

## XXIII.

**Zur Actinomyces-Frage.****(Zugleich eine Entgegnung an Herrn Dr. van Niessen.)**

Von Prof. Max Wolff und Prof. James Israel

in Berlin.

Herr Dr. van Niessen, der in verhältnissmässig kurzer Zeit die ätiologisch schwierigsten Krankheiten, Krebs, Syphilis, Maul- und Klauensuche theils ausführlich, theils „praecursorisch“ bearbeitet hat und eine ganze Reihe hierhergehöriger Mittheilungen in baldige Aussicht stellt, hat im vorletzten Bande dieses Archivs seine Thätigkeit auch der Actinomykose zugewandt („Die Actinomyces-Reincultur“, dieses Archiv Bd. 150, S. 482).

Mit der ihm eigenthümlichen Sicherheit erklärt derselbe in Bezug auf die bisherigen Mittheilungen: „man sieht aus Allem, es fehlt die für die neuere Richtung der Medicin so unerlässliche, mykologische Vorkenntniss, das Studium dieses hochinteressanten und nicht genügend gewürdigten Zweiges des Botanik“ (a. a. O. S. 492). Aus der Mehrzahl der bisherigen Arbeiten spricht „mangelhafte Sachkenntniss der mykologischen Culturtechnik“, „Unkenntniss“ über den Begriff der Spore; bei den Impfversuchen ist „von der Mehrzahl der Autoren nicht mit Reinculturen operirt worden, und wo Impfactinomykose erzeugt wurde, ist dieselbe die Folge von indirect und mehr unbeabsichtigt mit eingebrachtem ursprünglichem Material an Körnchen, bezw. an Partikelchen solcher, die keimfähig waren“. Als einen weiteren Mangel der bisherigen Arbeiten erklärt Herr van Niessen „das Fehlen genügender und ausführlicher Zeichnungen und sonstiger exacter illustrativer Darstellungen der Culturserzeugnisse“, — eine Angabe, der wir hier gleich die uns durch die Liberalität des Herausgebers dieses Archivs bewilligten 43 Photogramme und 4 Zeichnungen zu unserer Arbeit gegenüberstellen möchten.

Dass nach diesen Ausstellungen Herr van Niessen zu der Ueberzeugung gelangte, dass keiner der bisherigen Arbeiten, die

sich culturell-mykologisch und zum Theil experimentell-pathologisch mit der Actinomykose befasst haben, wirklich der ächte Actinomyces zu Grunde lag, wird man gewiss nur natürlich finden.

Diesen Bemerkungen des Herrn van Niessen gegenüber liegt es uns hier nur ob, die Unrichtigkeiten zu widerlegen, die derselbe mit Bezug auf unsere Arbeit („Ueber Reincultur des Actinomyces und seine Uebertragbarkeit auf Thiere“ von Prof. Max Wolff und Dr. James Israel. Dieses Archiv Bd. 126, S. 11—59) ausgesprochen hat.

Gleich die erste Bemerkung: „Genannte zwei Forscher hatten Anfangs mit Boström nicht übereinstimmende Resultate; eine Nachprüfung ergab dann solche“, enthält eine derartige Unrichtigkeit. Gerade das Gegentheil sagt unsere Arbeit auf S. 13: „Erst nach gänzlichem Abschlusse unserer Versuche erschien die ausführliche Publication von Boström. Das Studium dieser Arbeit liess in sehr wesentlichen Punkten Abweichungen von unseren Resultaten erkennen, welche uns bei der Werthschätzung der Boström'schen Publication zu einer sorgfältigen Nachprüfung eines Theils unserer Versuchsergebnisse veranlassten. Diese nochmalige Prüfung hat unsere von Boström abweichenden Resultate nur zu bestätigen vermocht.“ —

Herr van Niessen sagt dann S. 489 weiter: „Keine Reinculturen hatten schliesslich auch Wolff und Israel ihren Zeichnungen und Impfversuchen zu Grunde gelegt“. Es handelt sich bei dem, was wir als Reinculturen des Actinomyces beschrieben und zu den Impfversuchen verwandt haben, nach Niessen um Verunreinigungen und Culturen von irgend einem bei den Versuchen untergelaufenen Fadenbacterium, das den eigentlichen Actinomyces überwuchert hat. Unsere positiven Impfversuche an Thieren, wie die schliessliche Umwandlung der von uns verimpften Kurzstäbchen, die wir als die Grundform für die verschiedenen Wuchsformen des Actinomyces ansehen, zu typischen Drusen, beruhen nach Niessen auf einer Täuschung durch zufällige Beimengungen ursprünglicher, vielleicht auch keimfähiger Actinomycesbestandtheile zu den Culturen obigen beliebigen Fadenbacteriums.

I. Zu den eben mitgetheilten Unterstellungen des Herrn

van Niessen bemerken wir zunächst in Bezug auf den entscheidenden Punkt jeder Untersuchung auf bakterielle Krankheits-erreger, nemlich in Bezug auf die künstliche Erzeugung der Krankheit bei Thieren, Folgendes:

Es war früher Niemandem gelungen, durch Uebertragung von Culturen des *Actinomyces* auf Thiere eine der menschlichen Actinomykose analoge Erkrankung zu erzeugen. Dem gegenüber haben wir bei 22 Thieren — Kaninchen, Meerschweinchen, Hammel, — welche mit unseren Strahlenpilzculturen in die Bauchhöhle inficirt worden waren, mit Ausnahme des Hammels in allen Fällen intraperitonäale, multiple, hirsekorn- bis pflaumengrosse Tumoren erzeugt, die damals 17mal durch die Section nachgewiesen wurden, während bei 4, zur Zeit der Veröffentlichung unserer Arbeit noch lebenden Thieren, die Tumoren durch die Bauchdecken hindurch zu fühlen waren. Eines der letzteren Thiere, das erst  $1\frac{1}{2}$  Jahre nach Veröffentlichung der Arbeit zur Section kam, ergab, wie Wolff in der Berliner med. Gesellschaft<sup>1)</sup> demonstirt hat, ausser mehreren Tumoren in der Bauchhöhle noch einen Tumor von Pflaumengrösse in der Leber.

Besonders bemerkenswerth war die mikroskopische Untersuchung, und zwar vorwiegend der kleinsten Knötchen, welche mit einer Ausnahme, in allen Fällen das Vorhandensein der typischen Actinomycesdrusen mit allen den Varietäten nachwies, wie wir sie von der menschlichen Strahlenpilzkrankheit kennen. Das histologische Verhalten der von uns erzeugten Impftumoren entsprach so völlig dem der Actinomycesgeschwülste, dass competente Untersucher, denen wir die Präparate in ver-

<sup>1)</sup> s. Wolff, Demonstration von Actinomykose-Präparaten. Berl. med. Gesellschaft. 1895. S. 58. Der Lebertumor ist besonders wichtig als ein auf experimentellem Wege erzeugter Fall von metastatischer Leberactinomykose beim Thiere. Der Tumor zeigte frisch einen weichen, talgartigen Inhalt und in diesem Inhalt fielen sofort hirsekorn- bis linsengrosse Körnchen auf von ganz derselben schwefelgelben Färbung, wie sie in den actinomykotischen Heerden beim Menschen vorkommen. Die mikroskopische Untersuchung wies nach, dass diese Körnchen typische Actinomycesvegetationen waren. Der Tumor wird in der Sammlung des pathologischen Institutes aufbewahrt.

schiedenen medicinischen Gesellschaften öffentlich vorgelegt haben, dieselben für vollkommen analog mit der genuinen Actinomykose beim Menschen und beim Rinde erklärt haben.

Es beweist nun eine sehr naive, durch Organismen-Kenntniss und Bekanntschaft mit den üblichen Methoden ungetrübte Auffassung, wenn Herr van Niessen der Meinung ist, dass wir alle diese positiven Resultate und typischen Actinomycesvegetationen mit Culturen von irgend einem beliebigen überwuchernden Fadenbacterium erhalten haben, dem zufällig ursprüngliche Actinomycesbestandtheile beigemischt waren.

Zunächst kann man gewiss mit Recht fragen, warum alle anderen Forscher, die doch auch von Actinomykose-Fällen bei ihren Culturen ausgingen und demnach, um bei der Anschauungsweise des Herrn van Niessen zu bleiben, auch Beimengungen ursprünglicher Actinomycesbestandtheile in ihren Culturen haben mussten, niemals mit diesen Culturen positive Thierimpfungen bekommen haben.

Sodann waren es, wie die Versuchsprotocolle und Photographie ergeben haben, stets nur Reinculturen dieser im Sinne des Herrn van Niessen überwuchernden Species irgend eines beliebigen Fadenbacteriums, die wir zu unseren Thierimpfungen mit positivem Erfolg verwandt haben. Andere Formen, als die Grundform, das einfache, gleichmässig protoplasmatische Kurzstäbchen, und die aus diesem durch Impfung und Rückimpfung (aus künstlichen Tumoren) von uns genetisch nachgewiesenen weiteren Wuchsformen sind in den Culturen, ausgiebiger mikroskopischer Untersuchung zu Folge, überhaupt gar nicht zur Beobachtung gelangt.

Schliesslich sind die von Herrn van Niessen uns untergeschobenen „zufälligen Beimengungen ursprünglicher Actinomyces-Bestandtheile“ zu unseren Culturen nach den üblichen Vorstellungen um so mehr ausgeschlossen, als wir die Culturen in späten Generationen, in der 5., 8., 10., 11. bis 13. Generation, sämtlich mit positivem Erfolg, den Thieren beigebracht haben. Mit derartigen Unterstellungen, wie sie Herr van Niessen ohne Beweis aus der Luft greift, ist es nicht schwer, alle positiven Impferfolge mit Culturen auch bei jeder anderen Thierkrankheit zu discreditiren.

II. Wie leicht es Herr van Niessen mit seinen Behauptungen nimmt, geht weiter aus dem von ihm aufgestellten Satze hervor: „Die Methode zur Gewinnung von Reinculturen aus Eiern ist absolut verwerflich“ (a. a. O. S. 490). Dieser ebenfalls ohne jeden Beweis aufgestellten, daher subjectiven und deshalb eigentlich werthlosen Behauptung gegenüber möchten wir Folgendes bemerken. Wir haben nach dieser von uns bei der *Actinomyces*-Cultur zuerst geübten Methode Folgendes erreicht: a) Aus den unter allen Cautelen in die Eier eingebrachten primären Formen, den kurzen, plumpen, ziemlich gleichmässigen Stäbchen, wurden prachttvolle lange Fadennetze cultivirt, welche das bei menschlicher Actinomykose vorkommende Fadengeflecht oft an Mächtigkeit noch übertrafen und unter anderen auch die von Herrn van Niessen gewünschten Fäden in deutlicher (a. a. O. S. 30) dichotomischer Verzweigung zeigten. b) Mit einer in einem gekochten Ei entwickelten Cultur 3. Generation, welche Pilzrasen der sub a beschriebenen Art enthielt, wurde ein Kaninchen in die Bauchhöhle inficirt. Die Section ergab einen Tumor von Markstück-Umfang an der vorderen Peritonäalfläche und in der Umgebung desselben mehrere kleine gelbliche Knötchen, die mikroskopisch den Bau von *Actinomyces*-vegetationen zeigten (s. Vers. 4). c) Rückimpfungen mit dem ausgedrückten Material der kleinen Tumoren sub b auf Agar ergaben wiederum das auf letzterem Nährboden gewöhnliche Wachsthum des Pilzes in Gestalt zahlreicher Knötchen, die mikroskopisch kürzere und etwas längere Stäbchen neben kokkenartigen Elementen enthielten (s. S. 42, Vers. 4; vergl. auch Photogr. Taf. VI, Fig. 5; Taf. VII, Fig. 1 und 2). d) Schliesslich wurden durch directe Weiterimpfung eines nach Eiercultur-Infection (sub b) erzeugten Tumors in die Bauchhöhle eines anderen Kaninchens, bei letzterem Thiere 7 erbsen-, haselnuss- bis mehr als pflaumengrosse Tumoren an verschiedenen Stellen der Bauchhöhle erzeugt. Der talgartige Inhalt der Tumoren bestand mikroskopisch aus *Actinomyces*-colonien, die in zahlreiche multinucleäre Eiterkörperchen und grosse Fettkörnchenzellen eingebettet waren (s. Vers. 7). — Wir wollen hier nur noch hinzufügen, dass wir letztere Tumoren, die also primär einer Eiercultur ihre Entstehung verdanken,

sowie die zugehörigen mikroskopischen Präparate wegen ihrer überraschenden Aehnlichkeit mit menschlicher Actinomykose auf dem 19. Congress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie öffentlich demonstriert haben.

Mehr als die angeführten Resultate sub a—d von einer „absolut verwerflichen“ Methode zu verlangen, wäre unbillig.

III. Wenn somit in dem mitgetheilten Ergebniss unserer Thierversuche schon der Beweis liegt für die Zuverlässigkeit unserer Culturen, wie dies auch von anderer Seite bereits hervorgehoben worden ist, so müssen wir doch ganz kurz noch auf einige weitere Sätze des Herrn van Niessen eingehen. Derselbe sagt: dass die „Cultur ohne Keulen“ im Thierkörper plötzlich Keulen erzeugt, ist für mich nur ein Beweis, dass Wolff und Israel indirect die ursprüngliche Actinomyceskeime mit eingebracht haben, denn die ächten Actinomyces-Colonien haben selbst in den ersten Stadien der Mycelbildung in Gelatine stets kolbenförmige Elemente, wenn auch nicht gleich in der im Thierkörper angetroffenen, strahlenförmigen Anordnung“ (a. a. O. S. 490.) Dem gegenüber verweisen wir auf S. 37 unserer Arbeit. Wir heben daselbst die Thatsache hervor, dass wir durch Injection von Culturen „ohne die grossen Keulen“ im Thierkörper so häufig die Entwicklung ganz charakteristischer Keulen an der Peripherie typischer Drüsen zu Stande kommen sahen. Das in der Arbeit gesperrt gedruckte Wort „grosse“ ist in dem Citat Niessen's einfach weggefallen. —

Wie steht es denn nun aber überhaupt mit der „Keulenfrage“ bei unseren Actinomycesculturen? Wir haben in den Agar-, Eier- und Bouillon-Culturen allerdings keine Bildungen angetroffen, welche mit den bekannten grossen, glänzenden, beim Menschen an der Peripherie der Actinomycesdrüsen vorkommenden Keulen identisch waren. Wohl aber haben wir in Eierculturen und besonders häufig in den Agarculturen knopfförmige, olivenförmige oder auch noch etwas länger ausgezogene kleinere Anschwellungen an dem einen Ende kurzer und mittlerer Stäbchen, sowie längerer Fäden beobachtet und photographirt. Aehnliche kleine Endanschwellungen der Pilzfäden hat auch Boström gesehen und dieselben als die ersten Anfänge der grossen glänzenden Keulen gedeutet, eine Auffassung, die wir

damals als ansprechend erklärten, wenngleich wir auf gewisse, wesentlich aus dem differenten Färbungsvermögen resultirende Unterschiede zwischen beiden Arten von Anschwellungen hingewiesen haben. — Neuere Beobachtungen von *Actinomyces*-Vegetationen haben uns aber der Auffassung Boström's, dass die grossen glänzenden Keulen durch allmähliche Vergrösserung von kleineren Endanschwellungen entstehen können, noch näher geführt.

Wir haben neuerdings gelegentlich bei demselben Fall von *Actinomyces* neben einander Uebergangsformen von einer geringen Auftreibung der Fadenendstücke bis zur Bildung typischer Keulen successive beobachten können und auch Uebergänge der Färbungsintensität von kleinen leicht und intensiv sich färbenden Kolben zu ausgebildeten grossen, den kernfärbenden Anilinfarbstoffen gegenüber sich ablehnend verhaltenden Keulenformen gesehen. Von einer „plötzlichen“ Erzeugung von Keulen im Thierkörper aus einer „Cultur ohne Keulen“, wie sie Herr van Niessen uns gegenüber componirt, ist also gar nicht die Rede. Es handelt sich vielmehr um eine successive Entwicklung der von uns verimpften Organismen, die bereits in vielen Fällen mit kleinen knopfförmigen Endanschwellungen versehen waren, zu den typischen grossen Keulen im Thierkörper.

Wir müssen uns hier versagen, weiter auf die Keulenfrage einzugehen, insonders auf die Sicherheit, mit der er den Kugel-, Kolben- und Zapfenformen die Bedeutung als „Fruchtzellbildungen“ zuschreibt, während diese Gebilde von anderer Seite — auch von uns in Bezug auf die ausgebildeten, grossen Keulenformen — keineswegs als Reproductionsorgane, sondern als degenerative Bildungen aufgefasst werden, entstanden durch regressive Metamorphose an der Pilzscheide. Wer sich aber weiter für eine Reihe unbewiesener, fast an die *Generatio spontanea* erinnernder Erklärungsmöglichkeiten der Entstehung der kleinen Pilzelemente der Kolben-, Oliven- und Zapfenzellen interessirt, den möchten wir auf S. 513 — 514 der Arbeit des Herrn van Niessen hinweisen.

IV. Worauf begründet nun Herr van Niessen alle seine Behauptungen und was hat er unseren positiven Thierimpfungen seinerseits entgegenzusetzen? Es sind einzig und allein seine Culturen höchst verschiedenartiger Organismen und die

phantasiereichen Deutungen dessen, was er alles gesehen haben will. Denn Phantasie besitzt Herr van Niessen, wie Jeder zu geben muss, der von dieser Actinomykose-Arbeit, sowie von seinen früheren Arbeiten Kenntniss nimmt.

Bei Actinomykose cultivirte er nicht weniger als 3 sehr differente Pilzarten aus demselben actinomykotischen Eiter. Einen Actinomyces von braunem Aussehen, *Act. fuscus*, den er in erster Linie für die Causa morbi ansieht und von dessen botanischer Rubricirung er noch absteht; eine graue Species, *Act. cereus* oder *Cladosporium Actinomycosis*, den er gleichfalls als einen Erreger der Krankheit anspricht und in dem er botanisch einen Repräsentanten der Species „*Cladosporium*“ sieht, einer als Pflanzenparasit bekannten Microphytenart, die theils Hefe-, theils Trichophytencharakter erkennen lässt; schliesslich eine grünblühende, sehr feinsporige *Penicillium*art, die vielfach die Culturen der beiden anderen Species, „die mir bereits rein erschienen“ nach einiger Zeit überwucherte, bzw. stark vermischte, deren causalen Zusammenhang mit der Actinomykose er noch dahingestellt lässt, aber für wahrscheinlich hält. Hiermit noch nicht genug, entdeckte er während der Correctur der Arbeit noch eine 4. dem *Act. fuscus* systematisch verwandte Pilzspecies von olivgrüner Farbe aus dem Urin einer wahrscheinlich actinomykotischen Pyämie.

Noch ergiebiger ist die Ernte der verschiedenartigsten Species von Organismen durch Herrn van Niessen bei der Syphilis. Hier findet und züchtet er zum Theil nicht weniger als 3 verschiedene Staphylokokken-Species, ferner eine Bacillenart, sodann trichophytische Elemente in fast allen Entwicklungsstadien dieser so pleomorphen Mycetengruppen, schliesslich noch einen eigenartigen, bis dahin unbekannten, pflanzlichen Protisten, der wegen seiner unregelmässigen Gestalt schwer unter die Mikroben-Arten zu rubriciren ist.

Herr van Niessen neigt nun sehr der Auffassung zu (dieses Archiv. 1897. Bd. 149. S. 124—154), dass alle diese Microphyten, jeder für sich allein oder auch in Combinationen, die verschiedenen Syphilisformen bedingen <sup>1)</sup>).

<sup>1)</sup> Während der Correctur erscheint ein noch nicht abgeschlossener „neuer Beitrag zur Syphilisätiologie“ von Herrn van Niessen (Centralbl.



Bei der Gonorrhoe kann nach Niessen der Gonococcus, aber auch der Staphylococcus aureus für sich die Ursache der Erkrankung sein. —

Aus den mitgetheilten Proben sieht man, einen Mangel an Causae morbi für jede einzelne Krankheit giebt es nach Herrn van Niessen nicht.

Wir aber fragen, ob es bei einem solchen „Neben- und Durcheinander“ der verschiedenartigsten Organismen für jede Krankheit so wunderbar ist, wenn die Arbeiten von Herrn van Niessen, worüber er selbst in einer früheren Arbeit (dieses Archiv. Bd. 149. S. 124) Klage führt, keine weitere Beachtung oder eine abfällige Beurtheilung und keine Nachprüfungen erfahren haben.

Und wie steht es denn, um zu der Actinomykose zurückzukehren, gegenüber den positiven Thierversuchen mit unseren

für Bakt. 1898. 2—4), in dem er wieder der Meinung ist, dass der von ihm a. a. O. beschriebenen Streptobacillenspecies eine wesentliche, wenn nicht die alleinige causale Bedeutung für die Syphilisätiologie zukommt. Er fügt aber hinzu: „Es wäre dies vor der Hand keineswegs damit gleichbedeutend, dass ich meine bisherigen Arbeitsergebnisse auf diesem Gebiete als fehlgeschlagen umstosse“. —

In Bezug auf eine andere von Herrn van Niessen bearbeitete Krankheit, die „Maul- und Klauenseuche“ (Berl. Thierärztl. Wochenschr. 1897. No. 8 und 9) geht aus den neueren Untersuchungen von Löffler und Frosch (Centralbl. für Bakteriöl. 1897. No. 10 und 11) zweifellos hervor, dass das von Niessen gezüchtete und als der Erreger der Maul- und Klauenseuche (Aphthenseuche) erklärte „Microphyton Aphthonoseos“ nicht die richtige Causa morbi ist. Nach diesen Autoren haben sich alle bisherigen Funde von Bakterien als Erreger der Krankheit als accidentelle erwiesen. Die „Zufriedenheit“ von Herrn van Niessen mit dem bisherigen Versuchsergebniss bei einer einzigen Ziege, der er eine Bouillon-Cultur seines Organismus an verschiedenen Stellen beigebracht hat, erscheint um so wunderbarer, als die mit dieser erzeugte Krankheit sehr weit von der typischen Maul- und Klauenseuche entfernt ist, wie ich solche in früherer Zeit wiederholt bei Schweinen nach Impfung mit aus Blasen entnommener Lymphe bekommen habe. Zudem geben Löffler und Frosch a. a. O. ausser anderen Thieren auch die Ziegen als solche an, die sich bei ihren Versuchen überhaupt nicht künstlich inficiren liessen. —

Wolff.

Culturen, mit Thierimpfungen der von Herrn van Niessen gezüchteten Culturen?

Herr van Niessen hat „vor der Hand“ von Impfungen mit seinen Culturen Abstand genommen, er hält sogar dieses entscheidende Postulat jeder bakteriellen Untersuchung auf Krankheitserreger — das um so dringender ist, je verschiedenartiger die Organismen sind, die er aus dem actinomykotischen Eiter gezüchtet hat — bei dieser Mikrophyten-Species nicht für unbedingt nothwendig. Den unserer Meinung nach einzig zwingenden Beweis für die Richtigkeit seiner Züchtungsergebnisse, die Hervorbringung typischer Impfactinomykose durch Uebertragung der angeblichen Reinculturen auf Thiere, hat Niessen vor der Hand nicht geliefert. In Bezug auf diesen Punkt müssen wir ein Citat, das Herr van Niessen von einem auch von uns sehr geschätzten Bakteriologen, von Herrn Carl Fraenkel in seiner Arbeit giebt, etwas erweitern. Herr Niessen citirt, vermuthlich um seine Culturen in das rechte Licht zu setzen, den Ausspruch von Carl Fraenkel in seinem Grundriss der Bakterienkunde: „es ist bis jetzt noch keinem Forscher gelungen, beweisführende Reinculturen des Strahlenpilzes zu erhalten“. So steht es allerdings in einer früheren Auflage von Fraenkel.

Hätte Herr van Niessen sich aber die letzte Auflage angesehen, so würde er Folgendes gelesen haben: „Ueber die gelungene Züchtung des Actinomycespilzes ist im Laufe der letzten Jahre von den verschiedensten Seiten berichtet worden. Doch liessen alle diese Angaben einen Zweifel an ihrer unbedingten Richtigkeit namentlich deshalb noch zu, weil es nicht glücken wollte, von den künstlichen Culturen aus erfolgreiche Uebertragungen auf Thiere vorzunehmen.

Erst jüngst ist diese Lücke durch die gemeinschaftlichen Versuche von M. Wolff und J. Israel ausgefüllt worden. Auf Agar-Agar, besonders aber im Innern roher Hühnereier, nach dem ihnen bekannten, von Hüppe eingeführten Verfahren, kam es zur Entstehung gelblich-weisser Vegetationen, die aus einem vielfach verschlungenen, dichten Pilzmycel zusammengefügt waren. Nach der Injection der Agarmassen in die Bauchhöhle von Kaninchen entwickelten sich eigenthümliche Veränderungen am Peritonäum, deren actinomykotischer Charakter durch die mikro-

skopische Untersuchung mit Sicherheit festgestellt werden konnte“ (Fraenkel, Grundriss der Bakterienkunde. 1891. S. 504).

V. Zum Schluss noch einige Bemerkungen über die botanische Stellung der Actinomyceten und über die Unität der Krankheit.

Gegenüber den eigentlichen „monomorphen“ Bakterien mit constanter Wuchsform haben wir damals die Strahlenpilze in unserer Arbeit zu der höher organisirten Gruppe der sog. „pleomorphen“ Bakterien gezählt, welche die Fähigkeit besitzen, bei ihrer Entwicklung einen weiteren Formenkreis zu durchlaufen. Wir waren zu dieser Classification veranlasst wegen der verschiedenen Wuchsformen, die bei dem Actinomyces in den Culturen sowohl als in den Krankheitsheerden zur Beobachtung gelangt waren, deren Grundform nach unseren zahlreichen methodisch von Tag zu Tag angestellten Untersuchungen das einfache gleichmässig protoplasmatische Kurzstäbchen war, aus dem dann die weiteren Formen hervorgingen, theils als fadenförmige Elemente, theils als spiralig gewundene Organismen, theils als segmentirte oder „kokkenartig“ gegliederte Stäbchen oder Fäden und schliesslich im Thierkörper als keulentragende Drüsen. Für die Schimmelpilznatur des Actinomyces konnten wir, unseren fortgesetzten Untersuchungen zufolge, keine Befunde constatiren.

Dem gegenüber war es Herrn van Niessen „bereits aus dem Aspect des Pilzes in Eiter und Gewebe nicht zweifelhaft“, dass der Actinomyces zu den Blastomyceten, bzw. Trichophyten gehöre (a. a. O. S. 495).

Competentere Beobachter haben das nicht sehen können. Nach Boström (Untersuchungen über die Actinomykose des Menschen. Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie und allg. Pathol. Bd. 9. Heft 1. 1890) gehört der Actinomyces ebenfalls zu den pleomorphen Bakterien, und zwar zu der Cladothrixgruppe.

Baumgarten (Pathol. Mykologie. Bd. 2. S. 869) rechnet denselben sowohl auf Grund der Beobachtungen an Actinomyceskörnern, als namentlich auf Grund der künstlichen Züchtungsversuche gleichfalls zu den pleomorphen Bakterien.

Ziegler hält es in der neuesten Auflage seines Lehrbuchs (1898) für richtiger, ihn zu den polymorphen Bakterien, als zu

den Fadenpilzen zu zählen. — Aber auch in dem neuen, namentlich auf Systematik beruhenden Lehrbuch der Mikroorganismen von Flügge rechnet Kruse den *Actinomyces* keineswegs einer Mikrophytenart zu, die im Sinne von Niessen theils Hefe-, theils Schimmelpilzcharakter erkennen lässt, sondern einer besonderen Gruppe, den Streptothricheen, deren Aehnlichkeit mit den Schimmelpilzen nur eine äusserliche ist, „während sie den Bakterien nahe verwandt sind“ (Flügge, „Die Mikroorganismen u. s. w.“. 1896. Bd. 2. S. 50).

Zur Beruhigung von Herrn van Niessen, der uns die Zurechnung des *Actinomyces* zu den pleomorphen Bakterien ganz besonders zu verübeln scheint, wollen wir aber hinzufügen, dass wir uns der Schwierigkeit, dem *Actinomyces* eine gesicherte Stellung im „System“ zu geben, wohl bewusst sind und dass wir die dem *Actinomyces* damals von uns zugewiesene botanische Stellung keineswegs für eine unumstössliche halten. Auch bei verschiedenen anderen Mikrophyten ist ja bekanntlich wegen der Variabilität in der Erscheinungsform und wegen der Uebergänge noch keine Uebereinstimmung der Meinungen in Bezug auf ihre botanische Unterbringung vorhanden und so wollen wir zugeben, dass über die botanische Stellung des *Actinomyces* eine allen Anforderungen entsprechende Entscheidung noch aussteht, wenngleich wir bis jetzt noch keine bessere botanische Stellung als die unter die pleomorphen Bakterien kennen.

VI. Was nun schliesslich die Frage von der Unität der Strahlenpilzkrankheit anbetrifft, so ist neuerdings mehrfach die Ansicht vertreten worden, dass die Actinomykose in Wirklichkeit gar keine einheitliche Krankheit sei, sondern dass wir es mit einer Gruppe von Erkrankungen zu thun haben.

Nach Kruse (a. a. O. S. 51) scheint es, dass unter dem Namen der Actinomykose Prozesse zusammengefasst werden, die wenigstens von zwei verwandten, aber nicht identischen Mikroorganismen verursacht werden.

Nach Unna (Deutsche Medicinal-Zeitung. 1897. No. 6) sollen wir uns sogar an den Gedanken gewöhnen, dass es eine ganze Reihe verschiedener Strahlenpilzarten giebt, welche sich sehr nahestehende, aber nicht völlig identische Krankheiten erzeugen.

Dem gegenüber halten wir alle bisher für diese Anschauung angegebenen klinischen und ätiologischen Gründe für hypothetisch, keineswegs für zwingend.

Was zunächst die von Unna hervorgehobene Verschiedenheit des klinischen Bildes zwischen menschlicher und thierischer Actinomykose, sowie die klinischen Differenzen in den einzelnen Fällen von Actinomykose des Menschen selbst anbetrifft, so nöthigen dieselben durchaus nicht zur Annahme verschiedener Pilzarten. — Die Unterschiede in dem klinischen und anatomischen Bilde der einzelnen Fälle menschlicher Actinomykose finden ihre genügende Erklärung und sind abhängig von der primären Eintrittsstelle des Actinomyceskeims (Mund, Respirationsorgane, Darmtractus), von der Ausbreitung des Processes entweder nur in der Continuität oder auf entferntere Organe durch Aspiration (in die Lungen), bezw. durch embolische Verschleppung, von der Bedeutung der secundär befallenen Organe und der Zahl der metastatischen Heerde, von dem Grade der Virulenz der Actinomyceten selbst und schliesslich von der anderweitig und auch von uns selbst gesehenen Mischinfection mit anderen eitererregenden Mikroorganismen (*Staphyl. aureus*, *albus*, *Streptoc. pyogenes*). — Die Verschiedenheit ferner der klinischen Erscheinungsform der Actinomykose beim Rind und Mensch — erstere mit ihrem mehr localen, geschwulstbildenden Charakter, letztere mit dem fortschreitenden und gewebserstörenden Charakter und den nicht seltenen multiplen, zur Eiterung führenden Heerden in den verschiedensten Stellen — ist durchaus nicht ohne Weiteres auf verschiedene Pilzarten bei Mensch und Thier zurückzuführen, wie Unna annimmt. Abgesehen davon, dass die angegebene Differenz im klinischen Bilde durchaus nicht immer zutrifft, wird diese Annahme Unna's positiv dadurch widerlegt, dass wir unsere von menschlicher Actinomykose herstammenden Culturen so häufig mit positivem Erfolge auf Thiere übertragen haben und bei letzteren Krankheitsprodukte erzeugt haben, welche makroskopisch durch ihren vorwiegend geschwulstbildenden Charakter, sowie durch ihre mikroskopischen Eigenschaften vollkommen mit der Actinomykose des Rindes übereinstimmen.

Der fernere Hinweis von Unna auf die Thierpathologie,

welche durch die Unterscheidung des Strahlenpilzes der Schweine-musculatur vom gewöhnlichen Strahlenpilz des Rindes bereits eine bedeutsame und für die menschliche Pathologie vorbildliche klinische Trennung der verschiedenen Arten eingeleitet zu haben meint, findet darin seine Erledigung, dass die von Unna hier gemeinte Schweine-Actinomykose gar keine Actinomykose ist, sondern nach neueren Untersuchungen von Olt (Archiv für wissenschaftliche und praktische Thierheilkunde. 1897. Bd. 23) eine Streptokokken-Krankheit, was Unna entgangen zu sein scheint.

So viel über die klinischen Gründe, die zu der Hypothese verschiedener Strahlenpilzarten Anlass gegeben haben.

Was nun die morphologischen und culturellen Gründe für eine solche Trennung in verschiedene Arten anbetrifft, so müssen wir dazu Folgendes bemerken. Die von Unna zunächst hervor-gehobene Schwankung der Grösse der Drusen in den einzelnen Fällen beweist nichts für seine Auffassung, denn wir haben oft genug in einem und demselben Fall sowohl bei menschlicher, als bei experimenteller Actinomykose kleine und grosse Drusen und alle Uebergänge zwischen beiden neben einander gesehen. — Eben so wenig kann der Wechsel in der feineren Struktur des Pilzes in den einzelnen Fällen zur Aufstellung differenter Arten verwerthet werden, wie Unna dies thut. Die „Kokken- oder Stäbchenreihen“ an Stelle der meistens glatten, langgliedrigen Fäden, das Fehlen der „Dichotomie“ der Fäden, sowie das Fehlen der „Kolben“, das Fehlen der „Ausstrahlung“ der Fäden in manchen Fällen sind keineswegs Merkmale für verschiedene Arten des Pilzes, wie Unna annimmt, sondern alle diese Dinge gehören genetisch zusammen; es sind verschiedene Wuchsformen eines und desselben pleomorphen Actinomycespilzes, wie unsere zahlreichen (methodisch ange-stellten) Untersuchungen der Culturen und die Resultate der Thierimpfungen ergeben haben. Selbstverständlich brauchen nun aber nicht alle diese Formen immer gleichzeitig in jeder Actinomyces-Vegetation oder auch in jedem einzelnen Fall von Actinomykose vorhanden zu sein, wenngleich sich alle oder die meisten der genannten Formen oft genug neben einander in demselben Fall von menschlicher Actinomykose vorfinden. Was

aber besonders hier hervorzuheben ist und gegen die Aufstellung einer Artverschiedenheit auf die angegebenen morphologischen Differenzen hin spricht, ist die Thatsache, dass wir in den mit denselben Reinculturen künstlich erzeugten Tumoren ebenfalls mannichfache Wechsel in der feineren Struktur der Pilzvegetationen nachzuweisen vermochten, wie wir sie von der menschlichen Strahlenpilzkrankheit her kennen. Es fanden sich u. a. bei dieser experimentell erzeugten Actinomykose theils bei verschiedenen Thieren, theils auch bei demselben Thier Rasen mit Keulen, Rasen ohne Keulen, sowie, was auch beim Menschen zur Beobachtung gelangt ist, Rasen, die an einem Abschnitt des Umfanges nur Keulen, an dem anderen nur lange Fäden ausstrahlten. Es hängen diese Dinge, ausser von anderen Gründen, zum Theil gewiss von dem Alter der Drusen, bezw. von der Krankheitsdauer ab.

Wir kommen schliesslich zu dem letzten von Unna als Grund zur Annahme verschiedener Arten angegebenen Punkt, zur Farbendifferenz. Es giebt in der That verschiedenfarbige Actinomyceskörner bei menschlicher Actinomykose. Wir selbst haben ausser gelblichen und hyalinen, ganz farblosen Körnchen, die uns am häufigsten begegnet sind, auch graue, braune, grünliche Körnchen bei menschlicher Actinomykose gesehen. Diese verschiedenfarbigen Pilzkörnchen fanden sich aber nicht nur in dem einen oder dem anderen Falle vor, sondern es wurden auch verschiedenfarbige Körnchen gleichzeitig neben einander in demselben Falle angetroffen. — In Bezug auf die Pigmentbildung in den Culturen und in den experimentell erzeugten Tumoren hat Wolff bei seiner Demonstration von Actinomykose-Präparaten in der Berl. med. Gesellschaft (a. a. O.) Angaben gemacht, die hier nachzusehen sind. Bei den früheren Culturen war die Farbstoff-Production eine sehr mässige gewesen. Die Culturen erschienen Anfangs hyalin, später grau, opak; bei älteren Culturen war eine schwach gelbliche Färbung sichtbar. — In den weiter fortgesetzten Culturen, die Wolff in der Berl. med. Gesellschaft demonstriert hat und die im Uebrigen mikroskopisch Reinculturen der stets beobachteten Art waren, ist alsdann auch eine sehr deutliche Production von gelbgrünem Farbstoff zu Stande ge-

kommen, wie solcher auch bei menschlicher Actinomykose vorkommt.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei den künstlich erzeugten Tumoren. Auch hier war bei den Geschwülsten der frühzeitiger, nach Ablauf von 4—7 Wochen, getödteten Thiere die Pigmentbildung lange nicht so stark, als bei dem Lebertumor des erst 1½ Jahre nach der Impfung gestorbenen und in der Berl. med. Gesellschaft von Wolff demonstrirten Thieres. Hier zeigten die hirsekorngrossen Körnchen in dem talgartigen Inhalt des Tumors eine exquisit schwefelgelbe Färbung, die wegen ihrer Identität mit Körnchen in actinomykotischen Heerden beim Menschen sofort zur richtigen Diagnose führten.

Es kommen also in der That Schwankungen in der Pigmentbildung beim Actinomyces vor, sowohl bei menschlicher Actinomykose als bei Reinculturen, sowie bei Tumoren, die mit diesen Reinculturen erzeugt worden sind.

Aehnliche, zum Theil noch intensivere Farbstoffschwankungen sind aber bekanntlich auch bei anderen Organismen, z. B. *Micrococcus prodigiosus*, *Bacillus pyocyaneus*, *Bacillus cyanogenus* beobachtet worden. In diesen Fällen lässt sich aber mit Bestimmtheit nachweisen, dass dieselbe ursprüngliche Species bei Veränderung der Lebensbedingungen, je nach Nährboden, Alter, Temperatur, Luftzutritt, Reaction, Einwirkung von Antiseptica, verschiedene Farbstoffe zu bilden im Stande ist. So liegt die Sache aller Wahrscheinlichkeit nach auch beim Actinomyces. Die verschiedene Farbstoffproduction des Actinomyces ist erst als die Folge veränderter Lebensbedingungen anzusehen, wie solche auch unter natürlichen Verhältnissen, bei dem chronischen Verlauf der Erkrankung gewiss vorkommen müssen. Eine Berechtigung, aus den verschiedenfarbigen Actinomyceskörnern auf verschiedenartige, durch diese bedingte Krankheiten zu schliessen, wie Unna dies thut, liegt demnach nicht vor.

Schliesslich hält Kruse (a. a. O. S. 51) auf Grund der culturellen Eigenschaften die Trennung des Actinomyces in 2 verschiedene Species für geboten. Die eine Species ist nach Kruse die von Boström cultivirte, die andere die von uns durch die Cultur isolirte.



Die Unterscheidung differenter Arten des *Actinomyces* durch die Cultur würde principiell gewiss annehmbarer sein, als auf die bisher angegebenen unsicheren Merkmale hin. Man würde sogar bei Berücksichtigung des culturellen Verhaltens zu der Annahme einer noch grösseren Anzahl von Species gelangen, als Kruse beschreibt, da die Culturen der verschiedenen anderen Autoren, die sich mit *Actinomyces* beschäftigt haben, hierzu genügend Anlass geben könnten. Allein gegenüber allen diesen Angaben von den verschiedensten Seiten über gelungene Culturversuche müssen wir noch einmal, in Uebereinstimmung mit Fraenkel, den Zweifel an ihrer Zuverlässigkeit wegen des Mangels beweisender Thierversuche hervorheben. Es ist bisher, wie bereits bemerkt, nur mit den von uns cultivirten *Actinomyces*spilzen gelungen, diesen entscheidenden Punkt zu erledigen. Wir können deshalb auch die Annahme verschiedener Species des die Actinomykose erzeugenden Krankheitserregers auf Grund des culturellen Verhaltens bis auf Weiteres nicht acceptiren.

Die Namengebung für den von uns gemeinschaftlich cultivirten *Actinomyces* nach dem einen oder anderen von uns oder nach uns beiden als besondere und noch dazu nicht gewöhnliche Species halten wir für um so weniger zutreffend als auch, was Kruse zu vermuthen scheint, klinische Differenzen der beiden Fälle, die den Ausgangspunkt für unsere Culturen geben, in keiner Weise vorhanden waren, gegenüber den zahlreichen anderen von uns beobachteten Fällen menschliche Actinomykose.

„Ueber etwaige klinische Differenzen dieser Form von Actinomykose berichten die Autoren nichts“ sagt Kruse a. a. O. S. 57. Das geschah deshalb nicht, weil es sich sowohl in dem ersten Falle von geschlossener retromaxillärer actinomykotischer Geschwulst, als in dem zweiten Falle von offener Lungen- und Brustdrüsenactinomykose um „Schulfälle“ handelte, von denen der erste bereits vor der Eröffnung, d. h. vor dem mikroskopischen Nachweis von keulentragenden Drüsen aus der Anamnese und den klinischen Symptomen mit Sicherheit diagnosticirt worden war.

Wenn wir somit aus den angeführten Gründen die Actinomykose bis auf Weiteres als eine einheitliche und eigen-

artige Krankheit ansprechen und uns gegenüber der Multiplicität der Krankheitserreger ablehnend verhalten müssen, so wird damit die Aehnlichkeit oder auch Verwandtschaft der Actinomycose mit anderen Pilzkrankheiten, z. B. dem Madurafuss, nicht in Abrede gestellt.

## XXIV.

### Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im menschlichen und thierischen Organismus.

(Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Zürich.

Director: Prof. Dr. Eichhorst.)

Von Dr. A. Hofmann,

I. Assistenzarzt.

(Hierzu Taf. X.)

Obwohl es kaum einen Praktiker geben dürfte, der die Erfolge der Eisentherapie bei anämischen und chlorotischen Zuständen ernstlich leugnete und auf ihre Anwendung Verzicht leisten möchte, waren die Versuche, eine exacte, experimentelle Beweisführung von der wirklich statthabenden Resorption des gereichten Eisens zu liefern, lange Zeit von wenig befriedigenden Resultaten begleitet. Die Verfahren, deren man sich zur Lösung dieser Frage bediente, waren im Wesentlichen zweierlei Art: Die Einen verglichen die Menge des zugeführten Metalles mit derjenigen des vom Organismus wieder abgegebenen oder prüften den Eisengehalt der Organe selbst mittelst quantitativer Bestimmung oder mikrochemischen Verfahrens nach Darreichung von Fe-Präparaten. Dieser mehr indirecten Methode, die von den Meisten angewandt und in den verschiedensten Variationen ausgeführt wurde, steht diejenige gegenüber, mittelst welcher man den Vorgang der Resorption selbst auf mikrochemischem Wege zu beobachten versuchte.

Um in Kürze ein Bild von dem Entwicklungsgange dieser vielumstrittenen Frage zu geben, seien die wesentlichsten Re-