[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Untersuchungen über Infection mit pyogenen Kokken.¹

I. Blutuntersuchungen bei lebenden Kranken.

Von

Dr. Johannes Petruschky,
Assistenten am Institut für Infectionskrankheiten.

Seit etwa 1 $\frac{1}{2}$ Jahren habe ich auf Veranlassung von Hrn. Geheirath Koch im Institut für Infectionskrankheiten Untersuchungen über die Infection mit pyogenen Kokken angestellt. Dieselben erstrecken sich auf Blutuntersuchungen bei lebenden Kranken, auf klinische Beobachtungen, Obductionsbefunde und Thierversuche, welche der Reihe nach besprochen werden sollen.

I. Der Nachweis von Streptokokken und Staphylokokken im Blute Lebender.

Die Blutuntersuchungen bei Sepsis-Kranken wurden anfänglich nur in der bekannten Weise ausgeführt, dass einzelne, aseptisch entnommene Blutstropfen theils zur mikroskopischen Untersuchung, theils zum Culturverfahren verwendet wurden. Das Ergebniss war zunächst in einer Anzahl von Fällen ein völlig negatives, auch in solchen Fällen, bei denen nach dem Tode schon eine einzige Platinöse des Herzblutes oder namentlich des pericardialen Exsudates grosse Mengen entwicklungsfähiger Streptokokkenkeime enthielt. Es konnte dies fast den Schein erwecken, als fände während des Lebens ein regelmässiges Kreisen der Infectionserreger im

¹ Eingegangen am 27. Februar 1894.

Blute überhaupt nicht statt und als seien die von einzelnen Autoren beschriebenen positiven Befunde mehr zufällige eventuell anfechtbare Ergebnisse. Diese Auffassung hat sich jedoch als unrichtig erwiesen. Vielmehr hat die Untersuchung ergeben, dass zwar eine derartig massenhafte Ueberschwemmung des Blutes mit Kettenkokken, wie sie nach dem Tode häufig zu constatiren ist, während des Lebens in der Regel noch nicht eintritt, oder wenigstens durch Blutuntersuchungen aus dem Hautcapillarsystem nicht nachweisbar ist, dass jedoch mässige Mengen von Streptokokken in schweren Fällen auch schon während des Lebens regelmässig im Blute kreisen und bei eintretender Besserung wieder aus demselben verschwinden können. In diesem Umstande liegt offenbar auch der Grund, warum die bakteriologische Untersuchung des lebenden Blutes bei septischen Erkrankungen bisher verhältnissmässig wenig fruchtbar gewesen ist.

Vereinzelte positive Befunde von Blutuntersuchungen an lebenden Kranken haben Rosenbach,¹ Garré,² Raskin,³ Brunner,⁴ Blum⁵ veröffentlicht. Alle diese Untersucher entnahmen das Blut tropfenweise mittels Einstichs in die Haut. Brieger,⁶ welcher sechs schwere Puerperalfälle während des Lebens untersuchte, entnahm das Blut aus der Fussvene: „dasselbe wurde theils auf verschiedenen Nährböden ausgebreitet, die bei gewöhnlicher oder Bruttemperatur mit oder ohne Sauerstoffzutritt aufgestellt wurden, theils wurde dasselbe Thieren (Meerschweinchen und Kaninchen) unter die Haut gespritzt.“ Das Ergebniss war in allen Fällen ein rein negatives.

Czerniewski¹ untersuchte eine grössere Reihe von Puerperalfällen (32); er entnahm das Blut durch Stich, durch Ritzen der Haut oder durch Eröffnung der Vena mediana und erhielt nach seiner Angabe „von über 300 Saaten 27 leicht erkrankter Wöchnerinnen nur in sechs Röhrechen (von fünf Fällen) Culturen“; bei schwerer Erkrankten erhielt er

¹ Rosenbach. *Mikroorganismen b. d. Wundinfektionskrankheiten des Menschen*. Wiesbaden 1884.

² Garré, Zur Aetiologie acut eitriger Entzündungen. *Fortschritte d. Medicin*. 1885.

³ Raskin. Die Aetiologie der wichtigsten Complication des Scharlachs. Ref. *Centralblatt für Bakteriologie*. 1889. Bd. V.

⁴ Brunner, Beiträge zur Aetiologie acuter Zellgewebsentzündungen. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1891.

⁵ Blum, Zur Casuistik der kryptogenen Sepsis. *Münchener medicin. Wochenschrift*. 1893.

⁶ Brieger, Ueber bakteriologische Untersuchungen bei einigen Fällen von Puerperalfieber. *Charité-Annalen*. 1888.

⁷ Czerniewsky, Zur Frage von den puerperalen Erkrankungen. *Archiv für Gynäkologie*. 1888. Bd. XXXIII.

„von 70 Saaten 9 Culturen von fünf Fällen“; in letzteren Fällen handelte es sich um Reinculturen von Streptokokken.

Sänger¹ entnahm das Blut mittels einer Hausmann'schen Spritze aus der Armvene und erntete in vier Fällen jedesmal Staphylokokken. v. Eiselsberg,² welcher mehrfach Blutuntersuchungen bei septischen Kranken veröffentlichte, bediente sich durchweg der tropfenweisen Blutentnahme durch Stich. Als Culturverfahren übte er noch im Jahre 1890 vorzugsweise die schon oft mit Recht bemängelte Stichimpfung in Gelatine.³

Es lag daher nahe, die bakteriologischen Blutuntersuchungen bei lebenden Sepsiskranken von Neuem aufzunehmen und namentlich ein Verfahren zu finden, bei welchem grössere Mengen des Blutes zur Untersuchung gelangen konnten, ohne dass dasselbe tropfenweise verarbeitet zu werden brauchte.

Die Aussaat grösserer Mengen Blutes auf Platten giebt wegen der Beimischung der grossen Menge rother Blutkörperchen zum Nährmaterial wenig schöne Resultate, und da die Ausbeute an Streptokokkencolonien in der Regel sehr gering ist, so können in der Tiefe des trüben Materials liegende, kleine Colonien leicht der Beobachtung entgehen. Besser ist das Ausbreiten des Blutes auf Agarflächen, wiewohl auch dies seine Schwierigkeiten hat. Ich habe das Blut entweder auf eine grössere Anzahl schräg erstarrter Agarröhrchen vertheilt, oder in Doppelschälchen auf die Agarfläche getropft, oder endlich auf die von mir angegebenen, feldflaschenähnlichen Flachkölbchen, welche mit schräg erstarrter Agarfläche

¹ Sänger, Ueber Endocarditis Ursprung. *Deutsche medicinische Wochenschrift*. 1889. Nr. 8.

² v. Eiselsberg, Kokken im Blute fiebernder Verletzter. *Wiener medicinische Wochenschrift*. 1886. — Nachweis von Eiterkokken im Blute als diagnostisches Hülfsmittel. *Ebenda*. 1890. Nr. 38.

³ Neuerdings — etwa gleichzeitig mit meinen Untersuchungen — hat Canon Blutuntersuchungen an einem reichhaltigen und für diese Zwecke offenbar sehr geeigneten Material des Krankenhauses Moabit angestellt. Für die Blutuntersuchung an Lebenden bediente er sich fast durchweg der tropfenweisen Entnahme durch Fingerstich, nur ausnahmsweise der Entnahme mittels Spritze aus der Armvene, welche sich nicht recht zu bewähren schien. Der Verarbeitung zu geringer Mengen Blut ist es wohl zuzuschreiben, wenn die Ausbeute an positiven Befunden bei Lebenden eine relativ sehr geringe war und Verf. nach eigener Angabe schliesslich noch einige Befunde wegen nicht hinreichender Sicherheit mit Recht gestrichen hat (*Staphylococcus albus*). Die Untersuchung des Leichenblutes ergab weit reichere Ausbeute. Bei der Durchsicht der grösstentheils sehr schweren Fälle Canon's habe ich den Eindruck, dass unter Verwendung des im Folgenden beschriebenen Verfahrens wohl in der Mehrzahl derselben schon während des Lebens die bakteriologische Diagnose hätte gestellt werden können.

beschickt waren, ausgesät. In allen Fällen ist die Vorsicht zu gebrauchen, dass man die Nährböden nicht gleich frisch nach der Bereitung benutzt, sondern vorrätig hält und erst nach dem Eintrocknen des Condensationswassers verwendet. Zur Aussaat eines Cubikcentimeters Blut braucht man auf diese Weise immerhin schon etwa 4 bis 5 Doppelschalen oder Flachkölbchen oder aber die vierfache Zahl gefüllter Reagirröhrchen.

Dieses Verfahren ist daher noch ziemlich mühsam, namentlich wenn man sich in der bisher üblichen Weise darauf beschränkt, das Blut durch eine Stichwunde am Finger oder Ohr tropfenweise zu entnehmen. Eine Venaesection für jede Blutuntersuchung zu machen, dürfte durchschnittlich nicht angängig sein; wohl aber ist das Setzen von einigen Schröpfköpfen ein jedenfalls unbedenkliches Verfahren, welches überdies als ein volksthümliches therapeutisches Verfahren bekannt ist und von den meisten Kranken ohne Widerspruch geduldet wird. Von Wichtigkeit ist dabei die Thatsache, welche ich alsbald constatiren konnte, dass bei der Blutentnahme mittels Schröpfens, trotz der schnellen Gerinnung des Blutes eine Untersuchung auf Infectionskeime möglich bleibt, da diese in das sich abscheidende Serum mit übergehen. Man braucht daher nur eine genügende Menge des abgeschiedenen Serums zur Aussaat zu verwenden, was am besten mittels steriler Koch'scher Spritze geschieht. So ist man der Mühe der tropfenweisen Blutentnahme überhoben, aber man hat auch hier noch ein trübes Material zur Aussaat, da man naturgemäss die zu Boden gesunkenen Theile des Serums, welche zahlreiche rothe Blutkörper mit enthalten, bevorzugen muss. Dass bei diesem Verfahren Verunreinigungen durch zufällig — etwa aus der Luft — hinzukommende Streptokokken nicht zu fürchten sind, habe ich bei meinen vielfachen Erfahrungen gesehen. Ja, man kann bei einiger Uebung und peinlicher Sorgfalt der Handhabung auch ähnlich verfahren, wie es neuerdings bei den Cholerauntersuchungen geschieht, indem man das zu untersuchende Blut, bezw. das zunächst abgeschiedene Serum cubikcentimeterweise in einen flüssigen Nährboden, hier am besten sterile Bouillon, thut, um wenigen etwa darin enthaltenen Streptokokkenkeimen einen besonders günstigen Nährboden zur Vermehrung zu bieten, in welchem dieselben zugleich ihre charakteristischste Wachstumsform zeigen. Die Controle besteht darin, dass man in einer grösseren Zahl von Untersuchungen keimfreien Blutes auch steril bleibende Aussaaten in Bouillon erhält; sowie ferner in der Virulenzprüfung der etwa gefundenen und falls dies noch erforderlich reincultivirten Streptokokken. Allerdings werden solche Untersuchungen immer eine gewisse Uebung und längere Erfahrung in denselben voraussetzen, wenn einwandfreie Schlüsse daraus gezogen werden sollen.

Sehr viel einfacher und einwandfreier ist das sogleich zu besprechende Verfahren, welches auch in der Hand des weniger Geübten in der Mehrzahl der in Betracht kommenden Fälle zum Ziele führen dürfte. Dasselbe beruht auf der aus den folgenden Untersuchungen sich ergebenden Tatsache, dass es sich in den meisten Fällen von acuter Streptokokken-Septicämie um solche Streptokokken handelt, welche eine sehr hohe Virulenz für Thiere, namentlich für weisse Mäuse, besitzen. In einigen von mir beobachteten Fällen betrug dieselbe das 100- bis 1000fache der in der Arbeit v. Lingelsheim's¹ angeführten maximalen Virulenz für weisse Mäuse. Diese Erfahrungen ermöglichen die directe Verwendung des zu untersuchenden Blutes zum Thierexperiment. In der That hat es sich gezeigt, dass Blut von Sepsisfällen, welches nach Massgabe des Plattenverfahrens nur ganz minimale Mengen entwicklungsfähiger Streptokokkenkeime enthalten konnte, in einer Menge von 0.5 bis 1.0 bzw. 1.5 ccm intraperitoneal injicirt eine prompte Streptokokkeninfection weisser Mäuse bedingte. Dieses Verfahren ist um so einwandfreier, als sich herausgestellt hat, dass so hohe Virulenzgrade der Streptokokken sich nur bei ganz acuten Streptokokkeninfectionen fanden, während die am häufigsten verbreiteten Streptokokkenkeime, die in den Respirationswegen selbst ganz gesunder Menschen nicht selten vorkommen und gelegentlich eine Verunreinigung der Versuche bedingen könnten, stets einer derartigen Thierpathogenität entbehren. Wo also der direct mit dem Blute angestellte Thierinfectionsversuch gelingt, ist nicht nur der Beweis geliefert, dass Streptokokken im Blute des Kranken vorhanden sind, sondern auch, dass es sich um hoch virulente Streptokokken handelt. Handelt es sich beim Menschen einmal um eine Infection mit Streptokokken von geringer Thierpathogenität (s. Fall Nr. 14) oder mit Staphylokokken, so wird man sich allerdings mit dem Ergebniss des Culturverfahrens begnügen müssen. Im Folgenden soll nun eine Reihe von Krankheitsfällen, bei denen das Blut theils mit positivem, theils mit negativem Ergebniss untersucht worden ist, beschrieben werden. Zunächst aber möge noch eine etwas genauere Veranschaulichung des bei der Untersuchung befolgten Verfahrens Platz finden.

¹ In dieser Arbeit ist die Virulenzprüfung der Streptokokken an weissen Mäusen zuerst regelmässig durchgeführt; als geringste tödtliche Dosis („Virulenz-Stufe I“) gilt 0.01 ccm.

Verfahren bei der Blutuntersuchung.

Folgende Gegenstände wurden zu einer sterilen Blutentnahme gebraucht:

1. Glasschröpfköpfe (in der Regel 8), deren Mündung mit entsprechend grossen Wattepfropfen verschlossen war; dieselben wurden gleich Reagirröhrchen in trockener Hitze sterilisirt.
2. Ein Schröpfschepper (mit 8 Messern).
3. Eine Platinnadel mit Oese.
4. Ein steriles Scalpell.
5. Alkohol, Aether und Watte.

Die zur Blutentnahme gewählte Stelle der Haut, in der Regel der Rücken des Patienten, wurde zunächst mit Wattebäuschen, die in Aether getränkt waren, sorgfältig gereinigt, darauf in der gleichen Weise mit absolutem Alkohol oder einem Gemisch von Alkohol und Aether abgerieben. Die Anwendung chemisch differenter Desinficientien, wie Sublimat, Phenol u. s. w. konnte so vollkommen vermieden werden; die Desinfection glatter Hautflächen allein mit Aether und Alkohol unter mechanischer Entfernung der obersten Epidermisschuppenschicht erwies sich als nicht nur möglich, sondern auch relativ leicht ausführbar. Die Sterilität der Haut wurde in der Weise controlirt, dass dieselbe nach dem völligen Verdunsten von Alkohol und Aether mittels eines sterilen Scalpells abgeschabt und das erhaltene Schuppenmaterial auf einer Agarfläche verstrichen wurde. Fast stets blieb dieselbe steril; in vereinzelten Ausnahmefällen wuchsen 1 bis 2 weisse Colonieen einer sehr grossen Kokkenart. Streptokokken oder pyogene Staphylokokken wurden niemals beobachtet. Auf die desinficirte Haut wurden nun zunächst die „trockenen“ Schröpfköpfe, meist vier an Zahl — ohne jede Anfeuchtung mit Wasser — gesetzt und nach Einwirkung derselben die nöthigen Schnitte mittels des Schröpfscheppers geschlagen. Letzterer war in der Weise vorbereitet, dass er etwa 10 Minuten in absolutem Alkohol, dann einige Minuten in Aether gelegen hatte; der Rest des Aethers wurde kurz vor dem Gebrauch an der Spiritusflamme abgebrannt, wobei der Schnepfer im Zustande der halben Spannung (mit hervorgestreckten Messern) gehalten wurde, so dass die Messer direct durch die Flamme sterilisirt wurden. Es genügt übrigens, den Schnepfer zu jedem Schröpfkopf einmal schlagen zu lassen; es wird dadurch für den Kranken unnöthiger Schmerz, für den Schnepfer die Blutbesudelung vermieden.

Die ersten hervorquellenden Blutstropfen wurden in der Regel mittels Platinöse auf Agarflächen zum Culturversuch ausgesät; doch wurden auf

diesem Wege nur in zwei Fällen positive Ergebnisse gewonnen. Dann wurden die eigentlichen, zum Saugen des Blutes bestimmten Schröpfköpfe gesetzt. Die Anfeuchtung der Schröpfköpfe war, wie nochmals betont sei, vollkommen entbehrlich; dieser Umstand ist für die Gewinnung völlig reinen und sterilen Blutes sehr wichtig. Wenn die gewünschte Menge Blutes entzogen war, so wurde ein Schröpfkopf nach dem andern so umgekippt, dass das meist schon sich abscheidende Serum sowohl, als das Gerinnsel in dem Schröpfkopfe blieb. Nun wurde das an der Wand des Schröpfkopfes haftende Gerinnsel mittels sterilen Scalpells oder Platinöse abgelöst und der Schröpfkopf wieder mittels Wattepfropfens geschlossen. Die erforderlichen Wattepfropfen entnimmt man am besten den noch unbenutzten sterilisirten vier Schröpfköpfen. Nun wurde so bald als möglich, ohne die Abscheidung klaren Serums abzuwarten, im Laboratorium die abgeschiedene Menge sanguinolenten Serums mittels steriler Kochscher Spritze aufgesogen und theils zur Cultur auf Agarflächen und in Bouillon, theils zum Infectionsversuch an weissen Mäusen verwendet. Es wurden in der Regel für jede Blutuntersuchung wenigstens vier Mäuse verwendet, welchen 0.5—1.0—1.5 und 2.0^{cem} oder in sehr acuten Fällen 0.5—0.75—1.0—1.5^{cem} des Serums in die Bauchhöhle gespritzt wurde, so dass bei jedem Versuche die relativ beträchtliche Menge von 3.75 bis 5.0^{cem} zur Verwendung im Thierversuch kam, eine Quantität, welche beim Culturversuch bereits eine ganze Batterie von Doppelschälchen oder Flachkölbchen beansprucht hätte. Für den Culturversuch wurde daher in der letzten Zeit in der Regel nur 1^{cem} auf Agarflächen vertheilt und überdies 3 bis 4 Bouillonröhrchen mit je 1^{cem} Serum beschickt. Da die Ausbeute an abgeschiedenem Serum meist mehr als 10^{cem} betrug, so blieb gewöhnlich noch eine Quantität Serum übrig, welche zur Bestimmung des Grades der Alkalescenzen und zu anderen Versuchen verwendet wurde. Nur in den allerersten Fällen und bei besonders geringer Ausbeute an Blut wurden ausnahmsweise weniger Thierviertel verwendet.

Die Ergebnisse werde ich zunächst bei der Aufführung der einzelnen Fälle besprechen. Aus der Krankengeschichte der betreffenden Fälle wird hierbei nur so viel erwähnt werden, als zum Verständniss der Art und der Schwere des Falles nöthig ist. Besondere Eigenthümlichkeiten im klinischen Verlauf werden erst später im Zusammenhang erörtert werden. Zunächst seien die Fälle zusammengestellt, in denen ein positives Ergebniss des Mäuseversuchs erzielt wurde.

Nr. 1.

Frau K., 21 Jahre alt. Pat. erkrankte angeblich zuerst mit Schmerzen in der rechten Mamma und Fieber, machte dann am 14./IX. einen

Abort (im fünften Monat) durch; darauf andauerndes Fieber, Schwellung von der rechten Mamma nach der Achselhöhle fortschreitend. Auf der chirurgischen Station der Charité Incision des phlegmonösen Gewebes in der rechten Achselhöhle. Von der chirurgischen Station wegen beginnenden Erysipels am 4./X. nach dem Institut für Infektionskrankheiten verlegt.

Befund: Phlegmone in der rechten Achselhöhle mit Erysipel von der Incisionsstelle ausgehend. Starke Leber- und Milzschwellung. Icterus. Genitalienbefund normal. Die Temperatur bewegte sich zwischen 37.3° und 40.2° C.

Nach längerem Krankenlager und mehreren operativen Eingriffen genas die Kranke und wurde am 20./II. geheilt entlassen.

6./X. 1892. Blutentnahme mittels steriler Schröpfköpfe im Rücken links, an einer Stelle, welche von dem noch fortschreitenden Erysipel auch später nicht erreicht wurde. Injection des sich abscheidenden sanguinolenten Serums in die Bauchhöhle zweier Mäuse:

Maus I erhält	1.0 ccm
Maus II „	0.6 „

7./X. Beide Mäuse krank; Augen verklebt.

8./X. Maus II todt: In der Bauchhöhle und im Herzblut Streptokokken in Reincultur.

9./X. Maus I todt: In der Bauchhöhle und im Herzblut Streptokokken in Reincultur.

Der Culturversuch mit dem tropfenweise ausgesäten Blute der Patientin war negativ ausgefallen. Der Eiter, welcher aus der Incisionswunde der Phlegmone entnommen wurde, enthielt mikroskopisch und culturell ebenfalls Streptokokken in Reincultur. Eine Maus, mit einer Platinöse des Eiters subcutan inficirt, starb am dritten Tage nach der Infection. Zwei Mäuse, welche von einer 24 stündigen Reincultur der Eiterstreptokokken in Bouillon 0.3 und 0.1 ccm intraperitoneal injicirt erhielten, starben am ersten und zweiten Tage nach der Infection. Diese Versuche zeugen von einer mittelstarken Thierpathogenität sowohl der im Blute der Pat. vorhandenen, als der in dem Eiter der Phlegmone enthaltenen Streptokokken. Eine eingehendere Virulenzprüfung ist in diesem Falle noch nicht vorgenommen worden.

Nr. 2.

Frau O. Dorothea, 38 Jahre alt. Sepsis puerperalis. Pat. abortirte vor drei Wochen. Drei Tage nach dem Abortus wurden die Reste von einem Arzte ausgeräumt. Zwei Tage später trat Schüttelfrost ein, der sich an den folgenden Tagen wiederholte; seitdem bestand Fieber und übelriechender Ausfluss aus der Vagina. Nach der am 14./XI. erfolgten Aufnahme bewegte sich die Temperatur zwischen 36.0° (Collaps) und 39.2° C. Am 16./XI. Abends erfolgte der Exitus. 17./XI. Obduction: Streptokokken-septicämie. 16./XI. 1892. Vormittags Blutentnahme durch Schröpfköpfe am Oberschenkel. Von dem abgeschiedenen Serum erhalten

Maus	I	1.5 ^{cem}	} intraperitoneal.
„	II	1.0 „	
„	III	0.5 „	

Maus I stirbt am 17./XI., Maus III am 18./XI. Morgens, Maus II am 18./XI. Abends. Die mikroskopische und culturelle Untersuchung ergibt bei allen drei Mäusen Reininfection mit Streptokokken. Die von Maus I auf Agar cultivirten Streptokokken werden in Bouillon gezüchtet. Von einer 24 stündigen Bouilloncultur werden Verdünnungen mit steriler Bouillon hergestellt von 1:100, 1:1000, 1:10000. Damit werden folgende Infectionsversuche angestellt:

Maus	I	erhält	0.1	} der Verdünnung
„	II	„	0.5	
„	III	„	0.1	} der Verdünnung
„	IV	„	0.5	
„	V	„	0.1	} der Verdünnung
„	VI	„	0.5	

Dies entspricht Dosen der Bouilloncultur von 0.00001 bis 0.005^{cem}. Sämmtliche Mäuse erlagen der Streptokokkensepticämie, und zwar die Mäuse I, II, IV, VI schon innerhalb 24 Stunden, Maus III nach 48 Stunden, Maus V nach 4 Tagen. Es war dies die höchste Virulenz einer Streptokokkencultur für Mäuse, welche bis dahin constatirt worden war; sie übertrifft die Virulenzstufe, welche v. Lingelsheim als Maximalvirulenz bezeichnet, noch um das 1000 fache.

Am einfachsten und genauesten wird nach dieser und den weiteren Erfahrungen die Virulenz einer Streptokokkencultur dadurch charakterisirt, dass man jedesmal die tödtliche Minimaldosis durch Verimpfung verschieden verdünnter Bouillonculturen ungefähr festzustellen sucht, und das Ergebniss in einer kleinen Tabelle aufzeichnet. Die Plattenaussaat der zu obigen Thierversuchen verwendeten Bouilloncultur ergab übrigens für 0.00001^{cem} immer noch etwa 100 Keime, so dass rund 10 Millionen Keime auf den Cubikcentimeter der unverdünnten durchgeschüttelten Bouilloncultur kommen. Dabei war das Wachsthum dieses Streptococcus in Bouillon keineswegs ein besonders üppiges; die gar nicht virulenten Streptokokken von den Fällen Nr. 14 und 15 wuchsen dem makroskopischen Aussehen nach entschieden üppiger.

Für Kaninchen waren übrigens die durch Vermittelung des Mäusekörpers aus dem Blute der Kranken Nr. 2 gezüchteten Streptokokken zunächst sehr viel weniger pathogen. Doch ist nach den Untersuchungen v. Lingelsheim's und Knorr's, welche ich auch durch mehrfache eigene Erfahrungen bestätigen kann, wahrscheinlich, dass die Passage des Mäusekörpers die Pathogenität der Streptokokken für den Kaninchenkörper herabsetzt. Ein Kaninchen, welchem am 23./XI. 1892 ein voller Cubikcentimeter einer 24 stündigen Bouilloncultur des aus dem Blute der Pat. Nr. 2 mittelst des Mäusekörpers gezüchteten Streptococcus injicirt wurde,

starb nach geringen Krankheitserscheinungen und wechselnder Fieber-temperatur erst am 20. April 1893 an Allgemeininfektion mit Streptokokken. Da spontane Streptokokkeninfektion sonst nicht in unseren Thierställen beobachtet ist, musste der Tod noch durch die vor fünf Monaten erfolgte Infektion bedingt sein. Ich würde diesen Zusammenhang trotzdem nicht für so wahrscheinlich halten, wenn ich nicht eine ganze Reihe ähnlich lange sich hinziehender Streptokokkeninfektionen bei Kaninchen beobachtet hätte. Ueber die betreffenden Obductionsbefunde wird unter den Thierexperimenten Näheres mitgetheilt werden; ebenso über die weitere Fortpflanzung des erwähnten Blutstreptococcus von Kaninchen zu Kaninchen, durch welche derselbe eine ganz ausserordentliche Pathogenität für diese Thiere erhielt. Vorweggenommen sei nur die Beobachtung, dass nach mehreren Kaninchenpassagen (bei intraperitonealer Infektion) dieser Streptococcus septischen Ursprungs bei cutaner Einimpfung geringer Mengen am Kaninchenohr zunächst unter den Erscheinungen schweren Erysipels, nach weiteren Passagen unter denen ganz acuter hämorrhagischer Septicämie, ohne Andeutung von Erysipel, ja ohne merkliche locale Röthung der Impfstelle tödtete.

Vorweg bemerkt sei ferner, dass die directe Injection möglichst grosser Mengen des Schröpfkopfserums in die Bauchhöhle von Kaninchen sich nicht bewährt hat, da niemals ein schnelles Ergebniss erzielt wurde.

Nr. 3.

von G. Febris puerperalis. Pat., 34 Jahre alt, wurde am 23./X. von Zwillingen entbunden mit Kunsthülfe seitens eines Arztes (Art des Eingriffs nicht festzustellen). Am 26./X. erkrankte Pat. mit Schüttelfrost und mit Fieber, welches bis jetzt andauerte. Nach der Aufnahme bewegte sich die Temperatur zwischen 37.3° und 39.8° C. (grosszackige „Streptokokkencurve“). Der Zustand der Pat. besserte sich allmählich nach langer Fieberperiode. Dieselbe wurde am 1./III. 1893 geheilt entlassen.

19./XI. Drei blutige Schröpfköpfe am Oberschenkel. Von dem sanguinolenten Serum erhalten alsbald nach der Blutentziehung drei Mäuse folgende Injectionen:

Maus	I	1.0 ^{ccm}	} intraperitoneal.
„	II	0.5 „	
„	III	0.2 „	

Die Mäuse II und III bleiben dauernd am Leben. Maus I wird am 20./XI. todt gefunden. In der Bauchhöhle und im Herzblut sind mikroskopisch nur spärliche Diplokokken und kurze Ketten nachzuweisen. Die Aussaaten auf schrägen Agarflächen ergeben am 21./XI. gute Reinculturen von Streptokokken; dieselben werden sogleich auf Bouillon gezüchtet und am folgenden Tage die Virulenzprüfung an Mäusen angestellt. 22./XI. Von den gut gewachsenen Bouillonculturen werden Verdünnungen von 1:100, 1:1000, 1:10000 hergestellt und in folgender Weise Mäusen injicirt:

Maus I	0.1	} der Verdünnung	1:10000
„ II	0.5		
„ III	0.5		1:1000
„ IV	0.5		1:100.

Die Mäuse III und IV sind bereits innerhalb 24 Stunden gestorben, Maus II wird am 25./XI. (nach 3×24 Stunden), Maus I erst am 11./XII. (nach 19 Tagen) todt gefunden. Todesursache bei allen reine Streptokokken-septicämie.

Die gleichzeitig mit der Infection der Mäuse vorgenommene directe Aussaat von etwa 20 Tropfen des Blutes auf Agarflächen war, völlig negativ geblieben. Der Ausfall des Versuches lässt annehmen, dass relativ nur wenige, lebensfähige Streptokokkenkeime im Blute der Pat. kreisten, so dass durchschnittlich erst in etwa 1^{cem} des Blutes inficirende Keime vorhanden waren. Die Virulenz der isolirten Streptokokken kommt der des vorher beschriebenen Falles sehr nahe. Die geringste Dosis hatte einen sehr verspäteten Tod der inficirten Maus zur Folge. Eine derartige, langsam verlaufende Sepsis ist auch weiterhin wiederholt bei Mäusen, und namentlich, wie bereits erwähnt, bei Kaninchen zur Beobachtung gelangt; doch ist es äusserstschwierig, eine solche, langsam verlaufende Streptokokkenkrankheit bei einem bestimmten Thiere absichtlich zu erzeugen.

Nr. 4.

Frau G., 50 Jahre alt. Pat. erkrankte angeblich vor fünf Wochen an „Brustfellentzündung“ und gleichzeitig an Schwellung des linken Unterschenkels, wo sich seit 1877 ein altes Fussgeschwür befand. Anwendung von Umschlägen; Eiterentleerung an verschiedenen Stellen. Die Anschwellung begann vor einer Woche auf den Oberschenkel überzugreifen. Aufnahme am 26./XI. 1892.

Befund: Phlegmone und fortschreitendes Erysipel am linken Unter- und Oberschenkel; Ausgangspunkt ulcerirte Varicen des Unterschenkels. Ausserdem diffuse Bronchitis (Pleuritis zur Zeit nicht vorhanden). Die Körpertemperatur bewegt sich zwischen 38.0° und 40.8° C. Die Kranke genas (nach mehreren operativen Eingriffen) und wurde am 24./III. 1893 mit Pflasterverband entlassen. 28./XI. Blutentziehung; dieselbe findet gleichzeitig an drei Stellen mit je zwei Schröpfköpfen statt:

1. Am linken Oberschenkel, mehr als handbreit vom Rand des Erysipels entfernt, an einer Stelle, welche auch später von dem Erysipel nicht erreicht wurde.

2. Auf dem Abdomen, links vom Nabel.

3. Ueber dem linken Rippenbogen.

Die geringe Menge bereits, welche bei der Entziehung am Abdomen gewonnen war, wurde sofort zum directen Culturversuch auf Agarflächen verwendet. Derselbe fiel in diesem Falle positiv aus. Es wuchsen im Ganzen vier Streptokokkencolonien neben einigen Colonien von Staphylococcus albus; auch war das Condensationswasser eines Röhrchens durch Streptokokkenwachsthum getrübt.

Das von den übrigen Schröpfköpfen gewonnene Serum wurde Mäusen injicirt, und zwar erhielt:

Maus	I	0.6 ^{ccm}	} von der Entnahme vom Oberschenkel
"	II	0.6 "	
"	III	0.3 "	
"	IV	0.6 "	} von der Entnahme vom Rippenbogen.
"	V	0.6 "	

29./XI. Sämmtliche Mäuse leben noch und sind anscheinend munter bis auf Maus V, deren beide Augen fest verklebt sind.

Hier wurde nun eine Modification des Versuches angewendet, welche möglicher Weise auch in anderen Fällen eine Beschleunigung des Ergebnisses liefern konnte: der kranken Maus wurde durch Abschneiden eines Stückchens des (mittels Alkohol und Aetherdesinfectirten) Schwanzes Blut entzogen und dieses wiederum zur Aussaat auf Agarflächen benutzt. Eine Oese dieses Blutes wurde überdies auf eine neue Maus subcutan verimpft. Die Aussaaten auf Agar ergaben Streptokokkenrein- culturen; die subcutan geimpfte Maus ging nach zwei Tagen an Streptokokkensepticämie zu Grunde. Uebrigens erlag auch die Maus, der das Blut entnommen worden war, Tags darauf der Streptokokkeninfection. Mit einer von den Agarculturen aus der lebenden Maus am 30./XI angelegten Bouillonreincultur wurde am 1./XII. die Virulenzprüfung der Streptokokken an Mäusen vorgenommen, und zwar wurden in diesem Falle, um sicher die äusserste Minimaldosis zu finden, Verdünnungen bis zu 1:100000 angewendet.

Virulenzprüfung am 1./XII. 1892.

Maus	I	erhält 0.1 ^{ccm}	} der Verdünnung 1:100000
"	II	" 0.5 "	
"	III	" 0.1 "	} der Verdünnung 1:10000
"	IV	" 0.5 "	
"	V	" 0.1 "	} der Verdünnung 1:1000
"	VI	" 0.5 "	
"	VII	" 0.1 "	} der Verdünnung 1:100.
"	VIII	" 1.0 "	

Die Mäuse I und II und III bleiben dauernd am Leben und ohne Krankheitserscheinungen. Ebenso blieb Maus VII am Leben, ein Zeichen besonderer individueller Widerstandsfähigkeit der betreffenden Maus, welches bei grösseren Versuchsreihen hin und wieder zu beobachten ist. Die übrigen Mäuse hatten eine relativ lange Krankheitsdauer: Maus VIII erlag am 7./XII., Maus IV am 11./XII., Maus V am 18./XII. und Maus VI sogar erst am 10./I. (nach fast sechs Wochen). Bei allen Mäusen war jedoch eine Reininfection mit Streptokokken mikroskopisch und durch Cultur zu constatiren; allerdings war die Zahl der Streptokokken eine erheblich geringere als bei den ganz acut verlaufenden Infectionen.

Nr. 5.

Frau F., 59 Jahre alt. Allgemeinerkrankung aus intra vitam nicht sicher nachweisbarer Ursache. Pat. erkrankte mit Kreuzschmerzen und Stechen in der rechten Seite am 12./XII. Gleichzeitig bemerkte sie Schwellung und Schmerzhaftigkeit des rechten Zeigefingers ohne sichtbare Verletzung. Am 13. und 14./XII. Schüttelfröste; seitdem

Fieber. Aufnahme 17./XII. 1892. Befund: Schwellung und Fluctuation des rechten Zeigefingers. Am Thorax: RHU Dämpfung und Bronchialathmen. Sensorium ziemlich benommen. Temperatur bewegt sich zwischen 38.7° und 40.5° C. Exitus letalis 20./XII. Abends.

20./XII. Vormittags Blutentziehung durch fünf Schröpfköpfe. Von dem sich abscheidenden Serum erhalten

Maus	I	1.5 ^{ccm}	} intraperitoneal.
"	II	1.0 "	
"	III	1.0 "	
"	IV	0.5 "	
"	V	0.5 "	

Zugleich wird der Culturversuch mit dem tropfenweis ausgesäten Blute vorgenommen. Derselbe ergibt: Reincultur von *Staphylococcus aureus* (ca. zwei Colonieen pro Tropfen durchschnittlich). Die Mäuse bleiben sämtlich am Leben.

Der Maus Nr. I, welche etwas matt und weniger lebhaft erschien als die anderen, ohne indess verklebte Augen zu zeigen, wurde, wie im vorigen Versuch durch Abschneiden eines Schwanzstückchens Blut entzogen und letzteres auf Agarflächen ausgesät. Auch hierbei ergab sich eine vollkommene Reincultur von *Staphylococcus aureus*. Diese Maus blieb übrigens ebenso wie die anderen am Leben. Dennoch muss das bakteriologische Ergebniss des Thierversuches auch als positiv bezeichnet werden. Bei der Obduction der Kranken (21./XII. 92), deren specialisirtes Ergebniss im Zusammenhange mit den übrigen Obductionsergebnissen aufgeführt werden wird, stellte sich eine Allgemeininfektion des Blutes und sämtlicher Organe mit *Staphylococcus aureus* heraus, und zwar war dieselbe völlig rein, ohne jede Beimengung anderer Bakterien, auch ohne Anwesenheit einer einzigen *Streptokokken*colonie. Als Ausgangspunkt musste in diesem Falle die Lunge angesehen werden, welche mehrere in sich abgeschlossene Abscesse barg, die den *Staphylococcus aureus* in Reincultur enthielten.

Nr. 6.

Frau Kl., 33 Jahre alt. Pat. erkrankte am 24./XII. mit Schwellung und Röthung einer kleinen Stelle am linken Oberarm (Kratzeffect?); es stellte sich Fieber ein und die Schwellung schritt rasch nach beiden Seiten fort. Aufnahme 26./XII. 1892.

Befund: Schwere Phlegmone und fortschreitendes Erysipel am linken Arm; an der muthmasslichen Infectiionsstelle Blasenbildung und eine Hautnekrose, deren verfärbtes Aussehen zunächst den Verdacht einer Milzbrandinfection erweckte. Die Körpertemperatur bewegt sich zwischen 38.2° und 39.7° C. Exitus letalis 10./I. 93.

Die sofort nach der Aufnahme der Kranken eingeleitete bakteriologische Untersuchung des nekrotischen Gewebes der Infectiionsstelle ergab keine Milzbrandbakterien; dagegen *Streptokokken* in grosser Menge und wenige Colonieen von *Staphylococcus aureus*. Mäuse, welche mit kleinen Gewebstückchen subcutan infectirt wurden, starben an reiner *Streptokokken*-septicämie.

Maus I	erhielt ein Stückchen Epidermis von	} in eine Hauttasche an der Schwanzwurzel.
„ II	„ ein Stückchen Epidermis von einer Blase	
„ III	„ necrotisches Gewebe, der Infektionsstelle	

Maus I starb nach fünf, Maus II nach sechs, Maus III nach sieben Tagen an typischer reiner Streptokokkeninfektion; an der Infektionsstelle keine Eiterbildung.

Gleichzeitig wurde am 27./XII. eine Blutentziehung mit drei Schröpfköpfen am Thorax vorgenommen. Von dem sich abscheidenden Serum wurden folgende Mengen Mäusen eingespritzt:

Maus I	erhielt 1.5 ^{cem}	} intraperitoneal.
„ II	„ 1.0 „	
„ III	„ 0.5 „	

Die Mäuse zeigten alsbald Krankheitserscheinungen, blieben aber schliesslich am Leben.

27./XII. Abends Blutentziehung von Maus I durch Abschneiden eines Schwanzstückchens. Aussaat auf Agar; die Schwanzwunde wird mit Colodium fest verschlossen.

28./XII. Culturen steril. Nochmalige Blutentziehung durch Abschneiden eines Schwanzstückchens von Maus I. Aussaat auf Agar und direct in Bouillon.

29./XII. Ziemlich reichliche Reinculturen von Streptokokken aus dem Blut der Maus auf Agar und in Bouillon.

Virulenzprüfung des Blutstreptococcus.

Maus I	0.3 ^{cem}	} der 24 stündigen Bouilloncultur
„ II	0.1 „	

Maus I stirbt nach 24, Maus II nach 48 Stunden. Daraus, dass Maus II nach 24 Stunden noch nicht erlegen war, sowie aus dem Ueberleben der direct mit Blut injicirten Mäuse geht schon hervor, dass die Virulenz des betreffenden Streptococcus für Mäuse keine maximale war; es wurde daher eine Virulenzprüfung mit Verdünnungen nicht mehr vorgenommen. Dagegen wurde vom Rande des im Fortschreiten begriffenen Erysipels am Arme ein Hautstückchen excidirt und über Agarflächen gestrichen. Der in Reincultur erhaltene Streptococcus wurde dann in Bouillon gezüchtet und die Virulenz desselben zum Vergleich ebenfalls geprüft.

Virulenzprüfung des Erysipelstreptococcus.

Maus I	erhält 0.3 ^{cem}	} der 24 stündigen Bouilloncultur.
„ II	„ 0.1 „	

Maus I stirbt am dritten Tage, Maus II bleibt am Leben. Die Virulenz für Mäuse ist demnach eine sehr mässige; dieselbe stimmt gut überein mit der Virulenz des von der Infektionsstelle entnommenen Gewebsmateriales und auch mit der etwas grösseren Virulenz der aus dem Blute gewonnenen Streptokokken. Die Beobachtungen an diesem Falle sprechen also dafür,

dass es derselbe Streptococcus war, welcher die Phlegmone, das Erysipel und die Blutinfektion bedingte. Die Kranke starb nach etwa 14 Tagen unter dem Bilde schwerer septischer Infektion. Die am 11./I. 1893 gemachte Obduction ergab weitgehende Vereiterung der Lymphräume zwischen der Musculatur des Unter- und Oberarmes bis in die Achselhöhle hinein; selbst zwischen den Pectoralmuskeln fand sich noch ein Eiterherd. Streptokokken waren im Blut und allen Organen schon mikroskopisch, namentlich aber durch Cultur nachzuweisen, und zwar ohne begleitende Staphylokokken. Die aus der Leiche gezüchteten Streptokokken wurden nun ebenfalls auf ihre Virulenz für Mäuse geprüft und erwiesen sich auch als relativ wenig virulent, ja, sie waren auffallender Weise entschieden noch weniger infectiös für Mäuse, als die aus dem Erysipel gezüchteten, was möglicher Weise mit ihrem langen Aufenthalt im menschlichen Körper zusammenhängt (vergl. auch die späteren Befunde).

Virulenzprüfung der Streptokokken aus der Leiche.

Maus	I	erhält	0.5 ccm	} der 24 stündigen Bouilloncultur.
"	II	"	0.3 "	
"	III	"	0.1 "	

Maus I stirbt am nächsten Tage an Streptokokkeninfektion, Maus II und III erkranken nur leicht und bleiben schliesslich am Leben.

In diesem Falle ist also der Culturversuch und die Virulenzprüfung der gewonnenen Streptokokken vollständig durchgeführt, und das Ergebniss spricht durchweg für die Deutung, welche auch die klinische Beobachtung nahe legte, dass das so vielgestaltige Krankheitsbild durch eine einheitliche Infektion, d. h. durch ein und denselben Streptococcus bedingt war, welcher in diesem Falle zunächst eine Zellgewebsentzündung, von da aus ein echtes Erysipel einerseits, grosse Eiterungen andererseits, dabei eine Allgemeininfektion der Säftemasse und schliesslich den Tod an dieser Allgemeininfektion bewirkte.

Auffallend ist schon in diesem Falle (im Vergleich zu den ersten) die Nichtübereinstimmung der Virulenzhöhe für Menschen und Mäuse.

Nr. 7.

Frau M., 23 Jahre alt. Sepsis post abortum. Am 24./II. normale Geburt eines lebenden Kindes. Vom folgenden Tage ab Auftreibung des Leibes und Fieber. Aufnahme 1./III. 93. Temperatur zwischen 38.2° und 40.0° C; später zwischen 35.6° und 41.2° C. Blutiger nicht übelriechender Ausfluss ex vagina. Pat. genas und wurde am 22./III. geheilt entlassen. (Fieberablauf 11./III.) Die zurückgebliebenen Placentarreste wurden am 2./III. durch Collegen Wassermann, auf dessen Station die Kranke lag, ausgeräumt und mir zur Untersuchung gegeben. Es fanden sich darin Streptokokken in Reincultur. Kleine Stückchen dieses Placentargewebes wurden zwei Mäusen direct unter die Haut gebracht. Dieselben starben am zweiten bzw. achten Tage nach der Infektion an reiner Streptokokken-septicämie.

Die Blutuntersuchung bei der Patientin wurde am 2./III. direct nach der Ausräumung vorgenommen. Das Serum, welches von dem durch drei

Schröpfköpfe entzogenen Blute sich abschied, wurde folgenden Mäusen eingespritzt:

Maus	I	erhielt	1.5 ccm	} intraperitoneal.
"	II	"	1.0 "	
"	III	"	0.5 "	

Maus I starb noch am Abend des Injectionstages. Mikroskopisch war in der Bauchhöhle und im Blute nichts Bakteriellcs zu sehen; der Culturversuch ergab jedoch eine mässig reichliche Anzahl Streptokokkencolonien ohne Verunreinigung. Einer der Schröpfköpfe, welcher mit dem noch in ihm enthaltenen Blutgerinnsel und dem abgeschiedenen Serum direct in den Brutschrank gestellt worden war, ergab am nächsten Tage ebenfalls eine Reincultur von Streptokokken. Es waren also hier die Streptokokken auf drei Wegen gewonnen worden: 1. durch Züchtung aus den Placentarresten, 2. aus dem Blute der Patientin durch Züchtung in demselben direct im Schröpfkopfe, 3. durch Vermittelung des Mäusekörpers.

Virulenzprüfungen.

1. Prüfung der Streptokokkencultur aus dem Mäusekörper (24 stündige Bouilloncultur).

Maus	I	erhält	0.1 ccm	} der Verdünnung 1:100
"	II	"	0.5 "	
"	III	"	1.0 "	
"	IV	"	0.1 "	der unverdünnten Bouilloncultur.

Maus IV stirbt nach 24 Stunden, die übrigen nach 48 Stunden an reiner Streptokokkensepticämie.

2. Prüfung der Cultur aus dem Schröpfkopfe; direct im Serum gewachsen, und, dann auf Agar und von da aus auf Bouillon gezüchtet.

Maus	I	erhält	0.1 ccm	} der Verdünnung 1:100
"	II	"	0.5 "	
"	III	"	1.0 "	
"	IV	"	0.1 "	der unverdünnten Cultur.

Maus IV starb nach 24 Stunden, Maus I nach drei Tagen an typischer Streptokokkeninfection; Maus II und III blieben nach mässiger Erkrankung am Leben.

Die ohne Passage durch den Mäusekörper gewonnene Cultur ist also auch hier entschieden etwas weniger virulent als die aus dem Mäusekörper erhaltene. Im Ganzen aber zeigt die Virulenz eine befriedigende Uebereinstimmung und ist zweifellos in beiden Fällen erheblich grösser als die Virulenz der aus dem schweren Falle Nr. 6 gewonnenen Cultur. Am 5./III. waren bei einer erneuten Blutuntersuchung keine Streptokokken mehr zu gewinnen. Nur die mit 1.5 ccm injicirte Maus starb nach 24 Stunden, in ihrem Blute war jedoch weder mikroskopisch noch culturell etwas Bakteriellcs nachzuweisen. Hier konnte entweder die Grösse der einverleibten Butmasse oder eine toxische Wirkung des Serums die Todesursache sein; auf Grund einer recht grossen Reihe von weiteren Untersuchungen, die weiter unten aufgeführt werden sollen, neige ich zu der letzteren Annahme.

Nr. 8.

Frau St., 27 Jahre alt. Sepsis post abortum. Pat. abortierte am 21./II. 93. Aerztlicher Eingriff in Narkose (wahrscheinlich Ausräumung). Nachts darauf starker Schüttelfrost; seit dieser Zeit Fieber. Aufnahme am 13./III. 93. Die Temperatur bewegt sich zunächst zwischen 40.7° und 38.2° C. In den folgenden Tagen schien das Fieber zu fallen; der Puls blieb jedoch schlecht; unter zunehmender Schwäche Exitus am 21./III. Blutentziehung am 20./III. Von dem sich abscheidenden Serum erhalten

Maus	I	1.5 ccm	} intraperitoneal.
"	II	1.0 "	
"	III	0.5 "	

Maus I und II starben innerhalb 24 Stunden an Streptokokkensepticämie, Maus III erholte sich nach schwerer Erkrankung und blieb am Leben.

Die Virulenzprüfung der aus den ersten beiden Mäusen gezüchteten Streptokokken habe ich leider versäumt, was ich um so mehr bedaure, als die am 23./III. erfolgte Obduction der Patientin eine Allgemeininfektion mit Streptokokken ergab, deren Virulenz sich wieder als eine besonders hochgradige erwies.

Virulenzprüfung der 24stündigen Bouilloncultur.

Maus	I	erhält	0.1 ccm	der Verdünnung	1:1000 ¹
"	II	"	0.1 "	} der Verdünnung	1:100
"	III	"	1.0 "		
"	IV	"	0.1 "		der unverdünnten Cultur.

Maus III und IV starben innerhalb 24 Stunden, die übrigen innerhalb 48 Stunden an Streptokokkensepticämie.

Nr. 9.

L., Febris puerperalis. Pat. machte am 7./III. einen Partus ohne Kunsthilfe durch (Untersuchung durch Hebamme). Seitdem besteht nach ihrer Angabe Fieber. Aufnahme in das Institut am 13./III. Die Temperatur zeigt die charakteristische „Streptokokkencurve“. (Schwankung zwischen 37.4° und 39.2° C.). Die Kranke genas. Die definitive Entfieberung trat erst am 20./IV. ein; am 26./IV. wurde sie geheilt entlassen. Am 20./III. Blutentziehung durch vier Schröpfköpfe. Von dem sich abscheidenden Serum erhalten

Maus	I	2.0 ccm
"	II	1.5 "
"	III	1.0 "
"	IV	0.5 "

Maus I, II und IV verenden innerhalb 24 Stunden; in der Bauchhöhle finden sich mikroskopisch nur spärliche Diplokokken und kurze Kettchen; die Cultur ergibt Streptokokkenreincultur. Maus III wird nach 48 Stunden todt gefunden und enthält etwas zahlreichere Streptokokken in Reincultur.

¹ Wegen zeitweiligen Thiermangels sind Versuche mit stärkeren Verdünnungen nicht angestellt.

Virulenzprüfung am 24./III.

Wegen augenblicklichen Thiermangels werden nur zwei Mäuse injicirt, und zwar erhalten von der 24 stündigen Bouilloncultur

Maus I	0.3 ^{cem}	} intraperitoneal.
„ II	0.1 „	

Maus II stirbt nach vier, Maus I erst nach fünf Tagen. Die Virulenz der Streptokokken ist also in diesem Falle keine besonders hochgradige. Die eigenthümliche Erscheinung, dass zuweilen gerade die mit der grösseren Dosis inficirte Maus später stirbt, habe ich auch sonst wiederholt beobachtet, vermag aber noch keine völlig zureichende Erklärung dafür zu geben. Individuelle Empfänglichkeitsunterschiede der Mäuse gegenüber Streptokokken von mittlerer Virulenz spielen jedenfalls eine Rolle dabei; doch ist dies vielleicht nicht die einzige in Betracht kommende Möglichkeit. Die Patientin Nr. 9 blieb am Leben.

Nr. 10.

Frau S., 24 Jahre alt, Febris puerperalis. Entbindung am 2./X. 93. Am 4./X. Schüttelfrost, Erbrechen, Fieber. Aufgenommen am 11./X. Die Temperatur bewegt sich zwischen 37.1° und 40.8°C. in charakteristischer grosszackiger Curve. Entfieberung 24./X. 93. Am 1./XI. 93 wird Pat. geheilt entlassen.

Die Placentarreste wurden am 12./X. von Dr. Wassermann, auf dessen Station die Kranke lag, in der Narkose ausgeräumt; dieselben enthielten mikroskopisch und culturell Streptokokkenreincultur.

12./X. Blutentziehung durch vier Schröpfköpfe. Von dem sich abscheidenden Serum erhalten

Maus I	1.5 ^{cem}	} intraperitoneal.
„ II	1.0 „	
„ III	1.0 „	
„ IV	0.75 „	
„ V	0.50 „	

Ein Kaninchen erhält 4^{cem} unter die Nackenhaut.

Maus I ist nach 48 Stunden todt und weist in der Bauchhöhle, wie im Herzblut Streptokokken in Reincultur auf. Die anderen Mäuse, sowie das Kaninchen, welches 16 Tage lang fieberte, blieben am Leben. Später (21./XI. 93) erlag das Kaninchen der von Beck¹ beschriebenen Brustseuche (Stallinfection).

Virulenzprüfung.

Von der 24 stündigen Bouilloncultur der aus den Placentarresten gezüchteten Streptokokken (I), sowie von der ebenfalls 24 stündigen Bouilloncultur der aus dem Blute gewonnenen Streptokokken (II) wird je 1^{cem} der durchgeschüttelten Cultur mit 100^{cem} sterilen Wassers verdünnt. Es erhalten nun

I. Maus	I	0.1 ^{cem}	der Verdünnung	1:100	der Placentarcultur,
„	II	1.0 „	„	1:100 „	
„	III	0.1 „	der unverdünnten	Placentarcultur.	

¹ Diese Zeitschrift. 1893.

II. Maus IV 0.1 „ der Verdünnung 1:100 der Blutcultur,
 „ V 1.0 „ „ „ 1:100 „ „
 „ VI 0.1 „ der unverdünnten Blutcultur.

Maus VI ist nach 24 Stunden todt (Streptokokkenreincultur), Maus I (!) wird am vierten Tage todt gefunden (ebenfalls Streptokokkenreincultur). Die anderen Mäuse bleiben sämtlich am Leben. Die Patientin ist gleichfalls von ihrer schweren-Erkrankung genesen.

Nr. 11.

Frau G., 32 Jahre alt. Sepsis puerperalis mit ausgeprägter Peritonitis. Pat. wurde am 10./X. 1893 entbunden (Steissgeburt — todtcs Kind). Am folgenden Tage Schüttelfrost; seitdem Fieber. Aufnahme 12./X. Temperatur bewegt sich zwischen 36.8° und 38.8° C. Am 14./X. Exitus letalis. Auch in diesem Falle wurden die Placentarreste vom Collegen Wassermann ausgeräumt. Die bakteriologische Untersuchung derselben ergab wiederum Streptokokkenreincultur.

Die erste Blutentziehung wurde am 12./X. gleich im Anschluss an die Narkose vorgenommen. Es konnte dabei nur eine sehr geringe Menge Blutes gewonnen werden. Das sich abscheidende Serum wurde zwei Mäusen injicirt.

Maus I erhielt 1.0 ccm intraperitoneal
 „ II „ 0.5 „ „

Maus I erlag erst am siebenten Tage der Streptokokkensepticämie. Unterdessen war die

zweite Blutentziehung am 13./X.

vorgenommen worden, welche eine reichlichere Menge Blutes lieferte. Das Blut zeigte eine auffallend verlangsamte Gerinnbarkeit und zähe Beschaffenheit der Gerinnsel. Von dem schliesslich sich abscheidenden Serum erhielten

Maus	I	1.5 ccm	} intraperitoneal.
„	II	1.0 „	
„	III	1.0 „	
„	IV	1.0 „	
„	V	0.5 „	

Ein Kaninchen erhielt 4 ccm des Blutes unter die Nackenhaut.

Von den Mäusen starben Nr. I nach 24 Stunden, Nr. II am zweiten Tage, Nr. III am vierten, Nr. IV und V erst am sechsten Tage. Sämtliche Thiere erlagen reiner Streptokokkensepticämie. Das Kaninchen fieberte acht Tage (Maximum 40.5° C.), blieb aber zunächst am Leben. Später starb dasselbe an der von Collegen Beck beschriebenen Brustseuche. Gleichzeitig mit der Verimpfung des Blutes auf Mäuse wurde auch in vier Bouillonröhrchen je 1 ccm des Blutes gethan und in den Brütschrank gestellt. Es trat eine beträchtliche Trübung ein; mikroskopisch waren einzelne Streptokokkenketten, vorwiegend aber in Haufen geordnete Kokken nachweisbar, welche sich culturell als weisse Staphylokokken erwiesen. Die Patientin, welche am 14./X. starb, wurde am 15./X. obducirt. Der genauere Obductionsbefund folgt später im Zusammenhang mit anderen Fällen. Hier sei nur

erwähnt, dass sich eine hochgradige, eiterige Peritonitis fand und dass im Eiter reichliche Streptokokken nachzuweisen waren. Durch Cultur wurden auch im Blut und sämtlichen Organen Streptokokken in ziemlich reichlicher Menge nachgewiesen. Es wurde nun die Virulenzprüfung der Culturen, welche auf verschiedenen Wegen von demselben Falle gewonnen waren, vorgenommen. Die eine stammte aus dem Uterus, die zweite aus dem Blute der Lebenden, die dritte aus dem Blute der Leiche. Von den 24 stündigen Bouillonculturen wurden mittels sterilen Wassers in der bei dem vorigen Falle angegebenen Weise Verdünnungen von $1 \cdot 0 : 100 \cdot 0$ und von diesen wieder Verdünnungen von $1 \cdot 0 : 100 \cdot 0$ (= $1 : 10000$ der Bouilloncultur) hergestellt.

I. Virulenzprüfung der Placentarcultur¹ am 14./X.

Maus I	erhält	$0 \cdot 1 \text{ ccm}$	der Verdünnung	$1 : 10000$	lebt
" II	"	$1 \cdot 0$	" "	"	$1 : 10000$, † 22./X.
" III	"	$0 \cdot 1$	" "	"	$1 : 100$, † 17./X.
" IV	"	$1 \cdot 0$	" "	"	$1 : 100$, lebt
" V	"	$0 \cdot 1$	" der unverdünnten Bouilloncultur,		† 15./X.

Maus V war nach 24 Stunden todt; Maus III erlag erst am dritten, Maus II am achten Tage nach der Infection (bei allen reine Streptokokken-septicämie). Ein Kaninchen wurde mit sterilem Wasser am desinficirten Ohr geritzt und die Wunde mit einem Tropfen der verdünnten Bouilloncultur inficirt. Dasselbe bekam ein typisches, schweres Erysipel des Ohres, welches ohne Eiterung in Heilung endete.

II. Virulenzprüfung der Blutcultur am 16./X.

Maus I	erhält	$0 \cdot 1 \text{ ccm}$	der Verdünnung	$1 : 10000$	lebt
" II	"	$1 \cdot 0$	" "	"	$1 : 10000$, † 18./X.
" III	"	$0 \cdot 1$	" "	"	$1 : 100$, lebt
" IV	"	$1 \cdot 0$	" "	"	$1 : 100$, † 21./X.
" V	"	$0 \cdot 1$	" der unverdünnten Bouilloncultur,		† 19./X.

III. Virulenzprüfung der Cultur von der Leiche am 16./X.

Maus I	erhält	$0 \cdot 1 \text{ ccm}$	der Verdünnung	$1 : 10000$	lebt
" II	"	$1 \cdot 0$	" "	"	$1 : 10000$, lebt
" III	"	$0 \cdot 1$	" "	"	$1 : 100$, lebt
" IV	"	$1 \cdot 0$	" "	"	$1 : 100$, † 25./X.
" V	"	$0 \cdot 1$	" der unverdünnten Bouilloncultur,		† 18./X.

¹ Es sei besonders bemerkt, dass die Virulenzprüfungen fast immer direct im Anschluss an die Gewinnung der Reincultur vorgenommen wurden; war dies aus irgend welchen Gründen nicht möglich, so wurde eine tägliche Uebertragung der Cultur auf frische Nährböden vorgenommen, wodurch nach meinen Erfahrungen eine Virulenzverminderung fast sicher vermieden wird. Wird eine Cultur älter als 24 Stunden, so treten schon leicht Virulenzverminderungen ein, da in derselben Cultur die langlebigeren Keime in der Regel die weniger virulenten zu sein scheinen. Die Züchtung bei vergleichenden Virulenzprüfungen wurde stets auf dem gleichen Bouillonmaterial vorgenommen.

Bei den erlegenen Mäusen finden sich Streptokokken in Reincultur. Auffallend und bei den drei verschiedenen Culturen übereinstimmend ist der bei einigen Thieren relativ langsame Verlauf der Streptokokkeninfection (bis zu acht Tagen), sowie das Ueberleben einzelner Thiere.

Nr. 12.

K. (Mann). Pat. erkrankte am 11./XI. 1893 mit Gesichtserysipel. Aufnahme am 17./XI. Am 18./XI. Schwellung des linken Unterschenkels. Dasselbst entsteht eine ausgedehnte Infiltration mit Blasenbildung (Blaseninhalt steril). Die Temperatur bewegt sich zwischen 38.0° und 40.4° C. (grosszackige Curve). Es stellt sich Benommenheit und allgemeiner Icterus ein. Exitus letalis am 23./XI. 1893. Blutentziehung am 22./XI. 1893. Von dem trüben Serum erhalten

Maus I	1.5 ccm	intraperitoneal,	† 23./XI. früh
„ II	1.0 „	„	† 23./XI. „
„ III	1.0 „	„	† 23./XI. Abends
„ IV	1.0 „	„	† 23./XI. Mittags
„ V	1.0 „	„	† 23./XI. früh
„ VI	0.5 „	„	† 23./XI. Mittags.

Der schleunige Tod der Mäuse sprach schon für das Vorhandensein eines sehr virulenten Streptococcus im Blute. Maus I, II und V waren bereits in weniger als 20 Stunden verendet, die übrigen waren schwer krank und starben alle im Laufe des Tages nach der Infection. Die Section der Mäuse ergab überall Streptokokkensepticämie.

Gleichzeitig mit der Infection der Mäuse war eine Aussaat des Blutes in Bouillonröhrchen vorgenommen, welche Streptokokken und weisse Staphylokokken aufgehen liess, die dann durch Aussaat auf Agarflächen isolirt wurden. Da der Pat. bereits am folgenden Tage starb, konnte auch aus dem Blute der Leiche der betreffende Streptococcus isolirt werden. Die Virulenzprüfung wurde mit jeder der auf diesen verschiedenen Wegen gewonnenen Culturen angestellt.

Virulenzprüfung.

I. Cultur vermittelt des Mäusekörpers aus dem Blute des Pat. gewonnen (24 stündige Bouilloncultur).¹

24./XI.

Maus I	erhält 0.1 ccm	der Verdünnung	1:1000 000, lebt
„ II	„ 1.0 „ „	„	1:1000 000, „
„ III	„ 0.1 „ „	„	1:10 000, † 26./XI. Abends
„ IV	„ 1.0 „ „	„	1:10 000, † 25./XI. „
„ V	„ 0.1 „ „	„	1:100, † 26./XI. „
„ VI	„ 1.0 „ „	„	1:100, † 25./XI. früh
„ VII	„ 0.1 „	unverdünnt	† 25./XI. früh.

¹ Die Verdünnung der Bouilloncultur wurde in dieser, wie bei den vorigen Virulenzprüfungen mit sterilem Wasser ausgeführt.

Demnach hatte 0.00001^{cem} der Originalcultur noch relativ schnell tödtlich gewirkt.

II. Cultur, direct aus dem Blute des Pat. durch Züchtung in Bouillon und auf Agar gewonnen (24 stündige Bouilloneultur).

28./XI.

Maus	I	erhält	0.1 ^{cem}	der Verdünnung	1:1 000 000, lebt
"	II	"	1.0	"	1:1 000 000, † 29./XI. früh
"	III	"	0.1	"	1:10 000, † 3./XII. "
"	IV	"	0.1	"	1:10 000, † 30./XI. Mittags
"	V	"	1.0	"	1:10 000, † 29./XI. früh
"	VI	"	0.1	"	1:100, † 30./XI. "
"	VII	"	1.0	"	1:100, † 29./XI. Abends
"	VIII	"	0.1	"	unverdünnt † 29./XI. früh.

Die ohne vorherige Passage des Mäusekörpers aus dem Blute gezüchtete Cultur ergab demnach eine mindestens ebenso hohe Virulenz, wie die durch den Mäusekörper gegangene, ein Umstand, der deshalb interessant und wichtig ist, weil er zeigt, dass die überaus hohen Virulenzgrade für Mäuse, welche ich hier wiederholt bei den aus dem Blute Lebender gewonnenen Streptokokken beobachtet habe, nicht erst künstlich durch die Passage des Mäusekörpers hervorgerufen sind, sondern eine bereits vorhandene Eigenschaft der Streptokokken darstellen. Besonders interessant wird dieser Fall noch dadurch, dass auch aus der Leiche desselben Menschen der Streptococcus gezüchtet wurde, und, wie die nachstehende Tabelle aufweist, eine merklich geringere Virulenz zeigte. Es scheint demnach, dass bereits das eintägige Verweilen der Streptokokken in der Leiche einen gewissen Virulenzverlust mit sich gebracht habe.

III. Cultur aus dem Blute der Leiche gezüchtet (24 stündige Bouilloneultur).

28./XI.

Maus	I	erhält	0.1 ^{cem}	der Verdünnung	1:1 000 000, lebt
"	II	"	1.0	"	1:1 000 000, † 4./XII.
"	III	"	0.1	"	1:10 000, lebt
"	IV	"	1.0	"	1:10 000, lebt
"	V	"	0.1	"	1:100, lebt
"	VI	"	1.0	"	1:100, † 1./XII.
"	VII	"	0.1	"	unverdünnt † 29./XI.

Die Mäuse VII, VI und II starben an reiner Streptokokkensepticämie, VI und II allerdings verhältnissmässig sehr spät, I, III, IV, V blieben überhaupt am Leben. Zur Controle der Keimzahl wurden bei den letzten beiden Virulenzprüfungen (II und III) noch Plattenaussaaten von je 1^{cem} der stärksten Verdünnung (1:1 000 000) vorgenommen, und es ergab sich für Cultur II (direct aus dem Blute) 12 Colonieen Streptokokken aus 1^{cem}, für Cultur III (aus dem Leichenblute) 20 Colonieen. Es ergibt sich daraus, dass die Ueppigkeit des Wachstums und die Gleichmässigkeit der Verdünnung in beiden Fällen ziemlich dieselbe war, und dass überdies mit der Verdünnung 1:1 000 000 schon fast die Grenze erreicht war, bei der es noch wahrscheinlich blieb, dass überhaupt Streptokokken in 1^{cem} Flüssigkeit vorhanden

waren. Ob die mit 0.1^{cem} der stärksten Verdünnung inficirten Mäuse überhaupt noch Streptokokken bekommen haben, muss zweifelhaft bleiben; in beiden Fällen sind diese am Leben geblieben. Doch kann auch die Infection mit 1^{cem} der Verdünnung 1:1000000 in diesen Fällen schon als „Infection mit einzelnen Keimen“ gelten, welche hier einen positiven Erfolg, d. h. den Tod des Thieres bewirkte. Um so interessanter ist es nun, dass diese Infection mit ganz wenigen Keimen nur bei diesen virulentesten (relativ seltenen) Streptokokken gelingt, während bei der grossen Mehrzahl der vorkommenden pathogenen Streptokokken erst grössere Mengen des Infectionsmaterials tödtlich wirken. Diese Verhältnisse werden noch zum Schluss an der Hand der aufgestellten Virulenztablelle erörtert werden. Zunächst seien noch die weiteren Blutuntersuchungen zusammengestellt.

Zur Controle für die Blutuntersuchungen bei Streptokokkenkrankheiten untersuchte ich auch bei einer grossen Reihe anderer Kranker das Blut nach der oben beschriebenen Methode, in der Regel mit negativem Ergebniss, so auch bei verschiedenen Fällen von Typhus abdominalis. Eine Ausnahme bildet der folgende, unter Nr. 13 mitgetheilte Fall, bei welchem Streptokokken aus dem Blute gewonnen wurden. Dieses Ergebniss musste zunächst paradox erscheinen. Doch hatte ich seit den Beobachtungen über allgemeine Streptokokkeninfectionen bei Lungentuberculose und bei Diphtherie schon vermuthet, dass die Streptokokken, dieses so weit verbreitete Geschlecht der pathogenen Spaltpilze, auch vom wunden Darne aus beim Typhus und dessen „Recidiven“, sowie im „Typhoid-Stadium“ der Cholera den Weg in den Organismus zu finden vermöchte.

Nr. 13.

W. Richard, 24 Jahre. Pat. hat früher angeblich mehrmals an „Lungenentzündung“ gelitten. Gegenwärtige Erkrankung: Typhus abdominalis (Roseola; Milzschwellung; Temperatur bewegt sich durchschnittlich zwischen 39° und 40° C.). Daneben Bronchitis und rechtsseitiger, trockener Spitzenkatarrh. Der Stuhlgang ist bluthaltig, ebenso der Auswurf. Am 8./III. 1893 Pat. gebessert auf Wunsch entlassen. Blutentziehung am 7./I. 1893 durch drei Schröpfköpfe. Von dem sich abscheidenden Serum erhalten:

Maus	I	2.0^{cem}	} intraperitoneal.
„	II	1.5 „	
„	III	1.0 „	

Maus I stirbt am 16./I. (nach 9 Tagen) an reiner Streptokokkensepticämie; die anderen beiden Mäuse bleiben am Leben. Nach Massgabe dieses Resultates hat es sich wahrscheinlich nur um sehr geringe Mengen von Streptokokken mässiger Virulenz gehandelt, die zur Zeit im Blute kreisten. (Eine besondere Virulenzprüfung ist in diesem Falle nicht ausgeführt worden.) Am 10./I. wurden auch im Auswurf des Pat. Streptokokken nachgewiesen. Es konnten also in diesem Falle auf zwei Wegen — von der Lunge, wie vom Darm aus — Streptokokken in die Blutbahn gelangt sein. Der Pat. überstand übrigens seine sehr schwere Erkrankung; er behielt schliesslich den rechtsseitigen Spitzenkatarrh zurück und reagirte auf Tuberculin. Am

8./III 1893 wurde der Pat. auf seinen Wunsch entlassen, während ein geringer Spitzenkatarrh rechts noch nachweisbar war.

Somit konnte dieser Fall allerdings noch nicht als sicherer Beweis für das Eindringen der Streptokokken vom lädirten Typhusdarm aus gelten. Jedenfalls aber gehörte diese Erkrankung schon zu den Fällen von Secundärinfection mit Streptokokken. War nun schon in dem eben erwähnten Falle nur durch die grosse Dosis von 2^{cem} ein positives Ergebniss der Mäuseinfection erzielt worden, so waren die Aussichten für den Nachweis der Streptokokken im Blute septischer Phthisiker mittels des Mäuseversuches von vornherein keine grossen, da die vorhergehenden Virulenzprüfungen der aus dem Sputum fiebernder Phthisiker und aus dem Blut und den Organen von Phthisikerleichen gezüchteten Streptokokken durchschnittlich einen sehr geringen Grad von Virulenz für Mäuse, vielfach völligen Mangel derselben ergeben hatten (vergl. die Virulenztafel am Schluss). Ueberdies habe ich durch die Beobachtungen am Krankenbett den Eindruck gewonnen, dass in solchen Fällen, wo bei fiebernden Phthisikern ein Einbruch grösserer Streptokokkenmengen in die Blutbahn erfolgt, dieser in der Regel erst ganz kurze Zeit ante exitum geschieht, oder vielleicht richtiger ausgedrückt: dass nach solchem Einbruch von Streptokokken in die Säftemasse der Exitus der sehr geschwächten Patienten sehr schnell erfolgt. In diesen Fällen sprechen daher die bakteriologischen Obductionsergebnisse eine beredtere Sprache als die Blutuntersuchungen. Es kann daher nicht Wunder nehmen, wenn alle Blutuntersuchungen bei fiebernden Phthisikern zu den Untersuchungen mit negativem Ergebniss des Mäuseversuches gestellt werden müssen. Auch durch den Culturversuch gelang es mir nur in einem einzigen Falle, einen Streptococcus aus dem Blute zu gewinnen. Die Obduction der bald darauf gestorbenen Kranken bestätigte den Befund einer allgemeinen Streptokokken-septicämie. Die Virulenz des gewonnenen Streptococcus war indessen für Mäuse so gering, dass 1·0^{cem} der unverdünnten Bouilloncultur Mäuse nicht tödtete.

Nr. 14.

Frau M., Phthisis pulmonum progressa. Die Temperatur bewegt sich zwischen 37·3° und 38·7° C. Im Sputum Influenzabacillen und Streptokokken. Blutentziehung am 13./VI.

Maus	I	erhält	2·0 ^{cem}	} intraperitoneal.
"	II	"	1·5 "	
"	III	"	1·0 "	
"	IV	"	0·5 "	

In Bouillonröhrchen werden je 1^{cem} des Serums gethan und dieselben in den Brutschrank gestellt. Ebenso wird 1^{cem} des Blutes auf verschiedene Agarplatten vertheilt.

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben.

In den Bouillonröhrchen entwickeln sich lange Streptokokkenketten, daneben jedoch noch Staphylokokken, welche sich bei der Isolirung beider Arten als dem Staphylococcus albus angehörig erweisen. Auch auf den Agarplatten sind einige Colonieen des Staphylococcus albus, sowie vereinzelte Streptokokken-Colonieen gewachsen.

Virulenzprüfung der Streptokokken.

Von der 24stündigen Reincultur in Bouillon erhält:

Maus	I	1.0 ^{cem}	intraperitoneal.
"	II	0.5 "	"
"	III	0.1 "	"

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben.

Das Ergebniss ist in einem solchen Falle natürlich lange nicht so exact beweisend, als wenn es sich um hochvirulente Streptokokken handelte.

Auch in einem Falle von Endocarditis ulcerosa und in zwei Fällen von Septicämie ergab nur der Culturversuch ein positives Resultat bei negativem Ausfall des Mäuseversüches.

Nr. 15.

Elisabeth S., Näherin, 26 Jahre, aufgenommen am 23./X. 92. Endocarditis ulcerosa, Septicämie, Hemiplegia dextra. — Die Temperatur bewegt sich zwischen 36.2° und 41.2°. Exitus letalis 26./X. 92. 25./X. 92 Blutentziehung durch Schröpfköpfe am Oberschenkel. Von dem abgeschiedenen Serum erhalten:

Maus	I	1.5 ^{cem}	} intraperitoneal.
"	II	1.2 "	
"	III	1.2 "	
"	IV	1.0 "	

Die Mäuse bleiben dauernd am Leben, ohne wesentliche Krankheitserscheinungen zu zeigen.

Das Ergebniss war in diesem Falle um so auffälliger, als schon die Aussaat einzelner Blutstropfen auf Agar, welche College Wassermann, auf dessen Station die Kranke lag, gleichzeitig mit meiner Blutentnahme vornahm, einige Streptokokkencolonieen lieferte. Diese Streptokokken, welche College Wassermann mir zur weiteren Untersuchung übergab, waren für Mäuse absolut unvirulent; 0.1^{cem}, 0.3^{cem}, ja selbst 1 voller Cubikcentimeter der durchgeschüttelten Bouilloncultur wurde, intraperitoneal injicirt, völlig schadlos vertragen. Dieser Umstand konnte Zweifel daran erwecken, ob diese Streptokokken mit der Erkrankung der Patientin etwas zu thun hatten, namentlich da dieser Fall einer der ersten war (October 1892), bei denen ich die Blutuntersuchung machte. Die Obduction der bereits am 26./X. gestorbenen Patientin ermöglichte die Controle des Befundes. Es fand sich hochgradige Endocarditis ulcerosa und Allgemein-Infection mit Streptokokken. Die aus dem Blute und von den Auflagerungen der Herzklappen (welche R. Pfeiffer untersuchte) gezüchteten Streptokokken waren wiederum für weisse Mäuse und auch für Kaninchen ganz unvirulent.

Virulenzprüfung.

Von der 24stündigen Bouillonreincultur des Streptococcus erhalten:

Maus	I	1.0 ^{cem}	intraperitoneal.
"	II	0.5 "	"
"	III	0.3 "	"
"	IV	0.1 "	"

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben. Später wurde auch die Dosis von 2^{cem} der 24stündigen, durchgeschüttelten Bouilloncultur einer Maus in die Bauchhöhle injicirt, ohne dass irgend welche Krankheitserscheinungen auftraten. Das Wachsthum des Streptococcus in Bouillon war ein sehr üppiges.

Uebrigens hatte Herr Dr. Knorr die Virulenzprüfung dieser Streptokokken gleichzeitig mit demselben negativen Resultate vorgenommen. Dieses Ergebniss, dass ein für den Menschen offenbar hochpathogener und im Blute des Kranken reichlich vorhandener Streptococcus für Thiere gar keine Pathogenität zeigt, war um so auffallender, als bald darauf ein anscheinend ganz ähnlicher Fall zur Beobachtung kam, bei welchem die Thierpathogenität der aus dem Blut gewonnenen Streptokokken eine ganz ausserordentlich grosse war (Fall Nr. 2 dieser Zusammenstellung).

Nr. 16.

L., unverehelicht; Verdacht auf Sepsis nach Abort. Aufnahme am 17./IX. 93. Fieber bewegt sich zwischen 37·8° und 40·7°, (grosszackige „Streptokokkencurve“), Abort „nicht bekannt“ (vielleicht künstliche Abtreibung). Blutentziehung am 22./IX. 1893.

Befund: Uterus vergrössert; Ausfluss frischen Blutes, am Cervix Erosionen. — In der linken Leistenbeuge Fistel von 5^{cem} Tiefe, welche eine serös-eiterige Flüssigkeit entleert. (Die Fistel wurde bereits vor der Blutuntersuchung gespalten und mit Jodoform verbunden.)

Von dem Serum erhalten:

Maus	I	1·5 ^{cem}	intraperitoneal.
„	II	1·0	„
„	III	1·0	„
„	IV	0·75	„
„	V	0·75	„
„	VI	0·5	„

Ausserdem werden sechs Bouillonröhrchen mit je 1^{cem} Serum beschickt, und 1^{cem} auf verschiedene Agarplatten vertheilt.

Die Mäuse bleiben sämmtlich am Leben.

Von den Bouillonröhrchen bleiben drei völlig steril, in den drei anderen wachsen lange Streptokokken, und zwar in dem einen Röhrchen völlig rein, in den beiden anderen mit Staphylococcus albus zusammen. Die Agarplatten wiesen mehrere Colonieen von Staphylococcus albus, aber keine Streptokokken auf.

Virulenzprüfung der Streptokokken am 27./IX.

Von der 24stündigen Reincultur erhalten:

Maus	I	1·0 ^{cem}	intraperitoneal, + 28./IX.
„	II	0·5	„
„	III	0·1	„

Maus I stirbt nach 24 Stunden an Streptokokken-Septicämie. Die beiden anderen bleiben am Leben.

Am 2./X. erhalten von einer 24 stündigen Bouilloncultur desselben Streptococcus:

Maus I 0.75^{ccm} intraperitoneal.

„ II 0.25 „ „

Beide Mäuse bleiben dauernd am Leben.

Unter die hier aufgeführten Fälle gehört nun noch ein im Februar 1893 untersuchter Fall schweren Puerperalfiebers.

Nr. 17. K. Verdacht auf Sepsis puerperalis. Patientin war schon vor ihrer Entbindung am 12./II. mit Schüttelfrost erkrankt. Erst am 16./II. erfolgte ein normal verlaufender Partus; an demselben Tage die Aufnahme in's Institut. Der Uterus zeigt sich schlaff contrahirt und enthält noch Eihautreste, welche manuell entfernt werden. (Zur Untersuchung habe ich dieselben leider nicht erhalten können.) — An der Herzspitze ein systolisches Geräusch. Die Temperatur der Patientin bewegt sich zwischen 38.2° und 40.2°.

Blutuntersuchung am 17./II. 93.

Maus	I,	Gewicht	20.0 ^{grm} ,	erhält	2.0 ^{ccm}	intraperitoneal,	† 18./II.
„	II	„	15.5	„	1.5	„	† 17./II.
„	III	„	17.0	„	1.5	„	† 18./II.
„	IV	„	12.0	„	1.0	„	lebt
„	V	„	15.0	„	1.0	„	† 17./II.
„	VI	„	12.0	„	0.5	„	lebt
„	VII	„	11.0	„	0.5	„	„

Die Mäuse zeigten schon bald nach der Injection Zeichen des Krankseins, was bei den Streptokokken-Infectionen in der Regel nicht der Fall ist. Maus II und V starben noch am Abend des Tages der Injection, Maus I und III wurden am folgenden Morgen todt gefunden. Auffallender Weise war in der Bauchhöhle und im Blute der verendeten Thiere weder mikroskopisch noch culturell etwas Bakteriellcs nachzuweisen. Der directe Culturversuch auf Platten und schrägen Agarflächen, welcher mit dem Blute der Patientin gleichzeitig mit der Injection der Mäuse vorgenommen worden war, hatte eine Anzahl von Staphylokokken-Colonien aufgehen lassen, von denen der grösste Theil einen Stich in's Gelbe zeigte, der von Tag zu Tag ausgesprochener wurde und schliesslich eine goldgelbe Färbung ergab. Diese Erscheinung ist eine bekannte Eigenthümlichkeit des Staphylococcus aureus, die derselbe häufig zu zeigen pflegt, wenn er aus dem Innern des animalischen Körpers gezüchtet wird. Der erhaltene Mikroorganismus zeigte auch im Uebrigen die Eigenschaften des Staphylococcus aureus. Ich würde es in diesem Falle für zweifelhaft gehalten haben, ob es sich nur um eine Verunreinigung handelte, wenn ich nicht noch mehrmals Gelegenheit gehabt hätte, die Untersuchung bei denselben Kranken zu wiederholen, wobei sich zeigte, dass von der Haut der Kranken der Staphylococcus aureus nicht zu gewinnen war, während er aus dem Blute regelmässig gewonnen wurde. Andere Versuchsfehler konnten auch nicht vorliegen, da ich mit demselben Verfahren bei anderen Kranken, die ich inzwischen untersuchte, den Staphylo-

coccus aureus nicht fand. Ueberhaupt habe ich den *Staphylococcus aureus* nur noch in dem am 20./XII. 92 untersuchten Falle Nr. 5 gefunden, sonst ist er mir bei den Blutuntersuchungen niemals, namentlich auch nicht als Verunreinigung begegnet, während Colonieen des *Staphylococcus albus* hin und wieder bei der Plattenaussaat des Schröpfkopfblutes aufgingen. Zwar ist dies bei den mehr als 70 Blutuntersuchungen, welche ich nach dem beschriebenen Verfahren ausgeführt habe, nur in wenigen Fällen passirt, doch würde ich wegen dieser Erfahrung den Befund von *Staphylococcus albus* allein bei einer Blutuntersuchung durch Plattenverfahren auch bei anscheinend hinreichenden Cautelen nicht für genügend sicher halten. Einen derartigen Fall, bei welchem die Blutuntersuchung in diesem Sinne ausfiel und die darauffolgende Obduction den Befund einer Reininfection mit *Staphylococcus albus* (der auch nach langer Beobachtungsdauer nicht gelb wurde) ergab, habe ich dennoch unter die Fälle mit negativem Ergebniss der Blutuntersuchung gestellt, weil der Befund erst post obductionem für mich selbst überzeugend wurde (Fall Nr. 28. H.).¹

In dem vorliegenden Falle aber handelte es sich um den Nachweis des nicht so harmlosen *Aureus*. — Dass Streptokokken bei der Blutuntersuchung weder mittels des Thierversuches, noch durch Plattencultur zu finden waren (Bouillonröhrchen pflegte ich zur Zeit dieser Untersuchung noch nicht direct mit Blut zu beschicken), beweist noch nicht sicher die völlige Abwesenheit derselben; namentlich können solche sehr wohl in der Tiefe des inficirten Uterus neben dem *Staphylococcus aureus* vorhanden gewesen sein, während nur der letztere in erheblicheren Mengen in den Kreislauf gelangte. Auffallend ist jedenfalls die aussergewöhnliche Giftigkeit des Blutes der Kranken für Mäuse, derart, dass dieselben in kurzer Zeit an Intoxication starben, ohne ein Wachsthum der Staphylokokken in ihrem Innern zu zeigen; um so auffallender, als in dem Parallelfalle (Nr. 8. F.) die Mäuse sämmtlich am Leben blieben, während aus ihrem Blute wiederum der *Staphylococcus aureus* gezüchtet werden konnte. Besonders bemerkenswerth ist dabei, dass die Patientin mit dem für Mäuse weniger giftigen Blute starb, während diese Kranke am Leben blieb und noch fast drei Wochen lang — bis zu ihrer Entlassung — ein für Mäuse giftiges Blut lieferte. Ueber die Ursachen dieser Verschiedenheit des Verhaltens kann ich mir zunächst nur hypothetische Vorstellungen machen, ohne indessen eine genügend gesicherte Erklärung geben zu können.

Zunächst seien die Wiederholungen der Blutuntersuchung bei derselben Patientin aufgeführt. Zu bemerken ist noch, dass das Gewicht der Mäuse, welches bei dem ersten Versuch erst am folgenden Tage bei den todtten und lebenden Mäusen festgestellt wurde, in den folgenden Versuchen vorher ermittelt worden ist.

¹ Dass übrigens der *Staphylococcus albus* von inficirten Wunden, namentlich von der tuberculösen Lunge aus nicht ganz selten in die Blutbahn gelangt, das möchte ich nach Massgabe nicht nur meiner Blutuntersuchungen, sondern namentlich auch zahlreicher Leichenuntersuchungen für sehr wahrscheinlich halten. In der Regel aber sind in diesen Fällen an den inficirten Stellen in erster Linie noch gefährlichere Infectionserreger, namentlich Streptokokken, vorhanden, so dass der Nachweis des *Staphylococcus albus* allein meist nicht viel sagt.

Nr. 17a.¹ Dieselbe Kranke. Blutentziehung am 19./II. 1893.

Maus	I,	Gewicht	17.0 ^{grm} ,	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal,	† 20./II.
"	II	"	16.0 "	"	1.5 "	"	† 20./II.
"	III	"	15.5 "	"	1.0 "	"	† 20./II.
"	IV	"	14.5 "	"	1.0 "	"	† 20./II.
"	V	"	10.0 "	"	0.5 "	" sehr krank,	† 23./II.
"	VI	"	11.0 "	"	0.5 "	" lebt.	

Die Mäuse I bis IV, welche innerhalb 24 Stunden erliegen, zeigen wiederum keinerlei Bakterien in ihrem Innern. Die Plattenaussaat des Blutes der Patientin ergibt abermals *Staphylococcus aureus*.

Nr. 17b. Dieselbe Kranke. Blutentziehung am 21./II. 1893.

Maus	I,	Gewicht	16.0 ^{grm} ,	erhält	1.75 ^{ccm}	intraperitoneal,	† 22./II.
"	II	"	16.0 "	"	1.25 "	"	† 22./II.
"	III	"	14.5 "	"	1.0 "	"	† 22./II.
"	IV	"	14.5 "	"	0.75 "	"	† 22./II.
"	V	"	13.5 "	"	0.5 "	" sehr krank,	† 24./II.
"	VI	"	13.5 "	"	0.5 "	" lebt.	

Der bakteriologische Befund bei den Mäusen ist wiederum negativ. Die Aussaat des Blutes der Patientin auf Agarplatten direct ergab folgendes Resultat:

Platte	I	3 Colonieen	<i>Staphylococcus aureus</i> .
"	II	5	" " "
"	III	10	" " "

Die Farbe der Colonieen war wiederum zunächst nur leicht gelb und wurde allmählich intensiver.

Nr. 17c. Dieselbe Kranke. Blutentziehung am 24./II. 1893.

Maus	I,	Gewicht	15.0 ^{grm} ,	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal,	lebt.
"	II	"	13.5 "	"	1.0 "	"	† 24./II. Abends.
"	III	"	13.0 "	"	0.6 "	"	lebt.

In der verendeten Maus wiederum keine Bakterien zu finden. Die Aussaat des Blutes der Patientin auf Platten bei diesem Mal schon negativ.

Nr. 17d. Dieselbe Kranke. 5. Blutentziehung am 8./III. 1893.

Maus	I	erhält	2.0 ^{ccm}	intraperitoneal,	† 10./III.
"	II	"	1.5 "	"	† 10./III.
"	III	"	1.0 "	"	† 10./III.
"	IV	"	0.5 "	"	lebt.

¹ Die zum Versuch verwendeten Blutmengen waren nicht in jedem untersuchten Falle die gleichen. Es liegt dies einerseits (wie im vorliegenden Falle) an dem Bestreben nach geeigneter Abstufung der Blutdosen, andererseits auch an der jedesmaligen Ausbeute an Blut und dem zur Verfügung stehenden Thiermaterial. Dass in den folgenden Fällen das bakteriologisch negative Ergebniss nicht an der Verwendung zu geringer Blutdosen liegt, wird aus einem Vergleich mit den positiven Fällen ohne Weiteres ersichtlich sein.

In den verendeten Mäusen keine Bakterien. Plattenaussaat des Blutes der Patientin negativ.

Es folgt nun eine grössere Reihe von Fällen, in denen das bakteriologische Ergebniss der Blutuntersuchung ein negatives war. Diese Ergebnisse werden trotzdem in derselben Weise aufgezeichnet, wie die bisherigen, weil sie einerseits die „Controlversuche“ für die positiven Fälle bilden, andererseits sehr gut veranschaulichen, wie verschieden in den einzelnen Fällen die für Mäuse tödtliche Dosis des Blutes der Kranken (die relative Giftigkeit desselben) ist. In einzelnen Fällen wurden 2, ja 3^{cem} Blut von mittelgrossen Mäusen vertragen, in anderen Fällen waren bereits geringere Dosen tödtlich. Bei welcher Grenze man das Blut als „giftig“ bezeichnen soll, bzw. bei welcher Zahl man schon an eine tödtliche Massenwirkung des injicirten Blutes zu denken habe, das will ich hier zunächst unentschieden lassen. Hier will ich znnächst nur die erhaltenen Zahlen objectiv zusammenstellen und namentlich auf die Verschiedenheit der Werthe in den einzelnen Fällen hinweisen, die, wie aus den Versuchen ersichtlich sein wird, nur zum Theil durch die verschiedene Empfänglichkeit der Mäuse bedingt sein kann.

Nr. 18. R. Febris puerperalis. Blutentziehung 9./X. 1892.

Maus	I erhält	1.0 ^{cem}	intraperitoneal.
„	II	0.5	„
„	III	0.25	„

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben. Der Culturversuch mit dem Blute der Patientin hat ein negatives Resultat. In diesem Falle kam die Patientin ad exitum. Die Obduction ergab Allgemein-Infection mit Streptokokken. In den folgenden Fällen blieben die Kranken, soweit nicht ausdrücklich ein tödtlicher Ausgang vermerkt ist, am Leben.

Nr. 19. V. Febris puerperalis. Blutentziehung am 9./XI. 1892.

Maus	I erhält	1.0 ^{cem}	intraperitoneal.
„	II	0.5	„
„	III	0.2	„

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben. Der Culturversuch mit dem Blute der Patientin hat ein negatives Resultat.

Nr. 20. Frau S. Patientin abortirte vor vier Wochen, fieberte seit drei Wochen. Curve ähnlich der Intermittens tertiana. Chinin ohne Wirkung. Verdacht auf Sepsis. Blutentziehung am 24./II. 1893.

Maus	I erhält	2.0 ^{cem}	intraperitoneal, † 25./II.
„	II	1.5	„ lebt
„	III	1.0	„
„	IV	1.0	„ † 25./II.
„	V	0.5	„ lebt.

Maus I und IV starben innerhalb 24 Stunden. Die Untersuchung derselben ergab nichts Bakteriellcs. Culturversuch mit dem Blute der Patientin negativ.

Nr. 21. S. Para und Perimetritis nach einer Entbindung. Seit 27./VI. 93 hohes Fieber. Blutentziehung am 6./VII. 1893.

Maus	I	erhält	1.5	ccm	intraperitoneal.
"	II	"	1.0	"	"
"	III	"	0.75	"	"
"	IV	"	0.5	"	"

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben.

Nr. 22. D. Abort-Peritonitis. Blutentziehung.

Maus	I	erhält	1.0	ccm	intraperitoneal, † 14./IX.
"	II	"	0.75	"	" lebt
"	III	"	0.75	"	" "

Maus I zeigt schwere Erkrankung und stirbt am 14./IX. In der Bauchhöhle sind mikroskopisch, im Blute nur durch Cultur Bacillen nachzuweisen, welche in die Gruppe des „Bacterium coli“ gehören.¹ Dasselbe Ergebniss findet sich bei einem Kaninchen, welches 2 ccm des Blutes der Patientin intraperitoneal erhalten hatte und am fünften Tage darnach starb. Auch aus dem der Infectionsstelle (Uterus) entnommenen Material hatte College Wassermann „Bact. coli“ gezüchtet und keine pyogenen Kokken gefunden. Trotzdem möchte ich diesen Fall nicht für genügend aufgeklärt halten, da die Kranke am Leben blieb und so eine Controle durch die Obduction nicht möglich war, und da bei dem Befund eines so verbreiteten Bacteriums eine Verunreinigung nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Gerade bei der Infection von Thieren kann diese Verunreinigung durch Anstechen des Darmes zu Stande kommen; bei meinen sehr zahlreichen Infectionsversuchen ist sie mir einige Mal begegnet; so z. B. in dem folgenden Falle.

Nr. 23. W. Pleuritis exudativa. Hohes Fieber. Blutentziehung am 12./IX. 1893.

Maus	I	erhält	1.5	ccm	intraperitoneal, † 14./IX.
"	II	"	1.0	"	" lebt
"	III	"	1.0	"	" † 13./IX.
"	IV	"	0.75	"	" lebt
"	V	"	0.75	"	" "

Maus III starb am folgenden Tage. In der Bauchhöhle fanden sich kleine Stäbchen, die sich durch Cultur als in die Gruppe des „Bact. coli“ gehörig erwiesen. Maus I starb nach zwei Tagen. Bei der Obduction derselben liess sich weder mikroskopisch noch culturell etwas Bakteriellcs nachweisen. Dies ist wohl als sicherer Beweis anzusehen, dass es sich hier bei Maus III um eine Verunreinigung handeln muss. Die Plattenaussaat des Blutes der Patientin ergab einige Colonieen von Staphylococcus albus (vergl. die Auseinandersetzung auf S. 102).

Nr. 24. L. (Mann). Hoch fiebernder, ätiologisch unaufgeklärter Fall. Verdacht auf Sepsis. Blutentziehung am 22./VIII.

¹ In diese Gruppe rechne ich nur diejenigen Species, welche sowohl auf Lackmusmolke als auf Lackmus-Agar stark Säure bilden. Die „Alkalibildner“ möchte ich als besondere Gruppe auffassen.

Maus I erhält 2.0^{cem} intraperitoneal.

" II " 1.5 " "

" III " 0.5 " "

Die Mäuse bleiben am Leben. Culturversuch mit dem Blute des Patienten negativ (sechs Bouillonröhrchen mit je 1^{cem} des Blutes beschickt, bleiben sämmtlich steril).

Nr. 25. G. Gonorrhoe. Seit dem 6./VII. 1893 fieberhafte Temperatur; am 10./VII. Steigerung bis 40° C. Verdacht auf septische Infection. Blutentziehung am 10./VII. 1893.

Maus I erhält 1.5^{cem} intraperitoneal.

" II " 1.0 " "

" III " 0.75 " "

" IV " 0.5 " "

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben. Culturversuch mit dem Blute des Patienten negativ (vier Bouillonröhrchen mit je 1^{cem} des Blutes beschickt, bleiben steril).

Nr. 26. K. Hochgradige Drüsenschwellung am Halse. Sehr steile, zackige Fiebercurve (37° bis 40° C.). Verdacht auf septische Infection. Blutentziehung am 25./XI. 1893.

Maus I erhält 2.0^{cem} intraperitoneal, † 26./XI.

"	II	"	1.5	"	"	} leben.
"	III	"	1.0	"	"	
"	IV	"	0.75	"	"	
"	V	"	0.5	"	"	

Nur Maus I wird nach 24 Stunden todt gefunden; bei der Untersuchung derselben ist nichts Bakteriellcs zu finden. Alle übrigen Mäuse sind am Leben geblieben. Culturversuch mit dem Blute des Patienten völlig negativ.

Nr. 27. H. (ältere Frau). Pneumonische Infiltration L. H. U. Eine starke Schwellung der rechten Parotisgegend mit Oedem der umgebenden Gesichtstheile tritt während der Behandlung der Patientin hinzu. Es besteht auffallender Weise kein Fieber. Das Sputum enthält den Diplococcus Fränkel und weisse Staphylokokken. Blutentziehung am 19./X. 1893.

Maus I erhält 1.5^{cem} intraperitoneal.

" II " 1.5 " "

" III " 1.5 " "

" IV " 1.0 " "

" V " 1.0 " "

" VI " 1.0 " "

" VII " 0.75 " "

" VIII " 0.5 " "

Vier Bouillonröhrchen werden mit je 1^{cem} Blut beschickt und Agarflächen mit dem Blute besät. Die Mäuse bleiben sämmtlich am Leben.

In den Bouillonröhrchen und auf den Agarflächen geht nur *Staphylococcus albus* auf. Bei dem Vorhandensein des infectiöseren *Diplococcus Fränkel* im Sputum konnte dies Ergebniss der Blutuntersuchung den Fall nicht genügend aufklären, zumal, da dies der erste Fall dieser Art war, der zur Untersuchung kam. Die am 23./X. erfolgte Obduction ergab das Vorhandensein des *Staphylococcus albus* im Blute und allen Organen der Patientin; besonders reichlich in dem mit Eiter durchtränkten Gewebe der Parotis. Der *Diplococcus Fränkel* fand sich nur in der infiltrirten Lungenpartie.

Nr. 28. Frau K. Endocarditis. Blutentziehung am 7./IV. 1893.

Maus	I	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal.
"	II	"	1.0 "	"
"	III	"	0.5 "	"

Alle Mäuse bleiben am Leben. Culturversuch mit dem Blute der Patientin negativ.

Nr. 29. H. Pneumonie; Verdacht auf Typhus oder septische Allgemein-Infection. Blutentziehung am 19./IV. 1893.

Maus	I	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal.
"	II	"	1.0 "	"
"	III	"	0.5 "	"

Die Mäuse bleiben am Leben. Culturversuch mit dem Blute des Patienten negativ.

Nr. 30. Frau J. Pleuritis, Pericarditis. Blutentziehung am 1./VI. 1893.

Maus	I	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal.
"	II	"	1.0 "	"
"	III	"	0.75 "	"
"	IV	"	0.5 "	"

Alle Mäuse bleiben am Leben. Culturversuch mit dem Blute der Patientin negativ.

Nr. 31. Frau F. Pneumonische Infiltration. Blutentziehung am 17./IV. 1893.

Maus	I	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal, † 18./IV.
"	II	"	1.0 "	"
"	III	"	0.5 "	"
"	IV	"	0.4 "	"

} leben.

Maus I stirbt nach 24 Stunden. Bei der Untersuchung derselben findet sich nichts Bakteriell. Die übrigen Mäuse bleiben am Leben. Der Culturversuch mit dem Blute der Patientin fällt negativ aus.

Nr. 32. K. Pneumonia cruposa duplex. Blutentziehung am 15./III. 1893.

Maus	I,	Gewicht 17.0 ^{gram} ,	erhält	2.0 ^{ccm}	intraperitoneal, † 16./III.
"	II	" 16.0 "	"	1.5 "	" † 16./III.
"	III	" 14.0 "	"	1.0 "	" † 16./III.
"	IV	" 13.0 "	"	0.5 "	" lebt.

In den verendeten Mäusen nichts Bakteriell (namentlich auch nicht der *Diplococcus Fränkel*) nachzuweisen.

Nr. 33. D. Streptokokken-Pneumonie. Blutentziehung am 16./III. 1893.

Maus	I,	Gewicht	18.0 ^{grm} ,	erhält	2.0 ^{ccm}	intraperitoneal,	† 17./III.
"	II	"	15.0 "	"	1.5 "	"	† 17./III.
"	III	"	11.0 "	"	1.0 "	"	† 16./III. Abends
"	IV	"	10.0 "	"	0.5 "	"	lebt.

In den verendeten Mäusen nichts Bakteriell zu finden.

Nr. 34. B. Differentialdiagnose zwischen Gelenkrheumatismus und Sepsis unentschieden. Blutentziehung am 28./V. 1893.

Maus	I,	Gewicht	16.5 ^{grm} ,	erhält	2.0 ^{ccm}	intraperitoneal,	† 29./V.
"	II	"	13.5 "	"	1.5 "	"	† 29./V.
"	III	"	11.0 "	"	1.0 "	"	† 29./V.
"	IV	"	11.0 "	"	0.5 "	"	lebt.

Nr. 34a. Derselbe Fall. Blutentziehung am 5./VI. 1893.

Maus	I,	Gewicht	17.0 ^{grm} ,	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal,	† 6./VI.
"	II	"	15.0 "	"	1.0 "	"	lebt.
"	III	"	13.0 "	"	0.75 "	"	"
"	IV	"	11.5 "	"	0.5 "	"	"

In den verendeten Mäusen nichts Bakteriell nachzuweisen. Der Fall kam zur Obduction. Bericht erfolgt an anderer Stelle. (Keine pyogenen Kokken.)

Nr. 35. S. Rheumatismus articulo- et musculorum acutus (Fieber-temperatur bis 39.8°). Blutentziehung am 10./III. 1893.

Maus	I	erhält	2.0 ^{ccm} ,	† 10./III. Abends
"	II	"	1.0 "	lebt
"	III	"	0.5 "	"

Maus I stirbt noch am Abend desselben Tages; bei ihrer Untersuchung findet sich nichts Bakteriell. Die beiden anderen Mäuse bleiben am Leben. Der Culturversuch mit dem Blute des Patienten fällt negativ aus.

Nr. 36. G. Scarlatina mit Streptokokken-Angina. Blutentziehung am 1./VI. 1893.

Maus	I,	Gewicht	15.5 ^{grm} ,	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal,	† 2./VI.
"	II	"	13.0 "	"	1.0 "	"	† 2./VI.
"	III	"	12.5 "	"	0.75 "	"	lebt
"	IV	"	11.0 "	"	0.5 "	"	"

In den verendeten Mäusen nichts Bakteriell.

Nr. 37. V. Typhus abdominalis. Blutentziehung am 23./X. 1892.

Maus	I	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal,	† 25./X.
"	II	"	1.0 "	"	lebt.

Maus I stirbt innerhalb zwei Tagen; im Innern derselben ist nichts Bakteriell nachzuweisen.

Nr. 38. St. Typhus abdominalis. Blutentziehung am 4./XII. 1892.

Maus	I,	Gewicht	11.0 grm,	erhält	1.65 ccm	(150	pro Kilo)
"	II	"	11.0 "	"	1.10 "	(100	" ")
"	III	"	13.5 "	"	1.35 "	(100	" ")
"	IV	"	12.5 "	"	0.80 "	(66	" ")
"	V	"	13.0 "	"	0.65 "	(50	" ")
"	VI	"	13.5 "	"	0.45 "	(33	" ")
"	VII	"	13.0 "	"	0.30 "	(25	" ")
"	VIII	"	16.0 "	"	0.20 "	(12.5	" ")

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben.

Nr. 39. A. Typhus abdominalis. Blutentziehung am 24./XII. 1892.

Maus	I,	Gewicht	10.0 grm,	erhält	2.0 ccm	intraperitoneal,	+ 24./XII. Abends
"	II	"	11.0 "	"	1.5 "	"	+ 25./XII.
"	III	"	9.0 "	"	1.0 "	"	+ 25./XII.
"	IV	"	9.0 "	"	0.5 "	"	lebt.

In den verendeten Mäusen nichts Bakteriellcs nachzuweisen. Im Darminhalt der Kranken wurden Streptokokken ziemlich reichlich nachgewiesen.

Nr. 39a. Dieselbe Kranke. Typhus abdominalis. Blutentziehung am 6./I. 1893.

Maus	I,	Gewicht	16.5 grm,	erhält	2.0 ccm,	lebt
"	II	"	13.0 "	"	1.5 "	"
"	III	"	9.0 "	"	1.0 "	+ 7./I.
"	IV	"	8.5 "	"	0.5 "	+ 22./I.

Maus III stirbt nach 24 Stunden, Maus IV nach 16 Tagen. In der Bauchhöhle und im Blute der Mäuse nichts Bakteriellcs nachzuweisen.

Nr. 40. M. Typhus abdominalis. Blutentziehung am 5./IX. 1893.

Maus	I,	Gewicht	17.0 grm,	erhält	2.0 ccm	intraperitoneal.
"	II	"	14.5 "	"	1.5 "	"
"	III	"	13.5 "	"	1.5 "	"
"	IV	"	13.0 "	"	1.0 "	"
"	V	"	11.5 "	"	1.0 "	"
"	VI	"	12.0 "	"	0.75 "	"
"	VII	"	10.5 "	"	0.75 "	"

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben. Fünf Bouillonröhrchen, mit je 1 ccm des Blutes der Kranken beschickt, bleiben vollkommen steril. Bei der Aussaat des Blutes auf Agarplatten entwickeln sich einige Colonieen eines „Streptococcus brevis“ (Verunreinigung?).

Nr. 41. S. Typhus abdominalis (Recidiv). Zackige Fiebercurve; keine Benommenheit; mässiger Milztumor. Blutentziehung am 26./IX. 1893.

Maus	I	erhält	1.5 ccm	intraperitoneal.
"	II	"	1.0 "	"
"	III	"	1.0 "	"
"	IV	"	0.75 "	"
"	V	"	0.5 "	"

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben. Culturversuch mit dem Blute der Kranken negativ.

Nr. 42. G. Erysipelas faciei. Blutentziehung am 11./X. 1892.

Maus I erhält 1.0^{ccm} intraperitoneal.

"	II	"	0.5	"	"
"	III	"	0.5	"	"

Die Mäuse bleiben am Leben.

Nr. 42a. Derselbe Fall. Erysipel abgelaufen. Blutentziehung am 10./II. 1893.

Maus	I,	Gewicht	15.0 ^{grm} ,	erhält	3.0 ^{ccm} ,	schwer krank; erholt sich wieder
"	II	"	14.0	"	2.0	† 10./II. Abends
"	III	"	13.5	"	1.5	lebt
"	IV	"	11.5	"	0.5	"

Maus I hat am folgenden Tage ein sehr struppiges Aussehen, kann sich, auf den Tisch gesetzt, nur sehr mühsam kriechend vorwärts bewegen; die Augen sind geschwollen, aber nicht völlig zugeklebt. Die Maus erholt sich allmählich wieder und bleibt schliesslich am Leben. In der verendeten Maus II war nichts Bakteriell nachzuweisen.

Nr. 42b. Derselbe Fall. Erysipel-Recidiv abgelaufen. Blutentziehung am 21./III. 1893.

Maus	I,	Gewicht	15.0 ^{grm} ,	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal, † 22./III.
"	II	"	13.0	"	1.0	" lebt
"	III	"	11.0	"	0.5	" "

Nr. 42c. Derselbe Fall. Blutentziehung am 24./III. 1893.

Maus	I,	Gewicht	16.0 ^{grm} ,	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal, † 25./III.
"	II	"	13.5	"	1.0	" † 27./IV. (!)
"	III	"	10.5	"	0.75	" † 25./III.
"	IV	"	11.0	"	0.5	" lebt
"	V	"	10.0	"	0.4	" "
"	VI	"	9.5	"	0.2	" "

In den verendeten Mäusen nichts Bakteriell zu finden. Sehr auffallend ist der sehr verspätete Tod der Maus II ohne nachweisliche Ursache.

Nr. 43. G. Reconvalescentin von Erysipel mit Phlegmone (am Bein) und beginnender Sepsis (derselbe Fall wie Nr. 4). Blutentziehung am 10./II. 1893.

Maus	I,	Gewicht	19.0 ^{grm} ,	erhält	3.0 ^{ccm}	intraperitoneal, lebt
"	II	"	16.0	"	2.0	" "
"	III	"	14.5	"	1.5	" † 11./II.
"	IV	"	11.5	"	0.5	" lebt.

Während die beiden ersten Mäuse am Leben bleiben und auch keine erhebliche Krankheitserscheinungen aufweisen, wird Maus III nach 24 Stunden todt gefunden und zeigt beiderseits verklebte Augen. Bei der Untersuchung derselben fand sich nichts Bakteriell.

Nr. 44. K. Reconvalescentin von sehr schwerem Erysipel, Phlegmone und Septicämie (derselbe Fall wie Nr. 1). Blutentziehung am 10./II. 1893.

Maus	I,	Gewicht	18.0 g ^{mm} ,	erhält	3.0 ccm	intraperitoneal,	† 11./II.
"	II	"	15.0 "	"	2.0 "	"	lebt
"	III	"	13.5 "	"	1.5 "	"	"
"	IV	"	11.0 "	"	0.5 "	"	"

Maus I ist nach 24 Stunden todt und zeigt beiderseits verklebte Augen. Die anderen Mäuse bleiben am Leben. Bei der Untersuchung von Maus I findet sich nichts Bakteriellcs.

Nr. 44a. Derselbe Fall. Blutentziehung am 30./III. 1893.

Maus	I	erhält	2.0 ccm	intraperitoneal.
"	II	"	1.5 "	"
"	III	"	1.0 "	"
"	IV	"	1.0 "	"
"	V	"	0.75 "	"
"	VI	"	0.5 "	"
"	VII	"	0.25 "	"
"	VIII	"	0.1 "	"

Sämmtliche Mäuse bleiben am Leben. Ein Theil derselben wird später (nach vier Wochen) mit virulenten Streptokokken inficirt und erliegt der Infection.

Nr. 45. S. Erysipel und Phlegmone am linken Bein. Blutentziehung am 8./III. 1893.

Maus	I	erhält	2.0 ccm	intraperitoneal, † 9./III.
"	II	"	1.0 "	" lebt,
"	III	"	0.5 "	" † 9./III.

Maus I und III starben innerhalb 24 Stunden, der Befund war jedoch ein verschiedenartiger; während sich in Maus I weder mikroskopisch noch culturell Bakterien fanden, zeigte Maus III eine Infection mit Stäbchen von der Gruppe des Bacterium coli: es handelte sich offenbar um eine Verunreinigung, die wahrscheinlich durch Anstechen des Darmes der Maus herbeigeführt war. Der Culturversuch mit dem Blute des Patienten blieb negativ.

Nr. 45a. Derselbe Fall. Erysipel abgelaufen. Blutentziehung am 15./VII. 1893.

Maus	I	erhält	2.0 ccm	intraperitoneal
"	II	"	0.5 "	"
"	III	"	0.5 "	"

Die Mäuse bleiben am Leben. Sie werden am 16./VII. mit je 0.1 ccm Bouilloncultnr eines virulenten Streptococcus inficirt und erliegen sämmtlich der Infection.

Nr. 46. H. Panaritium (am Finger) und Erysipel am Arm. Blutentziehung am 8./III. 1893.

Maus I erhält 2.0^{cem} intraperitoneal; † 9./III.
 " II " 1.0 " " lebt,
 " III " 0.5 " " "

Maus I ist nach 24 Stunden todt; bei der Untersuchung finden sich keine Bakterien. Die beiden anderen Mäuse bleiben am Leben. Der Culturversuch mit dem Blute des Patienten fällt negativ aus.

Nr. 47. R. Erysipel und Pneumonie. Blutentziehung am 21./IV. 1893.

Maus I erhält 1.5^{cem} intraperitoneal.
 " II " 1.0 " "
 " III " 0.5 " "

Die Mäuse bleiben am Leben. Culturversuch mit dem Blute der Patientin negativ.

Nr. 48. M. (Mädchen). Erysipelas faciei. Blutentziehung am 3./V. 1893.

Maus I erhält 2.0^{cem} intraperitoneal, † 4./V.
 " II " 1.5 " " }
 " III " 1.0 " " } leben.
 " IV " 0.6 " " }
 " V " 0.6 " " }

Maus I stirbt innerhalb 24 Stunden ohne bakterielle Ursache. Die übrigen Mäuse bleiben am Leben. Der Culturversuch mit dem Blute der Patientin fällt negativ aus.

Nr. 48a. Derselbe Fall. Erysipel abgelaufen. Blutentziehung am 15./VII. 1893.

Maus I erhält 2.0^{cem} intraperitoneal.
 " II " 0.5 " "
 " III " 0.5 " "

Die Mäuse bleiben am Leben. Dieselben werden am folgenden Tage mit virulenten Streptokokken (je 0.1^{cem}) inficirt und erliegen der Infection innerhalb 24 Stunden.

Nr. 49. M. (Mann). Erysipel, abgelaufen. Blutentziehung am 15./VII. 1893.

Maus I erhält 2.0^{cem} intraperitoneal.
 " II " 0.5 " "
 " III " 0.5 " "

Die Mäuse bleiben am Leben. Dieselben werden am 16./VII. mit je 0.1^{cem} Bouilloncultur eines virulenten Streptococcus inficirt und erliegen sämtlich der Infection innerhalb 48 Stunden.

Nr. 50. P. Erysipelas faciei. Blutentziehung am 13./IX. 1893.

Maus I erhält 1.0^{cem} intraperitoneal.
 " II " 1.0 " "
 " III " 1.0 " "

Die Mäuse bleiben am Leben. Culturversuch negativ.

Nr. 50a. Derselbe Fall. Erysipel abgelaufen. Blutentziehung am 17./IX. 1893.

Maus	I	erhält	1.5 ^{cem}	intraperitoneal,	} leben.
"	II	"	1.5	"	
"	III	"	1.0	"	
"	IV	"	0.5	"	
"	V	"	0.5	subcutan,	† 25./IX.

Die Mäuse bleiben am Leben bis auf Nr. V, welche nach acht Tagen todt gefunden wird. Die Injectionsstelle angefressen. Cultur ergiebt nur Bact. coli (Verunreinigung).

Nr. 51. K. Erysipelas faciei, abgelaufen am 9./IX. Blutentziehung am 16./IX. 1893.

Maus	I	erhält	1.5 ^{cem}	intraperitoneal.
"	II	"	1.0	"
"	III	"	0.75	"
"	IV	"	0.5	"
"	V	"	0.5	"

Die Mäuse bleiben sämmtlich am Leben.

Nr. 52. F. Erysipelas faciei abgelaufen. Blutentziehung am 26./IX. 1893.

Maus	I	erhält	1.5 ^{cem}	intraperitoneal, † 27./IX.
"	II	"	1.0	" † 27./IX.
"	III	"	0.75	" lebt,
"	IV	"	0.5	" "

Maus I und II sind nach 24 Stunden todt (Augen verklebt). Bei der Untersuchung nichts Bakteriellcs zu finden.

Die folgenden Fälle sind sämmtlich solche von Phthisis pulm. progr. mit hektischem Fieber.

Nr. 53. Sch. (Mann). Blutentziehung am 22./II. 1893.

Maus	I	erhält	2.0 ^{cem}	intraperitoneal ¹	} sämmtlich am Leben und ohne Krankheits- erscheinungen.
"	II	"	1.5	"	
"	III	"	1.0	"	
"	IV	"	0.5	"	

Culturversuch völlig negativ.

Patient wurde, noch fiebernd, auf seinen Wunsch entlassen.

Nr. 54. Sp. (Mann). Blutentziehung am 22./II. 1893.

Maus	I	erhält	2.0 ^{cem}	intraperitoneal	} bleiben sämmtlich am Leben und ohne Krank- heitszeichen.
"	II	"	1.5	"	
"	III	"	1.0	"	
"	IV	"	0.5	"	

¹ Durch häufige Versuche mit indifferentem Menschenblut überzeugt man sich leicht, dass solches von mittelgrossen Mäusen in der Dosis von 2^{cem} anstandslos vertragen wird (vergl. S. 107 unten).

Obduction am 24./IV. 1893: Phthisis pulm. progressa. In den Cavernen und auch in den schlaff infiltrirten Lungentheilen, welche noch frei von Tuberculose sind, Streptokokken fast in Reincultur. Ebenso sind im Blute und im Parenchym-Saft von Milz, Leber und Niere Streptokokken in reichlicher Menge durch Cultur nachzuweisen; andere Bakterien sind darin nicht vorhanden.

Nr. 55. W. (Mann). Phthisis pulmon. und Peritonitis subacuta. Blutentziehung am 22./II. 1893.

Maus	I	erhält	2.0 ^{ccm}	intraperitoneal	} sämtliche Mäuse bleiben am Leben.
"	II	"	1.5 "	"	
"	III	"	1.0 "	"	
"	IV	"	0.5 "	"	

Der Culturversuch ergibt einige Colonieen von Staphyl. aureus und albus. Obduction: Phthisis pulm. progressa und Peritonitis suppurativa. Im Eiter der Bauchhöhle finden sich Streptokokken in reichlicher Menge, daneben ein Gemisch verschiedenartigster Bakterien (der Eiter war dünnflüssig und übelriechend). In dem von Tuberculose noch verschonten Lungengewebe finden sich reichlich Streptokokken und Bacillen von mässiger Grösse. In dem Pericardialexsudat und dem Parenchymsafte von Milz, Leber und Niere sind keine Streptokokken nachzuweisen, dagegen ergibt die Cultur eine mässige Zahl grosser Colonieen, welche die auch in der Lunge gefundenen Bacillen enthalten; dieselben gehören grösstentheils der Gruppe „Bact. coli“ an (möglicher Weise subagonale Einwanderung dieser beweglichen Bakterien); daneben finden sich vereinzelt Staphylokokken-colonieen.

Nr. 56. F. (Frau). (Sehr schwerer Fall.) Blutentziehung am 27./IV. 1893.

Maus	I	erhält	1.5 ^{ccm}	intraperitoneal	} bleiben sämmtlich am Leben; Culturversuch negativ.
"	II	"	1.0 "	"	
"	III	"	0.6 "	"	
"	IV	"	0.4 "	"	

Obduction am 2./VI. 1893. In den noch nicht zerstörten Lungentheilen, sowie in den übrigen Organen sind Streptokokken in mässig reicher Menge; daneben überall Bacillen von der Gruppe des Bact. coli nachzuweisen.

Nr. 57. H. (Mädchen). Blutentziehung 18./VIII.

Maus	I	erhält	2.0 ^{ccm}	intraperitoneal, † 19./VIII. 1893	} bleiben am Leben.
"	II	"	1.5 "	"	
"	III	"	1.0 "	"	

Maus I nach 24 Stunden todt, ohne jede bakterielle Infection.

Culturversuch mit dem Blute der Patientin negativ (von fünf Bouillonröhrchen, welche mit je 1^{ccm} Blut beschickt wurden, bleiben vier steril, eines zeigt Verunreinigung mit beweglichen Bacillen).

Obduction am 8./IX. 1893. Tub. pulm. progressa. In den frisch infiltrirten Theilen der Lunge finden sich mikroskopisch und culturell Streptokokken in spärlicher, Staphyl. aureus in reichlicher Menge. Den-

selben Befund ergibt die Untersuchung des Blutes und des Gewebssaftes der übrigen Organe.

Nr. 58. J. (Mann). Blutentziehung am 21./VIII. 1893.

Maus	I	erhält	2.0 ^{ccm}	intraperitoneal.
"	II	"	1.5 "	"
"	III	"	1.0 "	"

Maus II starb bereits nach zwei Stunden, anscheinend an einer inneren Blutung in Folge der Verletzung eines grösseren Gefässes bei der Einspritzung. Die beiden anderen bleiben am Leben und ohne jede Krankheitserscheinung. Culturversuch: Von sechs Bouillonröhrchen, welche mit je 1^{ccm} Blut beschickt werden, bleiben vier völlig steril; in einem derselben wächst Staph. albus, in einem anderen ein beweglicher Bacillus.

Nr. 59. L. (Frau). Im Sputum Streptokokken neben reichlichen Tuberkelbacillen. Morgens wiederholt Schüttelfröste. Blutentziehung am 15./I. 1894.

Maus	I	erhält	2.0 ^{ccm}	intraperitoneal	} bleiben sämmtlich am Leben.
"	II	"	1.5 "	"	
"	III	"	1.0 "	"	
"	IV	"	1.0 "	"	
"	V	"	1.0 "	"	

Culturversuch: Von vier Bouillonröhrchen mit je 1^{ccm} Blut bleiben zwei völlig steril, auf den beiden anderen geht Staphylococcus albus (rein) auf. Patientin ist noch am Leben.

Des besseren Ueberblickes wegen seien nun die Fälle mit positivem bakteriologischen Ergebniss noch einmal in nachstehender Tabelle kurz zusammengestellt.

Unter den Fällen mit negativem bakteriologischen Ergebniss der Blutuntersuchung seien zum Vergleich besonders hervorgehoben:

5 Fälle von	Febris puerperalis,	davon tödtlich	1 Fall.
2 "	" Phlegmone mit Erysipel,	" "	0 "
3 "	" Erysipel rein,	" "	0 "
8 "	" abgelaufenem Erysipel,	" "	0 "
1 "	" Endocarditis,	" "	0 "
1 "	" Pleuritis exsudativa,	" "	0 "
1 "	" " u. Pericarditis,	" "	0 "
2 "	" Pneumonie,	" "	1 "
2 "	" Rheumat. articul. acut,	" "	0 "
1 "	" Scarlatina,	" "	0 "
5 "	" Typhus abdominalis,	" "	0 "
7 "	" Tuberculose pulmon.,	" "	4 Fälle;
3 derselben mit post mortem constatirter pyogener Allgemein-Infektion (2 Streptokokken-Fälle).			

Fälle mit positivem Ergebnis der Blutuntersuchung.

Nr.	Person	Krankheit	Ergebniss	Virulenz (geringste tödliche Dosis der Bouillonkultur	Ausgang der Krankheit
1	K., Frau	Sepsis nach Phlegmone mit Erysipel	Streptokokken, rein	nicht genau geprüft (0-00005 in 10 Tagen)	Genesung
4	G., "	" "	" "	(0-1 in 2 Tagen)	" +
6	K., "	" "	" "		+ +
12	K., Mann	" "	" "	(0-000001 in weniger als 24 Stunden)	+ +
5	F., Frau	Pyämie, Ausgangspunkt Lungen	Staph. aureus, rein		+ +
17	K., "	Pyämie, Ausgangspunkt Genitalien (nach Puerperium)	" "		Genesung
2	O., "	Sepsis puerperalis	Streptokokken, rein	(0-00001 in 24 Stund.)	+ +
3	v. G., "	" "	" "	(0-00005 in 3 Tagen)	Genesung
7	M., "	" "	" "	(0-00001 in 19 ")	"
8	St., "	" "	" "	(0-0001 in 2 ")	" +
9	L., "	" "	" "	(0-1 in 4 ")	Genesung
10	S., "	" "	" "	(0-1 in 24 Stund.)	"
11	G., "	" "	" "	(0-0001 in 8 Tagen)	+ +
16	L., "	" "	" "	(0-001 in 3 ")	Genesung
15	S., "	Endocarditis ulcerosa	(nur durch Cultur) Streptokokken, rein (nur durch Cultur)	(1-0 in 24 Std., 0-5 nicht tödlich)	Genesung
13	W., Mann	Typus abdominalis und Tuberculose	Streptokokken, rein	unvirulent (2-0 nicht tödlich für Mause)	+ +
14	M., Frau	Phthisis pulmon. (Im Ganzen 17 Fälle.)	Streptokokken (und Staphyl. albus)	nicht geprüft unvirulent (1-0 nicht tödlich)	Genesung
Also:					
5	Fälle von	Sepsis nach Phlegmone, bezw. Lungeninfektion	5 positive Blutbefunde (4 Strepto., 1 Staphyl.)		{ 3 Todesfälle 2 Genesungen
9	Fälle von	Puerperalinfection	9 positive Blutbefunde (8 Strepto., 1 Staphyl.)		{ 3 Todesfälle 6 Genesungen
1	Fall von	Endocarditis ulcerosa	positiver Befund: Streptokokken		+ +
2	Fälle von	Mischinfection	2 positive Blutbefunde (Streptokokken)		{ 1 Todesfall 1 Genesung

JOHANNES PETRUSCHKY:

Vergleicht man die positiven und negativen Befunde der wichtigeren Gruppen, so ergeben sich unter im Ganzen **14 Fällen von Puerperal-Infection** (mit 4 Todesfällen) **9 positive Befunde** (einmal Staph. aureus, achtmal Streptokokken, bei letzteren Fällen 3 Todesfälle), fünf negative Befunde (mit einem Todesfall);

unter **6 Fällen von septischer Phlegmone** (mit 2 Todesfällen) **4 positive Befunde** (stets Streptokokken, dabei 2 Todesfälle), 2 negative Befunde ohne Todesfall;

unter **2 Fällen von Endocarditis** (mit 1 Todesfall) **1 positiver Befund** (Streptokokken; tödtlicher Verlauf), 1 negativer Befund (in Genesung ausgehend);

unter **3 Fällen von schwerem Erysipel** (ohne Eiterung) **keinen positiven Blutbefund**;

unter **8 Fällen von Tuberculosis pulm. progressa** (mit 5 im Institut beobachteten Todesfällen) **1 positiver Befund** (Streptokokken; tödtlicher Verlauf), 7 negative Befunde (4 tödtlich verlaufend; darunter 2 post mortem constatirte Allgemein-Infectionen mit Streptokokken, eine mit Staphyl. aureus).

Was nun die Sicherheit der gewonnenen Ergebnisse anlangt, so wird dieselbe nach zwei Richtungen zu prüfen sein; einmal hinsichtlich der Sicherheit vor Fehlerquellen, sodann bezüglich der Sicherheit des Auffindens vorhandener Infectionserreger.

Was die Sicherheit vor Fehlerquellen betrifft, welche die befolgte Methode giebt, so habe ich mich namentlich durch die 42 negativen Befunde hinlänglich überzeugt, dass solche Streptokokken, welche lange Ketten in Bouillon bilden, bei gewissenhaftem Arbeiten als Verunreinigung nicht zu fürchten sind. Findet man also bei der Blutuntersuchung eines Falles — sei es auch nur durch Uebertragung vorschriftsmässig entnommener Blutmengen in sterile Bouillon — lange Streptokokkenketten, so wird man schon als wahrscheinlich annehmen können, dass dieselben aus dem Blute des untersuchten Falles stammen. Umgekehrt wird das Fehlen von Streptokokken in den beschickten Bouillonröhrchen mit Sicherheit das Fehlen lebender Streptokokken in den untersuchten Blutmengen beweisen. Weit grössere Sicherheit giebt allerdings bei positivem Ausfall der Thierversuch, welcher gleichzeitig die Virulenz der gefundenen Streptokokken beweist. Die sicherste Stütze aber für die Beurtheilung der Herkunft der gefundenen Streptokokken giebt zweifellos die ausführliche Virulenzprüfung der 24stündigen Bouilloneultur an Mäusen, da hochvirulente Streptokokken nur bei bestimmten Krankheitsgruppen vorkommen. Die am Schluss mitgetheilte ausführlichere

Virulenz-Tabelle wird hierfür einen anschaulichen Beleg geben. Gerade die Blutuntersuchung hat hier die höchsten Virulenzstufen, welche die überhaupt mögliche Grenze (Infection mit einem Keime) nahezu erreichen, geliefert.

Etwas schwieriger gestaltet sich die Frage der Sicherheit von Staphylokokken-Befunden bei der Blutuntersuchung. Durch Thierversuch wird dieselbe bei der geringeren Pathogenität der Staphylokokken kaum zu gewinnen sein, es sei denn, dass dieselben, so wie in unserem Falle Nr. 5, aus dem Blute der Mäuse gezüchtet werden können. Hier wird die Aussaat des Blutes auf Agar immer noch den besten Anhalt geben können, namentlich wo es sich um den *Staphylococcus aureus* handelt, der auch als Verunreinigung bei sorgfältigem Arbeiten kaum vorkommt. Die Reichlichkeit und die Ausschliesslichkeit der aufgegangenen Colonieen, sowie die Wiederholung der Untersuchung wird hier den Befund sicher stellen. Fall Nr. 17 ist hierfür charakteristisch. Es zeigt sich übrigens bei diesem, sowie bei Fall 5, abgesehen von der Reinheit des Befundes, auch eine auffällige Reichlichkeit der bei nur tropfenweiser Aussaat des Blutes aufgegangenen Staphylokokken-Colonieen, während ich es bei Streptokokken-Infectionen nach meinen Erfahrungen geradezu als einen Glückszufall bezeichnen möchte, wenn man einmal schon bei tropfenweiser Aussaat des Blutes die im lebenden Blute kreisenden Streptokokken erntet. Nur in zwei meiner Streptokokken-Fälle ist diese Untersuchungsart von positivem Erfolge gewesen.

Findet sich bei der Untersuchung nur der *Staphylococcus albus*, so wird nur die Reichlichkeit der Ernte und die Constanz des Befundes bei wiederholter Untersuchung einige Sicherheit geben können. Die Verwechselung mit den makroskopisch ähnlichen Colonieen der weissen Sarcine und einer mikroskopisch sehr grossen Kokkenart, welche auf Plattenaussaaten sich hin und wieder als Verunreinigung einstellt, wird durch die mikroskopische Untersuchung leicht vermieden.

Es erhellt aus alledem, dass um ein sicheres Ergebniss der Blutuntersuchung in einem gegebenen Falle zu gewinnen, wenigstens die drei Verfahren: Tropfenaussaat auf Agarflächen, Aussaat mehrerer Cubikcentimeter in Bouillon und Injection einer Anzahl von Mäusen zur Anwendung zu bringen sind. Da die Streptokokken-Infection des Blutes nach Massgabe der vorliegenden Untersuchungen weitaus die häufigste Art der Sepsis ist, so wird, wie hier, in der Mehrzahl der Fälle der Thierversuch die sicherste Auskunft geben. Eine entschiedene Ausnahme macht allerdings die septische Secundärinfection bei vorgeschrittener Lungentuberculose. So leicht und sicher hier bei der Obduction entweder die Anwesenheit reicher Streptokokkenmengen im Blut und in sämt-

lichen Organen, oder die völlige Abwesenheit derselben nachzuweisen ist (in vielen Fällen wurden die Organe ganz steril gefunden), so schwer ist es, bei Lebzeiten eine sichere Auskunft über das Vorhandensein von Streptokokken im Blute zu gewinnen. Einerseits weil die Virulenz der Streptokokken hier fast stets eine geringe ist, andererseits weil der Eintritt grösserer Streptokokkenmengen in's Blut und der tödtliche Ausgang der Krankheit wohl in der Regel sehr nahe bei einander liegen. Aus meinen Untersuchungen habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass bei den Phthisikern, welche sich bei hohem hektischen Fieber noch leidlich bei Kräften halten, die Streptokokken sich zunächst erst von den eitererfüllten Infectionsherden aus im Lungengewebe ausbreiten (welche dabei den Zustand einer schlaffen Infiltration und eine eigenartige dunkelrothe Färbung annehmen) und in das Blut zunächst nur die Giftstoffe gelangen lassen, welche das hektische Fieber erzeugen und die noch vorhandenen Wehrkräfte des Organismus allmählich aufreiben. Treten die Streptokokken selbst in grösserer Zahl in das Blut, so dürfte der Exitus bei diesen Fällen in der Regel nicht lange ausbleiben.

Etwas anders liegt die Sache bei den ganz acuten Fällen primärer septischer Infection. Hier habe ich Streptokokken, zum Theil sehr hoher Virulenz, bei fünf Fällen von Puerperal-Infection und bei zwei Fällen septischer Phlegmone im Blute gefunden, ohne dass diese Fälle tödtlich verlaufen sind. Hiermit kommen wir auf die klinische Beurtheilung der bakteriellen Befunde.

Da ist von Wichtigkeit zunächst der eben angedeutete, durch diese Untersuchungen sicher erbrachte Beweis, dass bei septischer Infection im Anschluss an das Puerperium oder an eine phlegmonöse Entzündung Streptokokken von einer ganz ausserordentlichen Virulenz im lebenden Blute kreisen können, ohne dass das Schicksal des betreffenden Patienten damit eo ipso besiegelt wäre. In beiden Arten von Fällen wird vielmehr von Seiten des Arztes durch Entlastung und Reinigung der Ausgangsherde der Infection in manchen Fällen noch wirksame Hülfe geleistet werden können. Auch habe ich stets den Eindruck gehabt, dass ein kräftiger Schweiss, der zuweilen spontan ausbrach, in anderen Fällen, die unter meiner Behandlung standen, durch warmes Getränk und Einwickelung der Kranken in wollene Decken absichtlich erzielt wurde, den Kranken eine sichtliche Erleichterung schaffte, Athmung und Puls ruhiger und kräftiger, das Sensorium freier werden liess, auch wenn von irgend welchen chirurgischen Eingriffen zunächst Abstand genommen wurde. Mag man indessen über den Werth therapeutischer Eingriffe bei schwerer Sepsis denken, wie man will, so kann ich doch Canon keineswegs beistimmen, wenn er auf den positiven Ausfall der

bakteriologischen Blutuntersuchung ohne Weiteres die letale Prognose gründet. Der klinische Werth der bakteriologischen Blutuntersuchung ist in erster Linie ein ätiologisch diagnostischer, und als solcher nicht zu unterschätzen, auch wenn die Therapie zunächst noch keinen ersichtlichen Vorthail daraus ziehen könnte. Ihren vollen therapeutischen Werth würde die Sicherstellung der bakteriellen Diagnose offenbar erst dann gewinnen, wenn es einmal Specifica gegen die Erreger der septischen Erkrankungen geben sollte. Bei dem gegenwärtigen Stande der Wissenschaft dürfte namentlich in Fällen der sogenannten „kryptogenen“ Sepsis, sowie in differential-diagnostisch schwierigen Fällen Vorthail aus der bakteriologischen Blutuntersuchung zu schöpfen sein. Dabei darf es wohl als ein Vorzug meines Untersuchungsverfahrens gelten, dass durch die Verarbeitung grösserer Mengen Blutes ein nicht unerheblich grösserer Kreis von Fällen, namentlich der so häufigen Streptokokken-Infektionen mit Aussicht auf ein positives Ergebniss zur Untersuchung gezogen werden kann, als dies bei dem bisherigen Verfahren der tropfenweisen Verarbeitung des Blutes möglich war.

Ein besonderer Hinweis sei noch den Aufschlüssen gewidmet, welche die von mir vorgenommenen genauen Virulenzprüfungen der Streptokokken ergeben haben. Es hat sich unzweifelhaft herausgestellt, dass ein vollständiger Parallelismus der Pathogenität der Streptokokken für Menschen und Thiere nicht besteht. In den tödtlich verlaufenden Fällen Nr. 14 und 15 fanden sich Streptokokken im Blute und in den Organen der Leichen, welche für Mäuse und Kaninchen gar nicht pathogen waren. (Was die Pathogenität für Kaninchen anlangt, so habe ich dieselbe in keinem Einzelfalle grösser gefunden als für Mäuse; in der grossen Mehrzahl der Fälle war dieselbe für Kaninchen weit geringer. Meer-schweinchen sind noch weit widerstandsfähiger gegen Streptokokken-Infektion. Die weitaus beste Virulenzprüfung bleibt demnach immer die an weissen Mäusen.) Wenn nun ein genauer Parallelismus der Virulenz für Menschen und für Mäuse, wahrscheinlich auch für verschiedene menschliche Individuen nicht besteht, so muss berücksichtigt werden, dass für den Ausgang einer Streptokokken-Infektion im Einzelfalle wenigstens vier Factoren in's Gewicht fallen: 1. Sitz und Art der Infektion; 2. die vorhandene Virulenz der inficirenden Streptokokken je nach ihrer Herkunft (z. B. Wundeiter oder Blut einer Sepsisleiche einerseits; Streptokokken aus Mund oder Nase andererseits); 3. die bei allen Infektionskrankheiten beobachtete Verschiedenheit der individuellen Widerstandsfähigkeit gegen eine Infektion; 4. der Einfluss, den bereits bestehende Infektionen, z. B. Tuberculose, Typhus, Diphtherie auf den Kranken schon ausgeübt haben. So erscheint es mir nach allen meinen bisherigen Be-

obachtungen als zweifellos, dass z. B. Kranken mit vorgeschrittener Lungentuberculose Streptokokken von so geringer Virulenz, dass sie unter anderen Verhältnissen einen Menschen gar nicht inficiren würden, schon höchst verderblich werden, namentlich dann, wenn sie in Cavernen unter Abschluss von der Luft und unter Druck gelangen. Um die Ursache aller dieser Erscheinungen vollkommen zu verstehen, wird es noch vieler weiterer Beobachtungen bedürfen; ich gehe daher mit den gegenwärtigen Ausführungen nur so weit, als die vorliegenden Beobachtungen dazu auffordern.

Schon im Vorstehenden ist vieles enthalten, was auf biologische Eigenschaften der Streptokokken Bezug hat; namentlich die auffällige Thatsache der so ausserordentlich verschiedenen Virulenzgrade, die bei diesen Mikroorganismen vorkommen, fordert zu besonderem Studium auf und streift auch die alte Frage nach der Artverschiedenheit oder Arteinheit der Streptokokken. Hauptsächlich aus diesem Grunde habe ich bereits dieser Veröffentlichung die Virulenztafel mitgegeben, welche eine ganze Reihe von Fällen enthält, die erst in den folgenden Theilen meiner Untersuchungen besprochen werden sollen. Hier ist als wesentlicher Punkt zunächst nur die grosse Reihe stufenweiser Uebergänge der allerverschiedensten Virulenzgrade, von völlig mangelnder Virulenz bis zu maximalen Graden derselben in's Auge zu fassen. Damit ist auch für die praktische Beurtheilung zugleich die Frage der Verschiedenartigkeit der Streptokokken im positiven Sinne entschieden. Denn es wird z. B. für eine Wöchnerin keineswegs gleich sein, ob sie von der Hebamme mit dem hochvirulenten Streptococcus einer Septischen, oder mit einem weit harmloseren Angina-Streptococcus inficirt wird; oder auch ob auf eine bestehende leichte Streptokokken-Infektion eine schwere noch aufgepflanzt wird. Ganz anders muss die Frage von dem mehr botanisch-bakteriologischen Standpunkt aus erscheinen. Hier kann ich nur denjenigen Autoren Recht geben, welche die bisher bekannten culturellen Merkmale der Streptokokken verschiedener Herkunft nicht für hinreichend erachten, um Artverschiedenheiten zu begründen. Das viel besprochene Wachsthum in der Bouillon, ob trübe, ob in kleinen Flocken, ob in grossen Conglomeraten erlaubt an sich keinerlei sichere Differenzirung, da selbst bei Streptokokken derselben Herkunft, z. B. Erysipel, die verschiedensten Wachstumsarten vorkommen; dasselbe gilt für die aus dem Blute gewonnenen Streptokokken. Die hochvirulenten Streptokokken des Falles Nr. 12 wuchsen mit ebenso diffuser Trübung der Bouillon, wie die gar nicht virulenten des Falles Nr. 15. Die anfangs kleinflockig wachsenden Streptokokken des Falles Nr. 2 wuchsen nach mehreren Passagen des Kaninchenkörpers — sie tödteten Kaninchen anfangs nur bei intraperitonealer Injection grösserer Mengen — mehr und

mehr grossflockig; später, als sogar Meerschweinchen damit inficirt werden konnten, gewannen sie immer mehr die culturellen Eigenthümlichkeiten des von Kurth beschriebenen „Conglomeratus.“ Ferner, was mir noch weit wichtiger erscheint, erzeugte dieser aus dem Blute eines Falles puerperaler Sepsis stammende Streptococcus nach mehreren Passagen durch Kaninchen auch in geringen Mengen auf das Kaninchenohr verimpft ein typisches Erysipel, welches in einigen Fällen in Heilung ausging, in anderen tödtlich verlief. Nach weiteren Passagen trat nur noch ein geringes, schnell tödtliches Erysipel auf und schliesslich verursachten selbst die geringsten Mengen aus einer durchgeschüttelten, 24stündigen Bouilloncultur entnommen, bei Verimpfung auf ein leicht geritztes Kaninchenohr eine ganz acute in 1 bis 2 Tagen tödtlich endende Septicämie mit hämorrhagischem Exsudat in der Brust- und Bauchhöhle und starker Leberverfettung, ohne auch nur die Andeutung eines Ohrerysipels zu erzeugen. Es geht hieraus offenbar hervor, dass eine vorhandene Virulenz für eine bestimmte Thierspecies hoher Steigerung fähig ist und dass beim Kaninchen die als „Erysipel“ bekannte Krankheitserscheinung bei einer bestimmten mittleren Virulenzstufe auftritt, unter Voraussetzung eines ganz bestimmten Infectionsmodus (geringe Hautverletzung) und passender Empfänglichkeit des Thieres. Des Weiteren ist es bekannt genug, dass auch Virulenzverminderung der Streptokokken bei lange fortgesetzter Züchtung auf künstlichen Nährböden oder richtiger ausgedrückt bei zu seltener Umzüchtung eintritt. (Wenn die Umzüchtung täglich vorgenommen wird, so kann, wie ich oben bereits bemerkte, die Virulenz recht lange ganz constant erhalten werden.) Suchen wir nun die Thatsache der Verschiedenheit der Virulenzhöhe, d. h. die Verschiedenheit der tödtlichen Dosis, die uns bei den Streptokokken in einer so ausserordentlich grossen Zahl von Abstufungen und in so gewaltigen Unterschieden, wie bisher bei keinem Infectionserreger entgegen tritt, näher zu verstehen, so drängen sich einige biologische Specialprobleme auf, deren Lösung zunächst noch aussteht: Wie kann es geschehen, dass in dem einen Falle bereits wenige Keime, aufgeschwemmt in einem indifferenten Medium, wie es steriles Wasser ist, eine in kurzer Zeit tödtliche Infection hervorrufen (vergl. namentlich die Virulenzprüfung bei Fall Nr. 12), während in anderen Fällen grössere, im Einzelfalle wieder verschiedene Mengen von Keimen erforderlich sind, um eine Infection zu Stande zu bringen (vergl. Virulenztablette)? Und um eine wirkliche Infection, bei der die Infectionserreger schliesslich im Blute und allen Organen des inficirten Organismus wachsen, handelt es sich hier doch zweifellos. Man kann da wohl kaum an etwas Anderes, als an bestimmte, chemische Einflüsse der eingebrachten Mikro-

organismenkörper denken, welche die Infection, d. h. das Gedeihen der Streptokokken im Organismus erleichtern und vorbereiten.

Ganz ähnlichen Verhältnissen begegneten wir schon bei den Versuchen über die pathogenen Wirkungen des Typhusbacillus auf Thiere,¹ und auch Cholerabacillen vermögen erst bei Injection grösserer Mengen in dem Körper der sonst refraktären Thiere zu wachsen.² Nun hat es sich mehr und mehr gezeigt, dass auch Saprophyten, welche unter gewöhnlichen Verhältnissen keinerlei lebenden Organismus krank zu machen vermögen, bei Einführung grosser Mengen derselben in den Thierkörper krankheitsregende Wirkungen entfalten und dann lebend in den zu Grunde gegangenen Thieren gefunden werden.³ Mit dem „Bacillus subtilis“ und verschiedenen in die Gruppe des „Bacterium coli“ gehörenden Bacillensorten habe ich diese Versuche selbst angestellt und mich überzeugt, dass diese Bakterienarten, in genügend grosser Menge injicirt, Thiere tödten und dann lebend und zum Theil deutlich beweglich im Körper der verendeten Thiere zu finden sind. Für diese Art pathogener Wirkung ist der Umstand charakteristisch, dass bei subcutaner Application stets viel grössere Mengen Bakterien zur Tödtung des Thieres erforderlich sind als bei intraperitonealer. Bei einigen Sorten „Bacterium coli“ verschiedenen Ursprungs habe ich übrigens auch nicht unerhebliche Differenzen in der letalen Dosis für Mäuse beobachtet (einige dieser Versuche sind als Anhang der Virulenztafel der Streptokokken beigegeben). Aber Differenzen wie die der tödtlichen Dosen der von verschiedenen Krankheitsfällen isolirten Streptokokken habe ich noch bei keiner Bakterienart auch nur annähernd beobachten können. Man muss wohl annehmen, dass die vorausgesetzten chemischen Wirkungen, welche in dem einen Falle erst grössere Streptokokkenmengen zu Wege bringen, in dem anderen bereits durch wenige Keime geübt werden können. Auf die Giftwirkungen der Streptokokken näher einzugehen, ist hier noch nicht der Ort. Nur die Frage nach der Giftigkeit des Blutes septisch inficirter Menschen sei noch kurz berührt. Bereits Nissen⁴ hatte versucht, die Giftigkeit des Blutes Septischer zu erweisen, indem er gewisse Mengen desselben (bis 3^{cem}) Mäusen einspritzte. Leider hat Nissen das Körpergewicht seiner Mäuse nicht angegeben, aber selbst wenn es sich um grosse, ausgewachsene Thiere handelte, so sind doch 3^{cem} Blut schon

¹ Vgl. diese Zeitschrift. 1892. Bd. XII.

² Vgl. die Arbeiten von Pfeiffer u. Wassermann, diese Zeitschrift. Bd. XII u. XIV. — Gruber u. Wiener, Archiv für Hygiene. 1893.

³ Vgl. die Arbeiten von Klein, Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde. Bd. XIII. Nr. 13. — Sobernheim, Hygienische Rundschau. 1893. Nr. 22.

⁴ Deutsche medicinische Wochenschrift. 1892.

eine so grosse Dosis, dass ihre tödtliche Wirkung nicht ganz überzeugend als Wirkung eines giftigen Blutes erscheint. Zwar habe ich auch in meinen Controlversuchen einige Mäuse nach Injection von 3^{ccm} Blut am Leben bleiben gesehen, doch zeigen dieselben in der Regel so schwere Alterationserscheinungen, dass der Ausgang immerhin unsicher erscheint. Dagegen wurden 2^{ccm} Menschenblut bei intraperitonealer Injection von Mäusen, die vor der Injection 15 bis 18^{g^m} wogen, in der Regel anstandslos vertragen; namentlich erwies sich das Blut der schwer fiebernden Phthisiker in dieser Dosis fast durchweg als unschädlich für Mäuse. Andeutungen einer toxischen Wirkung des Blutes fanden sich jedoch bei Fall Nr. 31, 32, 33 (Pneumonie), 34, 36 (Infectionsart nicht aufgeklärt), 39 (Typhus abdominalis), 42 und 52 (Erysipel). Der Fall Nr. 17 jedoch zeigte so ausgeprägte giftige Eigenschaften des Blutes auf Mäuse, dass dieser Befund durch wiederholte sorgfältige Untersuchungen befestigt und über jeden Zweifel erhoben wurde. Es handelte sich um Infection mit *Staph. aureus*, die nicht tödtlich verlief. Da dies aber der einzige markante Fall war (bei den ersten 12 Fällen ist natürlich Infection und Intoxikation der Mäuse nicht zu unterscheiden), so kann nur gesagt werden, dass eine hervorragende Giftigkeit des Blutes für Mäuse bei septischer Infection gelegentlich vorkommt, aber keineswegs die Regel zu sein scheint.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. In Fällen acuter Infection mit pyogenen Kokken können die Infectionserreger (nach den vorliegenden Beobachtungen weit häufiger Streptokokken als Staphylokokken) im Strome des lebenden Blutes in gewisser Zahl vorhanden sein, und zwar auch in solchen Fällen, die nicht tödtlich verlaufen.

2. Die Zahl der Keime ist in der Regel nicht so gross, dass die culturelle oder mikroskopische Untersuchung einzelner Blutstropfen schon ein positives Ergebniss erwarten lässt; es empfiehlt sich daher, grössere Mengen Blutes, wenigstens mehrere Cubikcentimeter zur Untersuchung zu verarbeiten.

3. Die für die meisten Fälle zweckmässigste Methode der Blutentnahme ist die mittels steriler Schröpfköpfe unter den nöthigen Cautelen.

4. Die pyogenen Kokken gehen bei der Gerinnung des Blutes in das sich abscheidende Serum mit über. Es genügt daher, wenn man das flüssige Serum einschliesslich der sich demselben beimischenden trüben Bestandtheile (rothe Blutkörper, Leukocyten, Fibrinfäden) zur Untersuchung verwendet.

5. Injicirt man dieses Material direct in die Bauchhöhle weisser Mäuse in Quantitäten von 0.5 bis 2.0 ^{ccm}, so sterben in denjenigen — relativ sehr häufigen — Fällen, in welchen hochvirulente Streptokokken die Infectionserreger sind, die injicirten Thiere in kurzer Frist an Streptokokken-Septicämie.

6. Bereits vor dem erfolgten Tode der so inficirten Mäuse können die in ihrem Blute sich vermehrenden Streptokokken durch directe Culturaussaat (nach Abschneiden eines Schwanzstückchens) nachgewiesen werden.

7. Neben diesem Thierversuche empfiehlt es sich, in jedem Falle auch die culturelle Aussaat des gewonnenen Blutes vorzunehmen, da sich in selteneren Fällen nur Staphylokokken oder auch für Mäuse wenig

virulente Streptokokken bei septischen Infectionen im Blute finden. Diesem Zwecke dient einerseits die von jeher geübte Aussaat einzelner Blutstropfen auf Agarflächen, andererseits die Aussaat grösserer Mengen Blutes, bezw. des Serums oder der Gerinnung in Bouillon. Das letztere Verfahren zeigt am besten das etwaige Vorhandensein langer Kettenkokken an; das erstere erfüllt seinen Zweck fast nur bei reichlichem Vorhandensein von *Staphylococcus aureus* im Blute.

8. Das Auffinden pyogener Kokken im Blute septisch Infectionirter kann an sich nicht zur Begründung einer letalen Prognose verwendet werden (vergl. 1.). Vielmehr hängt der Ausgang jedes einzelnen Falles von verschiedenen Factoren ab, als deren wesentlichste zu nennen sind:

- a) Sitz und Art der Infection („Infectionsmodus“), (Möglichkeit der localen therapeutischen Einwirkung).
- b) Virulenz der infectirenden Kokken.
- c) Individuelle Widerstandsfähigkeit des Erkrankten.
- d) Bereits vorher bestehende Erkrankungen.

Aus diesen Gründen ist auch die Virulenz der gefundenen Kokken allein nicht bestimmend für die Prognose und es besteht thatsächlich kein vollständiger Parallelismus zwischen der Wirkung eines bestimmten pyogenen Mikroorganismus in einem bestimmten Krankheitsfalle und der Virulenz desselben für die Versuchsthiere.

9. Culturelle Unterschiede zwischen Streptokokken verschiedener Herkunft finden sich zuweilen, doch sind dieselben nicht ausreichend zur Begründung der Annahme verschiedener Arten langer Streptokokken. Dagegen finden sich ganz ausserordentliche Unterschiede in der Virulenz der Streptokokken für weisse Mäuse. In den vorliegenden Beobachtungen differiren dieselben zwischen einer tödtlichen Dosis von 0.000001 einerseits und einer nicht tödtlichen Dosis von 2.0 andererseits (der durchgeschüttelten 24stündigen Bouillonkultur).

10. Erysipel am Kaninchenohr lässt sich auch mit Streptokokken, die von Sepsis puerperalis stammen, erzeugen, vorausgesetzt, dass dieselben einen entsprechenden Virulenzgrad besitzen.

11. In denjenigen Fällen, in denen die Infection mit pyogenen Kokken sich auf locale Herde beschränkt, ohne dass virulente Keime in den Blutstrom gelangen, ist die Frage nach der eventuellen Giftigkeit des Blutes von Interesse. Meine vorliegenden Untersuchungen haben in dieser Hinsicht sehr ungleiche Ergebnisse geliefert. Während das Blut

mancher Kranker bis zu Mengen von 2, ja 3 ^{cem} mittelgrosse Mäuse nicht tödtete, wirkte das Blut anderer schon in Mengen von 1.5, 1.0 und 0.75 ^{cem} tödtlich. Als „giftig“ würde ich das Blut eines Kranken bezeichnen, wenn es Mäuse von 14 bis 18 ^{gmm} Gewicht in geringeren Mengen als 2 ^{cem} tödtet. Ein Parallelismus zwischen der gefundenen Giftigkeit des Blutes einzelner Kranker für Mäuse und der Schwere der Krankheitssymptome hat sich nicht ergeben. Jedenfalls bedarf die Natur der pathogenen Wirkung pyogener Kokken noch weiterer Aufklärung.

12. Eine Immunität der Mäuse, welche die Injection von Blut Sepsiskranker überlebten, bzw. eine schützende Wirkung des Blutes abgelaufener Erysipelfälle gegen Infection mit mässig virulenten Streptokokken konnte nicht constatirt werden.

[illegible]

Nr.	Ursprung der Cultur	Krankheitsdauer (in Tagen) der Mäuse nach Injection einer Dosis der (stets 24stünd.) Bouillonkultur von:									
		0.2	0.1	0.0	8.0	1.0	10.0	200.0	100.0	2000.0	10000.0
46	B. Tuberculosis pulm. acuta und Sepsis	—	—	—	16†	lebt					1000000.0
47	Seh. " " und Sepsis (aus Pericardialflüssigkeit der Leiche gezüchtet)	—	—	—	3†	16†					100000.0
48	St. " " und Sepsis (aus Milz der Leiche gezüchtet)	—	—	—	1†	lebt					10000.0
49	Sp. " " " (aus Milz der Leiche gezüchtet)	—	—	—	2†	9†					2000.0
50	J. " " " (aus Pericardialserum der Leiche gezüchtet)	—	—	—	1†	2†					1000.0
51	W. " " " (aus Niere der Leiche gezüchtet)	—	—	—	1†	7†					200.0
52	Derselbe Fall (aus der Lunge der Leiche gezüchtet) . . .	—	—	—	15†	17†					100.0
53	Seh. Tub. pulm. und Sepsis (Cultur aus Leber der Leiche)	—	1†	2†	—	lebt					20.0
54	Derselbe Fall (aus Lunge der Leiche gezüchtet, vgl. 53) .	—	—	—	lebt	"					10.0
55	H. Tub. pulm. u. Sepsis (aus Pericardialflüssigkeit d. Leiche)	—	1†	1†	—	—					1000.0
56	H. Derselbe Fall (Cultur a. Lunge d. Leiche gezücht., vgl. 54)	—	lebt	lebt	—	—					2000.0
57	Th. Tub. pulm. und Sepsis (aus Lunge der Leiche gezüchtet)	—	1†	"	—	"					10000.0
58	N. Angina tonsill.	—	—	—	4†	—					1000000.0
59	K. II " "	—	—	—	1†	lebt					100000.0
60	B. " "	—	—	—	4†	—					10000.0
61	V. " "	—	—	—	lebt	8†					2000.0
62	Seh. " "	—	—	—	2†	5†					100.0
63	N. " "	—	—	—	1†	lebt					20.0
64	H. " "	—	—	—	1†	—					10.0
65	St. " "	—	2†	2†	—	lebt					1000000.0

(Fortsetzung.)

Nr.	Ursprung der Cultur	Krankheitsdauer (in Tagen) der Mäuse nach Injection einer Dosis der (stets 24 stünd.) Bouilloncultur von:										
		2-0	1-0	0-5	0-3	1-0	10-0	900-0	100-0	9000-0	1000-0	90000-0
91	W. Angina tonsillaris (neue Erkrankung bei Fall 72)	—	—	—	lebt	lebt						1000000-0
92	Gr. " (bei Scarlatina)	—	—	—	"	"						100000-0
93	Kl. "	—	—	lebt	—	"						10000-0
94	E. Streptokokken aus Pharynx nach überstandnem Erysipel gezüchtet	—	—	"	—	"						900000-0
95	Sc. Streptokokken während bestehenden Erysipels aus dem Pharynx gezüchtet	—	—	—	lebt	"						1000-0

Einige Virulenzprüfungen von Bacillen aus der Gruppe des „Bacterium coli“.

Nr.	Ursprung der Cultur	0-5	0-25	0-1	0-05	0-01	0-001
		—	—	1+	2+	lebt	—
1	B. Sepsis, Bacillus aus dem Blut und allen Organen (neben Streptokokken) . . .	1+	—	1+	—	lebt	—
2	Sch., Kind, mit Phlegmone am Kopf (der Wundeiter enthält ausser Streptokokken u. Staphylok. auch kleine Stäbchen, die culturell in die Gruppe des B. coli gehören)	—	lebt	—	lebt	—	—
3	P., 4jähriger Knabe. Enteritis. Bacterium coli.	—	"	—	"	—	—
4	T. Cystitis. Bacterium coli aus Urin	—	"	—	"	—	—
5	Bacterium coli aus Oderwasser bei Stettin	—	"	—	"	—	—