Tage matt, frisst nicht. Dann Reconvalescenz.

Nach 9 Tagen $\frac{2}{3}$ Gelatinecultur, 7 Tage alt, sterilisirt, intraperitoneal injicirt. Schwere Krankheitserscheinungen, Tod über Nacht nach ca. 16 Stunden. Section: Mesenterialdrüsen vergrößert, zahlreiche Extravasate; Darmschleimhaut nicht auffällig verändert. Milz scheint etwas vergrößert zu sein.

Versuch 50a. Meerschweinchen, 310 grm . $\frac{3}{4}$ Gelatinecultur, 4 Tage alt, sterilisirt. In den nächsten 2 Tagen mässige Krankheitserscheinungen, dann

gesund. — Wird nach 9 Tagen zu einem Versuch mit intravenöser Injection benutzt und erliegt dabei (Versuch 50b).

Versuch 60. Meerschweinchen, 540 g^{mm}. $1\frac{1}{2}$ Gelatineculturen, 5 Tage alt, sterilisirt. In den ersten Stunden nach der Injection anscheinend gesund; am folgenden Tag deutliche Krankheitserscheinungen: stirbt 40 Stunden nach der Injection. Section: In der Bauchhöhle kleine Mengen trüber Flüssigkeit (bacterienfrei), alte Verwachsungen der Leber mit dem Diaphragma. Dünndarm stark mit Gasen und flüssigem Inhalt gefüllt, ohne Extravasate. Milz und Mesenterialdrüsen vergrößert.

Versuch 32. Von 4 grauen Hausmäusen erhalten 2 intraperitoneale Injection von 0.1 ccm sterilisirter Cultur-Aufschwemmung, 2 die gleiche Dosis nicht sterilisirt. (Jede Dosis entsprach etwa $\frac{1}{20}$ Gelatinecultur). Alle 4 Mäuse starben innerhalb 16 bis 24 Stunden. Section: Im Dünndarm flüssiger Inhalt, viel Gas. Milz anscheinend vergrößert. Präparate und Platten von Organen zeigen keine Bakterien.

Versuch 61. Eine graue Hausmaus erhält 0.3 ccm ($=\frac{1}{10}$ Gelatinecultur) sterilisirter Aufschwemmung; eine weisse Hausmaus 0.2 ccm ($=\frac{1}{15}$ Cultur); eine Feldmaus dieselbe Dosis. Die beiden ersten starben nach ca. 18 Stunden, Sect. wie oben; die Feldmaus erscheint Anfangs krank, erholt sich aber wieder.

Versuch 62. Von 3 grauen Hausmäusen erhält die erste 0.3 ccm sterilisirte Aufschwemmung ($=\frac{1}{10}$ Gelatinecultur), die zweite 0.2 ccm ($=\frac{1}{15}$ Cultur), die dritte 0.1 ccm ($=\frac{1}{20}$ Cultur). Die beiden ersten starben nach 15, bez. 24 Stunden, Sect. wie oben; die dritte bleibt gesund.

c) Subcutane Injection.

Versuch 47. Kleiner junger Hund. 3 Gelatineculturen, 6 Tage alt, in 5 ccm Wasser vertheilt, sterilisirt, werden subcutan injicirt. Einige Stunden nachher ist das Thier etwas matt, frisst schlecht; am folgenden Tag wieder gesund. — 3 Tage später 2. Injection von 3 Gelatineculturen (9 Tage alt), nicht sterilisirt. Aehnliche leichte Krankheitserscheinungen, wie nach der ersten Injection; dann völlig gesund.

Versuch 63. Meerschweinchen. Eine Gelatinecultur, 4 Tage alt, in $1\frac{1}{2}$ ccm Wasser vertheilt, sterilisirt. Bleibt gesund.

Versuch 64. 4 graue Hausmäuse erhalten subcutan 0.3 ccm sterilisirte Aufschwemmung ($=\frac{1}{10}$ Cultur), 2 Mäuse die gleiche Dosis nicht sterilisirt. Alle bleiben gesund.

Versuch 65. Eine graue Hausmaus erhält 0.7 ccm sterilisirte Aufschwemmung ($=\frac{1}{5}$ Cultur); stirbt nach 22 Stunden. Zwei Mäuse erhalten von derselben Aufschwemmung je 0.5 ccm; eine stirbt nach 15 Stunden, die andere bleibt gesund. Eine Feldmaus erhält 1.0 ccm; bleibt gesund.

Versuch 66. Sieben grauen Hausmäusen werden von einer sterilisirten Culturaufschwemmung, von welcher 1 ccm $=\frac{1}{3}$ Gelatinecultur entspricht, injicirt: Nr. 1, 2, 3, 4 und 5 je 1.0 ccm; von diesen sterben drei nach 15 bis 24 Stunden, zwei bleiben gesund. Nr. 6 und 7 erhalten je 0.5 ccm. Von diesen stirbt eine, die andere bleibt gesund.

Versuch 67. Vier weisse Hausmäuse erhalten nicht sterilisirte Culturenaufschwemmung, 1 ^{cem} = 1 ^g Gelatine. Nr. 1 und 2 erhalten je 0.3 ^{cem}; sterben beide nach ca. 24 Stunden. Nr. 3 bekommt 0.2, Nr. 4 0.1 ^{cem}; diese beiden bleiben gesund.

Vier andere weisse Mäuse erhalten je eine grosse Platinöse reiner Typhusculture in eine Hauttasche. Bleiben gesund.

d) Injection per os.

Versuch 51. Drei Meerschweinchen, welche zwei Tage gehungert hatten, werden je 5, bez. 10 ^{cem} sterilisirte Bouillonculture (3 Tage bei 35°) mittelst Katheters in den Magen eingebracht. Zwei bleiben gesund. Das dritte Thier (10 ^{cem}) ist einen Tag lang krank, frisst schlecht, ist apathisch, erholt sich dann aber wieder.

Versuch 68. Vier Meerschweinchen erhalten je 10 ^{cem} Bouillonculture (3 Tage bei 35°; nicht sehr üppig entwickelt, vermuthlich weil die Flüssigkeitsschicht zu hoch war).

Nr. 1, 410 ^{grm}, erhält per os 5 ^{cem} Sodalösung, dann 10 ^{cem} nicht sterilisirte Culture; bleibt gesund.

Nr. 2, 290 ^{grm}. 5 ^{cem} Sodalösung, 10 ^{cem} sterilisirte Culture. Gesund.

Nr. 3, 340 ^{grm}. 5 ^{cem} Sodalösung; intraperitoneal 1.3 ^{cem} Opiumtinctur + 10 ^{cem} nicht sterilisirte Culture. Gesund.

Nr. 4, 380 ^{grm}. 5 ^{cem} Sodalösung; 1.5 ^{cem} Opiumtinctur; 10 ^{cem} sterilisirte Culture. Zeigt in den folgenden Tagen Krankheitserscheinungen; erholt sich später.

Versuch 69. Bouillonculture wie im vorigen Versuch, 5 Tage alt.

Meerschweinchen Nr. 1, 270 ^{grm}. 5 ^{cem} Sodalösung, 1.3 ^{cem} Opiumtinctur, 10 ^{cem} nicht sterilisirte Culture. Stirbt nach 1/2 Stunde; Verletzung und Blutung am Mesenterium.

Nr. 2, 340 ^{grm}. 5 ^{cem} Sodalösung, 1.6 ^{cem} Opiumtinctur, 10 ^{cem} nicht sterilisirte Culture. Einige Minuten ruhige Narcose, dann Krämpfe; Tod nach 3/4 St., vermuthlich durch Opiumwirkung. Verletzungen der Bauchorgane waren nicht nachweisbar.

Nr. 3, 235 ^{grm}. 0.7 ^{cem} Opiumtinctur, 12 ^{cem} sterilisirte Culture. An dem Tage der Injection und am folgenden Tage geringe Krankheitserscheinungen; dann gesund.

Nr. 4, 280 ^{grm}. 1.3 ^{cem} Opiumtinctur, 14 ^{cem} sterilisirte Culture. Zunächst ruhige Narcose; gegen Ende derselben einige Krämpfe. 3 1/2 Stunden nach der Injection sitzt das Thier zusammengekauert, sieht struppig aus, ist wenig reizbar, reagirt aber auf stärkere Reize, läuft ohne Schwierigkeit. Stirbt über Nacht. Section: Keine Verletzung der Bauchorgane; Darm ohne auffallende Veränderungen; Lungen hyperämisch.

Versuch 70. Aufschwemmung von Gelatineculturen, 4 ^{cem} entsprechen einer Culture (ein Kaninchen, welchem 1 ^{cem} der Aufschwemmung in die Ohrvene injicirt war, starb nach ungefähr 15 Stunden).

Meerschweinchen Nr. 1, 440 ^{grm}. 5 ^{cem} Sodalösung, 2 ^{cem} Opiumtinctur, 10 ^{cem} nicht sterilisirte Culture. Stirbt nach fast einer Stunde. Section: Bluterguss in die Bauchhöhle.

Nr. 2, 270 ^{grm}. 5 ^{ccm} Sodalösung, 1 ^{ccm} Opiumtinctur, 10 ^{ccm} nicht sterilisirte Cultur. Nach einer Stunde krank, sitzt ruhig, reagirt langsam auf Reizungen. Am folgenden Tage schwächer, kann nur mühsam laufen. Stirbt nach 24 Stunden. Section: Darm aufgetrieben; Peyer'sche Plaques etwas geschwollen.

Nr. 3, 410 ^{grm}. 5 ^{ccm} Sodalösung, 1.8 ^{ccm} Opiumtinctur, 10 ^{ccm} sterilisirte Cultur. Tiefe Narcose. Nach einer Stunde scheinbar gesund. Am folgenden Morgen krank, apathisch, struppig; frisst nicht. Allmähliche Reconvalescenz.

Nr. 4, 570 ^{grm}. 5 ^{ccm} Sodalösung, 2 ^{grm} Opiumtinctur, 10 ^{ccm} sterilisirte Cultur. Bleibt gesund.

Versuch 71. Aufschwemmung von Gelatineculturen, 4 Tage alt. 4 ^{ccm} entsprechen einer Cultur.

Meerschweinchen Nr. 1, 550 ^{grm}. 25 ^{ccm} sterilisirte Cultur, 2 $\frac{1}{2}$ ^{ccm} Opiumtinctur. War am folgenden Tage krank, erholt sich später und bleibt gesund.

Nr. 2, 440 ^{grm}. 20 ^{ccm} sterilisirte Cultur, 2 ^{ccm} Opiumtinctur. Gesund.

Nr. 3, 350 ^{grm}. 5 ^{ccm} Sodalösung, 15 ^{ccm} nicht sterilisirte Cultur, 1.25 ^{ccm} Opiumtinctur. Bleibt gesund.

Aus diesen Versuchen geht mit aller Bestimmtheit hervor, dass in der That sterilisirte oder durch Filtration von lebenden Bacillen befreite Culturaufschwemmungen von Typhusbacillen bei den Versuchsthieren die gleichen Krankheitserscheinungen hervorrufen wie lebende Culturen, dass sie den Tod innerhalb der gleichen Zeit veranlassen und dass sie zu den gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen führen. Besonders beweisend sind die Parallelversuche 18, 20, 28 bis 31, 34, 38, 40, 44.

Wie in den Versuchen von Fränkel und Simmonds, so tritt auch in meinen Versuchen im Allgemeinen deutlich die Abhängigkeit des Erfolgs von der Menge der injicirten Cultur hervor. In den meisten Fällen wird schon mit der Dosis, welche Fränkel und Simmonds gewöhnlich benutzten — eine Pravazspritze milchig getrübler Aufschwemmung — auch nach der Sterilisirung volle Wirkung erzielt; zuweilen trat diese sogar nach sehr kleinen Dosen ein, z. B. starben Kaninchen in Versuch 15 nach $\frac{1}{10}$ sterilisirter Agarcultur, in den Versuchen 43 und 44 nach $\frac{1}{5}$ resp. $\frac{1}{8}$ sterilisirter Gelatineculturr, ein Meerschweinchen in Versuch 50^b nach $\frac{1}{10}$ Gelatineculturr u. s. w.

Daneben aber macht sich zweifellos eine individuell verschiedene Disposition der Versuchsthier gegenüber dem Typhusgift geltend. Auch die früheren Beobachter haben die nämliche relative Immunität einzelner Versuchsthier und die besondere Empfänglichkeit anderer ebensowohl constatiren können. In prägnanter Weise tritt dies Verhalten z. B. in den Versuchen 35, 36, 37 hervor, wo mehrere Thier mit der gleichen Aufschwemmung in gleicher Dosis, aber mit sehr verschiedenem Effect be-

handelt wurden. — Ob einmaliges Ueberstehen der Injection eine Art erworbene Immunität gegenüber starken Dosen des Typhusgifts schafft, lässt sich Angesichts der von vornherein bestehenden grossen individuellen Verschiedenheiten schwer entscheiden. Doch wurden mehrfach zweifellose und charakteristische Krankheitssymptome nach der zweiten Injection constatirt, und im Versuch 49 rief eine solche den Tod des Thieres hervor.

Absichtlich wurden verschiedene Nährsubstrate zu den Culturen verwendet; doch ist es bei der ungleichen Empfänglichkeit der Versuchsthiere schwer zu entscheiden, welches Nährsubstrat der Production des Ptomaïns am günstigsten ist. Im Ganzen scheinen die Gelatineculturen den Kartoffelculturen und den Agarculturen an Giftigkeit überlegen zu sein. Auch das Alter der Culturen ist vermuthlich in dieser Beziehung von Einfluss; vor Ablauf von drei Tagen ist nur wenig Ptomaïn gebildet, und besser ist es jedenfalls, ältere Culturen zu verwenden, da auch nâchträglich selbst bei wochenlangem Stehen der Culturen kein erheblicher Verlust an Ptomaïn einzutreten scheint. Nachweislich werden die gelatinirten Nährsubstrate von dem offenbar leicht löslichen Ptomaïn vollkommen durchsetzt; eine Gelatinecultur auf schräger Fläche z. B., von welcher die Auflagerung der Bacillen sorgfältig entfernt war, zeigte, nachdem sie zum Zweck der Tödtung etwa anhaftender Bacillen auf 75° erwärmt und dann im flüssigen Zustand in einer Dosis von 1½^{cem} einem Kaninchen injicirt war, noch stark toxischen Effect. Um möglichst wirksame Culturaufschwemmungen zu erhalten, ist es daher zweckmässig die Masse der Nährsubstrate nicht zu gross zu wählen. Bei Verwendung von Bouillon als Nährflüssigkeit tragen ebenfalls grössere Volumina nur zur Verdünnung und Abschwächung der Culturen bei, da die Bacillen hauptsächlich in den oberen Schichten zu vegetiren und Ptomaïn zu produciren scheinen.

Unter den Krankheitssymptomen verdient das Verhalten der Körpertemperatur der Versuchsthiere besondere Beachtung. Bei letalem Ausgang tritt regelmässig ein starkes Absinken der Eigenwärme hervor; bei günstigem Verlauf und siegreicher Reaction des Körpers dagegen meistens ein Ansteigen um 1 bis 2°. Die Parallelversuche 35 und 36, in welchen die gleiche Dosis das eine Thier tödtete, das andere nur vorübergehend erkranken liess, sind in dieser Beziehung besonders instructiv.

Die charakteristischen Krankheitserscheinungen, namentlich häufige Entleerung breiiger oder flüssiger Excremente, sowie die gröberen pathologisch-anatomischen Veränderungen treten am intensivsten beim Hund, demnächst bei den Kaninchen hervor. Meerschweinchen zeigten weder Durchfall, noch einen so bemerkenswerthen Sectionsbefund. — Unter den pathologisch-anatomischen Veränderungen ist nach meinen Erfahrungen die Schwellung der Milz im Ganzen am wenigsten scharf ausgeprägt.

Ich habe im hiesigen Institut vielfach Gelegenheit genommen, die Grösse der Milz von Kaninchen, Mäusen und Meerschweinchen zu beobachten, die nicht an infectiösen Krankheiten gestorben waren; ich muss aber gestehen, dass ich dort so bedeutenden Schwankungen in der Grösse und Farbe schon bei normalen Thieren begegnet bin, dass ich es meistens für schwierig halten muss, abgesehen von extremen Fällen, die Milz eines infectirten Versuchsthieres als entschieden abnorm und durch den eben stattgehabten Eingriff vergrössert zu erkennen.

Die Versuche per os haben mir bei weitem nicht so viel positive Erfolge gegeben, wie Seitz. Letzterer hatte bei 8 Meerschweinchen durch Injection von Cultur den Tod der Thiere bewirkt, bei 8 anderen war auf gleiche Dosen Cultur keine Störung eingetreten. Ausserdem waren noch Injectionen von Typhusstühlen mehrfach von Erfolg; doch möchte ich letztere Versuche nicht als ganz vollwerthig in Betracht ziehen, weil in den Dejectionen des kranken Darms doch vielleicht andere ptomaïnproducirende Bacterien waren, die sich an dem Effect betheiligen konnten. Worin die geringere Wirksamkeit meiner Culturen begründet war, ob in der Art der Cultur, oder in der Widerstandsfähigkeit meiner Versuchsthiere, oder in der Ausführung der Operation, das ist nicht zu entscheiden; dass ein solches Versagen der Methode Angesichts unserer jungen Kenntnisse über die Giftproduction der Typhusbacillen leicht vorkommen kann, geht aus der Seitz'schen Versuchsreihe selbst hervor. In derselben sind die letzten fünf Versuche ausnahmslos negativ ausgefallen, während die vier vorhergehenden ausnahmslos den Tod der Thiere zur Folge hatten. Unter solchen Umständen hätte nur eine sehr grosse Zahl von Versuchsthiere sicheren Entscheid bringen können, die ich leider nicht beschaffen konnte. — Uebrigens sind die Resultate meiner per os angestellten Versuche immerhin geeignet, die Erklärung der Krankheit und des Todes der Versuchsthiere durch Intoxication zu unterstützen; denn die von Krankheitssymptomen oder vom Tod der Thiere gefolgten Injectionsversuche vertheilen sich ziemlich gleichmässig auf sterilisirte und nicht sterilisirte Culturen. Unter sieben Versuchen mit ersteren trat einmal Tod (Vers. 69), dreimal schwerere Erkrankung (Versuche 51, 68, 70) ein; sechs Versuche mit nicht sterilisirten Culturen ergaben ebenfalls einen Todesfall (Vers. 70), der auf Wirkung der Cultur zurückzuführen war.

Somit ist der Beweis geführt, dass in den Typhusculturen eine beträchtliche Dosis wirksamer Ptomaïna vorhanden ist, und dass die aus der Injection resultirenden Krankheitssymptome und Todesfälle vollauf auch aus einer Intoxication durch diese Giftmenge erklärt werden können.

II. Findet eine Vermehrung injicirter Typhusbacillen im Körper der Versuchsthiere statt?

Die Wirkung der Typhusculturen auf Versuchsthiere könnte trotz des im vorigen Abschnitt geführten Nachweises immerhin als eine Infection aufgefasst werden, wenn constatirt würde, dass erst eine starke Vermehrung der injicirten Typhusbacillen die wirksame Menge von Ptomain herstellt oder doch als wesentlich mitwirkender Factor in Betracht kommt. Ein Beispiel eines solchen Verhaltens liefern uns die Choleraspirillen; in grosser Dosis im Stande, Versuchsthiere durch die bereits vorhandene Ptomainmenge zu tödten, sind sie auch befähigt, eine Art Infection zu veranlassen, wenn sie in kleinen Mengen in den Darm injicirt werden. Die Thiere erkranken dann nicht in kürzester Frist, sondern erst nachdem eine lebhaftete Vermehrung der Spirillen im Darmlumina stattgefunden und die zur schädlichen Wirkung erforderliche Giftmenge gebildet hat; und in Folge dieser Reproduction der Spirillen kann von dem Darminhalt des erkrankten Thieres ein anderes Thier, von diesem ein drittes und so fort inficirt werden.

Dass die Typhusbacillen eine ähnliche Reproduction im Versuchsthiere leisten, ist freilich schon deshalb unwahrscheinlich, weil jeder Versuch, die Thiere mit so kleinen Culturmengen, wie es bei den Choleraspirillen gelingt, zu inficiren, fehlschlägt. $\frac{1}{5}$ schräge Gelatinecultur stellte in unseren Versuchen ungefähr die untere Grenze einer wirksamen Dosis dar, die sogar nicht selten noch mit negativem Resultat applicirt wurde. — Ferner haben weder Fränkel und Simmonds, noch Seitz bei ihren Versuchen eine deutliche Vermehrung der injicirten Typhusbacillen beobachten können. Fränkel und Simmonds fanden zwar regelmässig Typhusbacillen in der Milz der Versuchsthiere, aber es ist nicht ersichtlich, dass die Menge derselben etwa zu bedeutend gewesen sei, um durch eine einfache Conservirung der injicirten Bacillen erklärt zu werden. Bei den Kaninchenmilzen liess der mikroskopische Nachweis durch Ausstrichpräparate oft im Stich; „auf Schnitten waren in den frisch nach der Section untersuchten Milzen, selbst wenn diese auf das 3 bis 4fache des normalen Volums vergrössert waren und trotz exacter Befolgung der Färbemethode keine oder äusserst spärliche Bacillen zu finden.“ Erst in den post mortem 12 bis 24 Stunden bei Brutwärme conservirten Milzen gelang der Nachweis im Schnitt; und ferner ergab das Plattenverfahren auch mit Proben des frischen Organs stets positive Resultate. Nur bei Mäusen wurden zuweilen enorme Mengen von Bacillen in Ausstrichpräparaten der Milz gefunden; aber auch dies Resultat ist nicht geeignet,

einen Schluss auf eine etwaige Reproduction der injicirten Bacillen zu gestatten, da für die Injectionsversuche bei Mäusen relativ sehr grosse Mengen Cultur ($\frac{1}{2}$ ccm milchig getrübtter Aufschwemmung, gegenüber 1 ccm für den etwa 100fach grösseren Körper der Kaninchen) verwandt wurden.

Seitz fand in sechs Fällen von intravenöser Injection 4mal Typhusbacillen in den von Milz und Leber angelegten Platten; die Zahl der Colonieen ist nicht angegeben; in 2 Fällen war das Plattenresultat negativ. Die Injectionsversuche per os führten Seitz zu der Ueberzeugung, dass bei diesen die pathogene Wirkung vom Darme aus erfolge, „denn die sehr spärlichen Culturbefunde aus den Organen im Zusammenhalt mit dem absolut negativen Resultat aus den zahllosen Schnitten können dahin erklärt werden, dass es sich hier um Fälle handelte, in denen eine allenfalls bei der Infectionsmanipulation zugefügte kleine Verletzung, welche Zufälligkeit mit Sicherheit nicht ausgeschlossen werden kann, ein Eindringen von Bacillen in die Blutbahn ermöglichte.“

Ein wirklicher Aufschluss darüber, ob bei den Versuchsthieren eine Vermehrung der injicirten Bacillen stattfindet, konnte nur durch Zählung der injicirten Bacillen einerseits und der aus den Organen erhaltenen Colonieen andererseits gewonnen werden. In den im hiesigen Institut ausgeführten Versuchen von Wyssokowitsch finden wir schon gewisse Anhaltspunkte zur Entscheidung dieser Frage. Wyssokowitsch hatte für verschiedene saprophytische und pathogene, in den Versuchsthieren vermehrungsfähige und nicht vermehrungsfähige Bakterien die ungefähre Menge bestimmt, in welcher sie sich einige Zeit nach der intravenösen Injection im Herzblut, in der Milz, Leber und im Knochenmark wiederfinden lassen. Die vermehrungsfähigen Bakterien zeigten dabei einen sehr bedeutenden und im Allgemeinen mit der Zeitdauer steigenden Gehalt des Blutes und der Organe an Bakterien; die nicht vermehrungsfähigen ergaben bei der Entnahme ungefähr gleich grosser Proben im Ganzen viel geringere Zahlen, ferner eine Abnahme derselben mit der Zeitdauer seit der Injection, sowie ein baldiges dauerndes Verschwinden aus der Blutbahn.

Mit Typhusbacillen hat Wyssokowitsch nur wenige Versuche angestellt. Dieselben verschwanden bei grösseren Dosen innerhalb 18 Stunden völlig aus dem Blut; bei kleinerer Injectionsmenge innerhalb 24 Stunden auch aus Leber und Milz; während 18 Stunden nach reichlicher Injection in einer Platinöse Milz 342, Leber 12, Knochenmark 200 Bacillen gefunden wurden. Es sei bemerkt, dass in jenen Versuchen — sei es in Folge der zu geringen Injectionsmengen, oder des Alters der Culturen, oder der zufälligen Immunität der Versuchsthierc — von der toxischen Wirkung der Typhusculturen nichts hervortrat, und dass wir

diese erst nach Abschluss jener Versuche bei der gelegentlichen Anwendung sehr grosser Dosen kennen lernten.

Die von Wyssokowitsch erhaltenen Zahlen sprechen allerdings gegen eine Vermehrung der Typhusbacillen in den Versuchsthiere, sind aber offenbar nicht ausreichend, um die vorliegende Frage zu entscheiden. Ich habe es daher unternommen, bei einigen der im ersten Abschnitt beschriebenen Versuche die Zahl der im Blut und in den Organen gefundenen Typhusbacillen nach der gleichen Methode wie Wyssokowitsch genauer zu bestimmen. Zur Prüfung des Blutes verwendete ich eine, zuweilen 3 bis 5 Platindrahtösen von $\frac{1}{30}$ bis $\frac{1}{20}$ ^{ccm} Capacität; zur Untersuchung der Organe dienten etwa erbsen- bis bohngrosse Stücke aus dem Parenchym. Die aus den unvermeidlichen Ungleichmässigkeiten der Proben resultirenden Fehler wurden dadurch möglichst beseitigt, dass stets mehrere controlirende Versuche angestellt wurden, aus denen die im Folgenden mitgetheilten Zahlen das Mittel darstellen. Ausserdem waren sehr bedeutende Zahlendifferenzen zu erwarten, denen gegenüber ein Fehler in der Probenahme von 100 % und mehr ganz in Wegfall kam; fand wirklich eine ausgiebige Vermehrung der Typhusbacillen im Körper der Versuchsthiere statt, so musste die Zahl der Colonieen entsprechend der seit der Injection verflossenen Zeit sehr bedeutend zunehmen; ferner mussten sie in den hervorragend durch die Injection veränderten Organen, namentlich in der Milz, in weit höherem Grade sich vermehrt haben, als in den übrigen weniger beteiligten Organen (Leber, Knochenmark); endlich war zu erwarten, dass auch das Blut noch in späteren Stadien und entsprechend der Zunahme der Bacillen, einen gewissen Gehalt an Bacillen zeigen würde. Die Colonieenzahlen, die bei einer solchen Vermehrung einerseits, andererseits bei einer blossen Conservirung und allmählichen Abnahme der Bacillen gewonnen wurden, mussten so verschieden ausfallen, dass dem gegenüber die möglichen Versuchsfehler gewiss nicht in Betracht kommen konnten.

Die erhaltenen Zahlen sind folgende:

Zahl der in einer Platinöse von venösem Blut enthaltenen Typhusbacillen
(Versuchsthiere: Kaninchen).

Versuchs- Nummer.	Injicirte Menge.	Zeit nach der Injection.	Zahl der Colonieen.
1	1 Kartoffelcultur	6 Minuten	13
3	$1\frac{1}{2}$ „	6 „	28
21	$\frac{3}{5}$ Gelatinecultur	10 „	16
17	$\frac{1}{2}$ Kartoffelcultur	5 Stunden	0
26	$\frac{1}{10}$ Gelatinecultur	5 „	0
43	$\frac{1}{20}$ „	5 „	0

Versuchs- Nummer.	Injicirte Menge.	Zeit nach der Injection.	Zahl der Colonieen.
21	$\frac{3}{5}$ Gelatinecultur	6 Stunden	0
15	$\frac{1}{10}$ Agarcultur	12 „	0
35	$\frac{3}{20}$ Gelatinecultur	14 „	0
24	$\frac{1}{10}$ Kartoffelcultur	15 „	0
25	$\frac{1}{10}$ „	15 „	0
7	$\frac{3}{4}$ „	15 „	10
6	$\frac{3}{4}$ „	16 „	1
3	$1\frac{1}{2}$ „	18 „	0
26	$\frac{1}{10}$ Gelatinecultur	24 „	0
27	$\frac{1}{10}$ „	24 „	0
36	$\frac{3}{20}$ „	24 „	0
26	$\frac{1}{10}$ „	40 „	0
37	$\frac{3}{20}$ „	63 „	0
33	$\frac{1}{10}$ „	72 „	0
7	Innerhalb 5 Tagen 3mal wiederholte Injection von je $\frac{3}{4}$ Kartoffelcultur.	68 „	1 2

Zahl der aus den Organen der Versuchsthiere (Kaninchen) gewachsenen
Colonieen.

Versuchs- Nummer.	Injicirte Menge.	Zeitdauer zwischen Injection und Tod des Thieres, bez. Section.	Zahl der Colonieen von Typhusbacillen.
17	$\frac{1}{2}$ Kartoffelcultur.	Gestorben nach 5 Stunden.	Leber = 280 Milz = 215.
15	$\frac{1}{10}$ Agarcultur.	Gestorben nach 12 Stunden.	Milz, Leber, Knochenmark = 0.
35	$\frac{3}{20}$ Gelatinecultur.	Gestorben nach ca. 14 Stunden, (über Nacht, Section mehrere Stunden post mortem).	Milz = 380 Leber = 105 Knochenmark = unzählig.
36	$\frac{3}{20}$ „	Getödtet nach 24 Stunden.	Milz = 0 Leber = 0 Knochenmark = 2, bez. 9.
26	$\frac{1}{10}$ „	Gestorben nach ca. 40 Stunden (über Nacht; Section mehrere Stunden post mortem).	Milz = 10 Leber = 78 Leber, verfärbte Stelle des Parenchyms = 608 Knochenmark = 37 Knochenmark, verfärbte Stelle = 475.
37	$\frac{3}{20}$ „	Getödtet nach 63 Stunden.	Milz = 0 Leber = 0 Knochenmark (graugelb verfärbt) = unzählig.

Versuchs- Nummer.	Injicirte Menge.	Zeitdauer zwischen Injection und Tod des Thieres, bez. Section.	Zahl der Colonieen von Typhusbacillen.
33	$\frac{1}{10}$ Gelatinecultur	Getödtet nach 72 Stunden.	Milz = 0 Milz, grössere Probe = 13 Leber = 0 Leber, grössere Probe = 1 Knochenmark = 3 Knochenmark, grössere Probe = 38.
7	3 mal wiederholte Injection von je $\frac{3}{4}$ Kartoffelcultur.	Getödtet nach 68 Stunden.	Milz = 160 Leber = 11.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die injicirten Typhusbacillen rasch und vollständig aus der Blutbahn verschwinden; dass sie in späteren Perioden nicht wieder im Blut auftreten, selbst wenn bei den Versuchsthieren die typischen Krankheitssymptome und die pathologisch-anatomischen Veränderungen stark ausgeprägt sind; und dass nur nach mehrfach wiederholten Injectionen grosser Mengen von Bacillen vereinzelte Individuen zu einer späteren Zeit (nach 68 Stunden) im Blut gefunden werden, ähnlich wie dies Wyssokowitsch bei anderen nicht infectiös wirkenden Bakterien beobachtet hatte.

Ferner nimmt — vorausgesetzt, dass die Section kurz nach dem Tode gemacht wurde — der Gehalt der parenchymatösen Organe an Bacillen bedeutend ab, je längere Zeit seit der Injection verflossen ist. Nur in dem Versuch mit wiederholten Einspritzungen findet sich nach 68 Stunden noch eine etwas erheblichere Menge Bacillen, aber auch immerhin weniger als kurze Zeit nach geringeren Injectionen. Ausserdem sind etwas höhere Werthe in den Versuchen 26 und 35 erhalten, wo die Section längere Zeit nach dem Tode ausgeführt wurde und wo offenbar starke post-mortale Vermehrung stattgefunden hatte.

Eine vorzugsweise Häufung der Bacillen in der Milz liess sich ebenfalls nicht erweisen. Vielmehr zeigt das Knochenmark entschieden die grössten Mengen, während Leber und Milz abwechselnd die demnächst stärkste Beladung hervortreten lassen.

Mithin findet eine ausgiebigere Vermehrung der Typhusbacillen im Körper der Versuchsthierc entschieden nicht statt. Trotzdem muss aber die Möglichkeit zugegeben werden, dass vielleicht unter besonderen begünstigenden Umständen, durch eine gewisse Schwächung des Körpers, eine Vermehrung der Typhusbacillen im Organismus der Versuchsthierc zu erreichen ist. Bei einigen dahin zielenden Versuchen liess ich mich

von den Ergebnissen leiten, welche Wyssokowitsch im Verlauf einer noch nicht publicirten Versuchsreihe erhalten hat, und aus denen im Wesentlichen hervorgeht, dass unter dem Einfluss gewisser von verschiedenen Bakterien producirter Ptomaine eine solche Herabsetzung der Zellenergie des Körpers hergestellt werden kann, dass nunmehr Bakterien, die bis dahin selbst in grossen Dosen nicht infectiös waren, es zu einer lebhaften Vermehrung im Körper der Versuchsthiere bringen.

Am wirksamsten hatte sich Wyssokowitsch eine sterilisirte wässrige Aufschwemmung von Cultur des Bac. Neapolitanus gezeigt, und eine solche habe ich daher zu den folgenden Versuchen benutzt:

Versuch 14. Kleines Kaninchen. Injection von $\frac{1}{2}$ ^{ccm} sterilisirter Aufschwemmung Bac. Neapol. in eine Ohrvene; 6 Minuten später intravenöse Injection von $\frac{1}{10}$ Agarcultur von Typhusbacillen (7 Tage bei 35°). Nach einigen Stunden ist das Thier matt, frisst nicht; stirbt über Nacht ca. 12 Stunden nach der Injection. Section: Ecchymosen in der Dünndarmschleimhaut; Milz und Mesenterialdrüsen vergrössert. Plattenculturen aus Herzblut, Milz, Leber, Knochenmark ergeben sämmtlich keine einzige Typhuscolonie.

Versuch 16. Mittelgrosses Kaninchen. Injectionen wie im vorigen Versuch. Tod nach ca. 12 Stunden. Sectionsbefund und Plattenculturen wie oben.

Versuch 39. Kaninchen von 1850 ^{grm}. Injection von 0.4 ^{ccm} sterilisirter Aufschwemmung von Bac. Neapol. Einige Stunden später ist das Thier krank, hat Durchfall; Temperatur 39.0°. Am folgenden Tage besser, Temperatur 38.6°; 24 Stunden nach der ersten Injection $\frac{1}{10}$ Gelatinecultur von Typhusbacillen in Ohrvene eingespritzt. Tags darauf sehr krank, liegt auf der Seite, hat Durchfall, Temperatur 37.5°. Am dritten Tag 37.1°. Stirbt in der Nacht des dritten Tages, ca. 60 Stunden nach der letzten Injection. Section etwa 12 Stunden post mortem, Leiche gefault. In den Platten aus Organen nur zahlreiche Fäulnissbakterien, keine Typhuscolonieen.

Versuch 42. Kaninchen von 1800 ^{grm}. 0.3 ^{ccm} sterilisirte Aufschwemmung von Bac. Neap. injicirt; einige Stunden danach leichte Krankheitssymptome. Nach 24 Stunden Injection von $\frac{1}{20}$ Gelatinecultur von Typhusbacillen. Etwas stärkere Krankheitserscheinungen; wiegt nach drei Tagen 1500 ^{grm}; erholt sich dann (Gewicht am 12. Tag 1755 ^{grm}). — Plattenculturen aus venösem Blut fünf Stunden nach der letzten Injection ergeben keine Colonieen.

Ausser den angeführten Versuchen hatte ich zu verschiedenen Malen missglückte Experimente zu verzeichnen, in welchen die Dosis der Aufschwemmungen des Bac. Neap. zu hoch oder zu niedrig gegriffen wurde. Da die Versuchsthiere gegenüber diesen ebensowohl wie gegenüber den Typhus injectionen sehr verschiedene individuelle Empfänglichkeit zeigten, war es offenbar schwierig, zu einer beweiskräftigen Versuchsreihe zu gelangen; und ich habe von einer Fortsetzung derselben um so eher Abstand genommen, als die vorläufig ausgeführten Experimente keinerlei Hinweise enthalten, aus denen die erwartete, eine Ansiedelung und Ver-

mehrung der Typhusbacillen begünstigende Wirkung der Versuchsanordnung wahrscheinlich geworden wäre.

Nur eine Modification habe ich noch in einer Reihe von Fällen angewendet, von welcher ich glaubte, dass sie vielleicht die Vermehrung der Bacillen begünstigen könnte. Da die Wirkung der toxischen Produkte der Typhusbacillen derjenigen der Ptomaine des Bac. Neapolitanus im Ganzen ähnlich ist, so konnte man sich vorstellen, dass vielleicht eine Vorbereitung des Thierkörpers durch grössere Mengen des Typhusgiftes selbst einer Vermehrung der nachträglich injicirten Bacillen Vorschub leisten würde. Von diesem Gesichtspunkte aus habe ich in den Versuchen 24, 26, 27, 33, 43, 47 die Injection sterilisirter und nicht sterilisirter Typhusculturen combinirt; aber wie aus den oben (S. 483) mitgetheilten Resultaten der Plattenculturen hervorgeht, gleichfalls ohne jemals eine ausgesprochene Vermehrung der Bacillen zu erzielen.

Im Uebrigen sei noch hervorgehoben, dass vielfach auch in den Fällen Plattenculturen mit Proben der parenchymatösen Organe ausgeführt wurden, wo nur sterilisirte Typhusculturen injicirt waren und schwere Krankheit bez. den Tod der Versuchsthiere hervorgerufen hatten. Hier war das Resultat der Culturen stets ein absolut negatives. — Auch Proben des Darminhaltes wurden zu Plattenculturen verwendet in allen Versuchen, bei welchen überhaupt Platten angelegt wurden. Nicht selten kam es dabei zur Entwicklung von Colonieen, die grosse Aehnlichkeit mit Typhyscolonieen hatten. Regelmässig zeigte aber die Kartoffelcultur, dass keine wirklichen Typhusbacillen, sondern nur ähnlich wachsende und oft auch mikroskopisch sehr ähnliche Bacillenarten vorlagen. Die alleinige Verlässlichkeit und die Unentbehrlichkeit der Kartoffelcultur zur diagnostischen Feststellung der Typhusbacillen ging aus diesen Versuchen wiederum mit Evidenz hervor.

Da somit eine erheblichere Vermehrung der Typhusbacillen im Körper der Versuchsthiere entschieden nicht stattfindet, so ist die durch die Injection der Culturen verursachte Erkrankung derselben überhaupt nicht als Infection anzusprechen. Diese Erkrankung ist vielmehr lediglich als Intoxication aufzufassen, bedingt durch die in der injicirten Culturmenge enthaltene Dosis Ptomain. Mit einer solchen Auffassung stehen die heftigen Wirkungen der sterilisirten Culturen, ferner der rasche Eintritt und der kurze Verlauf der Krankheit, sowie die völlige Wirkungslosigkeit kleinerer, aber immerhin noch beträchtlicher Culturmengen in bestem Einklang.

Gleichwohl möchte ich es durchaus nicht für unmöglich halten, dass noch ein Infectionsmodus gefunden wird, mit Hülfe dessen eine Vermehrung der Typhusbacillen im Thierkörper und das Hervorrufen charakteristischer Krankheitssymptome durch die vermehrten Bacillen gelingt. Vielleicht bietet ein fortgesetztes Einbringen der Typhusbacillen per os nach einer gewissen Vorbereitung des Darmes durch Ptomaine Aussicht auf einen solchen Erfolg; vielleicht auch verspricht ein anderer Weg bessere Resultate, den A. Fränkel,¹ wenn auch zunächst ohne beweiskräftige Resultate zu erzielen, betreten hat, und der in der directen Injection der Typhusbacillen in das unter Eröffnung der Bauchhöhle frei gelegte Duodenum besteht. Die von Fränkel in solcher Weise behandelten Meerschweinchen können deshalb nicht als sicher mit Typhus inficirt angesehen werden, weil auch bei ihnen der Nachweis einer stattgehabten Vermehrung der injicirten Bacillen fehlte und weil relativ grosse Dosen Cultur zur Injection verwendet wurden. Ausserdem starben die Thiere zwischen dem dritten und siebenten Tage nach der Operation; in dem einzigen ausführlicher mitgetheilten Protokoll findet sich der Tod des Thieres sogar am achten Tage verzeichnet, nachdem dasselbe noch am dritten Tage völlig munter gewesen war. Bei einem derartigen Verlauf, der so wesentlich von den zahlreichen Uebertragungsversuchen von E. Fränkel und Simmonds sowie von Seitz abweicht, kann der Verdacht nicht von der Hand gewiesen werden, dass der Tod der Thiere auf eine nachträgliche, von der Operationswunde aus erfolgte Invasion anderer Bacterien zurückzuführen ist. Der mikroskopische Nachweis von Bacillen in Darm und Milz kann diesen Verdacht so wenig beseitigen, wie die Auffindung von Bacillen durch Objectträger-culturen; denn zu einer sicheren Erkennung jener Bacillen als Typhusbacillen war die Prüfung mittelst Kartoffelculturen unerlässlich.

Uebrigens würde, auch wenn die weitere Fortsetzung solcher Infectionsversuche zu unzweideutigen Erfolgen führen sollte, dies Resultat nicht besonders hoch anzuschlagen sein. Der Uebertragungsmodus wird schliesslich ein so gewaltsamer und ist von der natürlichen Infection so völlig verschieden, dass positive Erfolge für den Beweis der ätiologischen Bedeutung der Typhusbacillen beim Abdominaltyphus des Menschen kaum zu verwerthen sein dürften. Dieser Beweis ist aus der Constanz und Ausschliesslichkeit des Vorkommens der Bacillen denn doch mit weit grösserer Schärfe zu erbringen. Im Uebrigen aber bieten die Krankheitserscheinungen und Organveränderungen, die bei jenen maltraitirten Thieren eventuell zu Stande kommen, meines Erachtens kaum Anhaltspunkte für irgendwelche Rückschlüsse auf die beim Menschen ablaufende Krankheit.

¹ *Centralblatt für klinische Medicin*. 1886. Nr. 18.

Dagegen möchte ich den in vorstehenden Versuchen erbrachten Nachweis der eminent toxischen Wirkung der Typhusbacillen und der eigenthümlichen Folgen der Intoxication mit Typhusgift als nicht unwichtig für unsere Studien über den menschlichen Abdominaltyphus hervorheben. Eine Reihe von klinischen Symptomen und pathologischen Veränderungen der menschlichen Organe wird vermuthlich auf den Effect dieses Giftes zurückzuführen sein, das von den im Laufe der Krankheit sich stetig vermehrenden Bakterien producirt wird. Jedem Kliniker sind solche schwere Fälle von Abdominaltyphus bekannt, welche schon nach kurzer Dauer unter schweren Depressionerscheinungen und grosser Mattigkeit lethal enden, und welche bei der Section im wesentlichen nur eine besonders grosse Ausdehnung der frischen typhösen Darmveränderungen erkennen lassen. Ich selbst habe ein derartiges Beispiel vor zwei Jahren in der Klinik des Hrn. Prof. Botkin zu St. Petersburg erlebt; ein junger kräftiger, vorher ganz gesunder Mann starb unter den angedeuteten Symptomen, die durchaus an eine schwere Intoxication erinnerten, am 8. Krankheitstage; bei der Section fanden sich frische typhöse Veränderungen der Peyer'schen Plaques und der solitären Drüsen in grossem Umfange bis 180^{cm} oberhalb der valv. Bauh.¹ Es ist zwar jetzt noch kaum statthaft, ohne weiteres diese Fälle als Intoxication durch abnorm grosse Mengen plötzlich producirten Typhusgiftes aufzufassen; aber es muss offenbar nunmehr von Bedeutung sein, den Antheil dieser Giftwirkung an dem ganzen Krankheitsbilde des Abdominaltyphus näher zu präcisiren, andererseits aber festzustellen, welche Symptome und Veränderungen theils durch die Etablirung der Bacillen selbst, theils durch secundäre Invasionen anderer Bakterien bedingt werden, für welche ja die bestehenden Läsionen der Darmschleimhaut besonders reichliche Gelegenheit bieten.

¹ Botkin, *Klinische Studien*. St. Petersburg 1885 (russisch).