

[Aus dem Laboratorium der 3. med. Universitätsklinik
(Vorstand: Prof. Chvostek)
und der k. k. Universitätsohrenklinik Wien.
(Vorstand: Hofrat Prof. Urbantschitsch.)]

Nachweis des Bacteriums der Pseudotuberkulose der Nagetiere in einem Fall von Otitis media chronica suppurativa.

Von

Dr. Oskar Weltmann und Dr. Rudolf Fischer.

Pfeiffer hat als erster den in die Gruppe der hämorrhagischen Septikämie gehörigen *Bacillus Pseudotuberculosis rodentium*, den er als Ursache einer Laboratoriumstierseuche feststellen konnte, eingehend beschrieben. Bei einer im Grazer Institut für experimentelle Pathologie aufgetretenen Masseninfektion von Laboratoriumstieren konnte Byloff später ein mit dem Pfeifferschen Stamme in den wesentlichen Eigenschaften übereinstimmendes Bacterium züchten. Das Bacterium „*Pseudotuberculosis rodentium*“ trägt seinen Namen auf Grund der pathologisch-anatomischen Veränderungen, die es bei geeignetem Infektionsmodus an Nagetieren hervorzurufen imstande ist, und die makroskopisch mit dem Bilde der Meerschweinchentuberkulose eine weitgehende Ähnlichkeit zeigen. Seinem morphologischen Verhalten, durch das dieser Stamm dem Erreger der Pest nahesteht, hat er auch den Namen „Pseudopest“ zu verdanken.

Aus der Reihe der Publikationen, die in den letzten Jahren über Infektionen beim Menschen mit Bakterien aus der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie vorliegen, greifen wir diejenigen Arbeiten heraus, die sich mit der sogenannten Pseudotuberkulose befassen, und zwar weil der von uns gefundene Stamm in diese Gruppe einzureihen ist. In

erster Linie wäre hier der Arbeiten von Albrecht, Lorey und Saisawa zu gedenken, in denen in einwandfreier Weise eine menschliche Infektion mit dem von Pfeiffer genau studierten *Bacillus* nachgewiesen wurde. Die anderen als Pseudotuberkulose beim Menschen bekannt gewordenen Fälle sind einerseits nur zum Teil bakteriologisch genau analysiert, andererseits zeigen sie im biologischen und morphologischen Verhalten der nachgewiesenen Stämme so wesentliche Differenzen von dem Pfeifferschen Stamme, daß eine Identifizierung mit demselben nicht angängig, und auch die Zugehörigkeit in diese Gruppe zumindest zweifelhaft ist. Die Orientierung in der einschlägigen Literatur wird dadurch erschwert, daß die mit der angewendeten Nomenklatur verbundenen Begriffe außerordentlich variieren. Während man z. B. in manchen Lehrbüchern¹ als Pseudotuberkulose säurefeste Stäbchen bezeichnet findet, die aber bezüglich der Tier- oder Menschenpathogenität sich als different von der Kochschen Tuberkulose erweisen, also die Bezeichnung Pseudotuberkulose offenbar aus der morphologischen Ähnlichkeit abgeleitet wird, gebrauchen die meisten Autoren die Bezeichnung Pseudotuberkulose mit Bezugnahme auf gewisse pathologisch-anatomische Veränderungen, speziell im Tierversuch, Veränderungen, denen eine gewisse Ähnlichkeit mit der Knötchenbildung der echten Tuberkulose nicht abzusprechen ist. Erst seit der Pfeifferschen Monographie beginnen sich die Begriffe etwas zu konsolidieren, so daß die letzten Arbeiten (Albrecht, Lorey, Saisawa u. a. m.) über Pseudotuberkulose sich auf das zur Gruppe der hämorrhagischen Septikämie gehörige *Bacterium Pseudotuberculosis rodentium* Pfeiffer beziehen. Wie bereits erwähnt, hat jedoch das *Bacterium Pseudotuberculosis* abgesehen von der rein äußerlichen Ähnlichkeit der pathologisch-anatomischen Veränderungen, die es hervorruft, keinerlei Beziehung zur echten Tuberkulose, steht vielmehr biologisch und morphologisch der echten Pest sehr nahe.

Wenn wir unseren Standpunkt in der Frage der Zugehörigkeit eines *Bacteriums* in die Gruppe der Pseudotuberkulose der Nagetiere präzisieren wollen, so stellen wir als Postulate folgende Bedingungen auf:

1. Morphologische und kulturelle Übereinstimmung in den wesentlichen Punkten mit dem von Pfeiffer beschriebenen Typus.
2. Pathogenität für Nagetiere und tuberkuloseähnliche Knötchenbildung in den Organen beim Tierversuch.

Eine Zusammenstellung der als Pseudotuberkulose beim Menschen bezeichneten Fälle finden wir bei Saisawa; das wesentliche, gemeinsame Moment der meisten daselbst angeführten Fälle stellt ein annähernd

¹ Schmaus, *Lehrbuch d. path. Anatomie*.

gleicher pathologisch-anatomischer Befund im Tierversuch dar, die tuberkel-ähnliche Knötchenbildung, während das biologische und tinktorielle Verhalten der gefundenen Erreger in wichtigen Punkten von dem von Pfeiffer beschriebenen Typus abweicht. Manfredi, Henle und Wrede z. B. beschreiben ein grampositives Bacterium, Legrain einen gelatineverflüssigenden Stamm, beides Eigenschaften, die der Pseudotuberculosis rodentium Pf. abgehen. Morphologisch und biologisch identisch mit dem Pfeifferschen Stamm sind die von Albrecht, Lorey und Saisawa gefundenen Erreger.

Albrecht gelang die Züchtung seines Stammes aus einem Darmstück, das die Veränderungen einer Enteritis follicularis suppurativa zeigte, aus den Darmfollikeln und den eitrig eingeschmolzenen Lymphdrüsen. Der Fall war unter der Diagnose Appendicitis zur Operation gelangt und ging in Heilung aus.

Lorey berichtet über einen Fall, der unter dem klinischen Bilde eines Typhus abdominalis verlief, und bei dem er aus dem Blute intra vitam und aus einem Leberabszeß post mortem das Bacterium züchten konnte.

Saisawa beschreibt einen Fall, der nach tonsillaren Initialsymptomen den Verlauf einer letal endigenden Sepsis zeigte, und bei dem intravital und postmortal die Züchtung des Pfeifferschen Bacillus aus dem Blute gelang.

Im folgenden soll über einen Fall berichtet werden, bei dem ein dem Pfeifferschen Stamme jedenfalls sehr nahestehendes Bacterium aus der Gruppe der hämorrhagischen Septikämie gezüchtet werden konnte. Es handelt sich um eine 19jährige Patientin, die wegen einer chronischen Mittelohreiterung zur Behandlung kam. Anamnestisch war nur zu erheben, daß die Erkrankung im Anschlusse an eine fieberhafte Affektion aufgetreten war, die von der Patientin als Scharlach bezeichnet wurde und vor etwa 10 Jahren überstanden worden war.¹

Aus dem im Mittelohr dieser Patientin angesammelten Eiter konnte wiederholt, und zwar immer absolut rein ein Bacterium gezüchtet werden, das, wenn auch anscheinend nicht identisch mit dem Bacterium Pfeiffer, doch diesem als äußerst nahestehend bezeichnet werden muß. Nach dem kulturellen und morphologischen Verhalten war das von uns gefundene Bacterium mit Sicherheit in die Gruppe der hämorrhagischen Septikämie einzureihen. Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß wir in 4 bis 14tägigen Intervallen, im ganzen viermal, jedesmal absolut rein, denselben Stamm

¹ Bezüglich näherer Details des klinischen Verlaufes verweisen wir auf die ausführlichere Publikation R. Fischers dieses Falles in der *Monatsschrift f. Ohrenheilkunde u. Laryngo-Rhinologie*.

züchten konnten, sind wir geneigt, das von uns gefundene Bacterium als ätiologischen Faktor für die Otitis media supp. chron. zu bezeichnen.

Das Bacterium weist eine ausgesprochene Polymorphie auf, die von dem Alter der Kultur und der Art des Nährbodens abhängig ist.

Die aus der 24stündigen Agarkultur untersuchten Bakterien sind größtenteils plumpe, an den Enden abgerundete Kurzstäbchen, die keine weitere Differenzierung ihres Protoplasmas erkennen lassen. Daneben finden sich in geringerer Anzahl längere Stäbchen, die teils schlank, ein wenig gekrümmt und homogen sind, teils plump mit stärker differenzierten Enden, ganz spärlich sehr plumpe, blaß tingierte große Stäbchen (etwa 5 bis 6 mal so groß als die kokkenförmigen) mit deutlichen Polkörperchen.

Die 60stündigen Agarkulturen weisen im Abstrich nur spärliche kokkenförmige stark tingierte Bazillen auf, der Hauptsache nach sind die großen plumpen, blassen, an den Enden stärker tingierten Formen zu finden. Daneben sehen wir noch außerordentlich plumpe, stark tingierte, mit keulenförmigen Auftreibungen versehene Individuen, die häufig eine leichte Krümmung und vielfach eine Parallellagerung erkennen lassen. Endlich schlanke, lange Fäden, die manchmal zu kurzen Ketten vereinigt sind.

In der frischen Bouillonkultur sind fast ausschließlich die plumpen homogenen stark tingierten Kurzstäbchen zu finden. In der alten Gelatinekultur ist eine ungeheure Formenmannigfaltigkeit der Bakterien zu beobachten. Kurze Kokkenformen, daneben plumpe Stäbchen mit hellerer Mitte und stärker gefärbten Enden. Lange gekrümmte Stäbchen, zum Teil blaß und mit einer zarten Kapsel, zum Teil lebhaft tingiert mit Differenzierung des Protoplasmas bis zur ausgesprochenen Siegelringform. Deutliche Kettenbildung speziell der Stäbchenformen.

Die Bakterien entfärben sich nach Gram und sind mit den gebräuchlichen Anilinfarben gut darstellbar. Die Polkörperchen sind nach Alkoholfixation besonders gut mit Methylenblau zur Anschauung zu bringen. Am besten erhielten wir sie jedoch in einem Präparat, das mit Karbolfuchsin in der Hitze gefärbt und mit verdünnter Essigsäure nachbehandelt wurde. Das Bacterium erweist sich als nicht säurefest und erscheint bei der Ziehl-Neelsenfärbung blau. Aus den 24stündigen Kulturen konnten mit Hilfe der üblichen Kapselmethode und des Tuschverfahrens bisweilen, aber nicht immer, schmale Kapseln nachgewiesen werden. Bei der Neisserschen Doppelfärbung wurden keine Babes-Ernstschen Körperchen gefunden. Das Bacterium zeigt keine Eigenbewegung, nur — speziell in jungen Kulturen — ziemlich lebhaftes Molekularbewegung. Weder im Ultramikroskop noch mit Hilfe des Tuschverfahrens noch nach der Zettnowschen Methode waren Geißeln nachweisbar.

Das Bacterium wächst am besten bei 37°, jedoch auch, wenngleich entsprechend langsamer, im Eisschrank und bei Zimmertemperatur. Bei unseren wiederholten Züchtungen vom Patienten erhielten wir in den ersten Kulturen ein verschieden schnelles Wachstum und konnten die Beobachtung machen, daß die schneller gewachsenen Stämme sich als minder virulent erwiesen, während wir mit den langsam gewachsenen Stämmen besonders foudroyant verlaufende Tierinfektionen erzeugen konnten.

Nach erfolgter Umzüchtung zeigte unser Stamm folgendes Verhalten:

Agarplatte: Nach 24 Stunden Bruttemperatur durchscheinende, gelbliche, tropfenartige Kolonien, die leicht fluoreszieren. Bei schwacher Vergrößerung in der Mitte rehbraun, am Rand heller, gekörnt, mit eben erkennbarer streifenförmiger Struktur. Die Streifen zum Teil wellenförmig, gegen den Rand zu senkrecht ausstrahlend. Der Rand wellig gekerbt, feinst gezähnt. Die tiefliegenden Kolonien der Schüttelkultur zeigen linsenförmige Gestalt. Die älteren Agarkulturen zeigen eine schleimige Beschaffenheit und Kristallbildung, dem Striche folgend, im Nährboden. Das Wachstum erfolgt in deutlich sichtbarer Appositionszone.

Agarstich: An der Oberfläche reichliches Wachstum, längs des Stichkanales zarter Schleier.

Schiefagar: Sehr üppiges Wachstum, schleimiger als auf der Platte, die Kulturen in den unteren Partien ins Kondenswasser abrutschend.

Gelatineplatte: Die Kolonien schleimig erhaben, die Oberfläche erscheint bei Lupenvergrößerung ungleichmäßig höckerig. Bei auffallendem Lichte gelblich, bei durchfallendem Lichte bläulich, polygonal begrenzt. Bei schwacher Vergrößerung zeigen die einzelnen Kolonien ein gelbes Zentrum und hellgrauen Rand. Dieser ist wellenförmig strukturiert und erinnert an die kartographische Darstellung eines Gebirgszuges, ein Verhalten, das sich auch bei anderen Autoren erwähnt findet. Bei älteren Kulturen (ungefähr vom 3. oder 4. Tage an) ist ein zarter bläulicher Schleier um die Kolonie im Nährboden sichtbar, keine Verflüssigung.

Gelatineschüttelkultur: Rundliche oder längsovale gelbliche Kolonien, deutlich granuliert. Der Rand gezähnt, kein Verflüssigungswall.

Gelatinestich: An der Oberfläche üppiges, längs des Stichkanales zarteres Wachstum. Kein Verflüssigungstrichter.

Bouillon: Nach 24 Stunden diffuse Trübung, ganz geringer flockiger Bodensatz. Nach mehreren Tagen stärkerer Bodensatz, Kahlhaut.

Peptonwasser: Diffus getrübt, flockiger Bodensatz.

Indolreaktion: Negativ. Auf Zusatz von Natriumnitrit und konzentrierter Schwefelsäure zur Peptonwasserkultur deutliche Rotfärbung, die jedoch nicht in Amylalkohol übergeht.

Milch: Keine Gerinnung.

Lackmusmolke: Nach 24 Stunden rot, 48 Stunden violett, später bläulich.

Traubenzucker: Keine Gasbildung.

Löfflerscher Serumagar: Üppiges Wachstum, keine Verflüssigung.

Drigalski: Blau.

Mannit: Rot.

Neutralrotagar: Schüttelkultur. An der Oberfläche reichliches Wachstum unter Aufhellung des Nährbodens.

Blutagarplatten: Auf Hammel- und Menschenblutplatten keine Hämolyse.

Kartoffel: Kein deutliches Wachstum.

Resümee: Fassen wir also die morphologischen und kulturellen Eigenschaften unseres Stammes zusammen, so finden wir eine weitgehende Übereinstimmung mit denen des Pfeifferstammes. Eine Abweichung zeigte unser Stamm in dem Wachstum auf Bouillon, im Verhalten zur Lackmusmolke und bezüglich der Kapselbildung.

Tierpathogenität: Wie bereits hervorgehoben, zeigte unser Stamm zu verschiedenen Zeiten auffällige Unterschiede in der Virulenz, und diese ist, wie auch von anderen Autoren hervorgehoben wird, sehr wenig konstant und geht nach 2 bis 3 wöchentlicher Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden zum großen Teil verloren. Eine Normierung der letalen Dosis ist eben wegen dieser Inkonstanz schwer möglich. Als Versuchstiere verwendeten wir weiße Mäuse, weiße Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen.

Weißer Maus: 18. III. Subkutan $\frac{1}{2}$ Öse 24 stündiger Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung. Am 28. III. getötet. Sektionsbefund: Etwa zweihellerstückgroßer Abszeß an der Einstichstelle mit fadenziehendem Eiter erfüllt. Organe ohne besondere Veränderungen; aus dem Eiter konnte das Bacterium in Reinkultur gezüchtet werden, während die von der Milz und dem Herzblut beschickten Platten steril blieben.

Weißer Maus: 18. III. $\frac{1}{2}$ Öse 24 stündiger Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal. Nach 36 Stunden eingegangen. Kleine punktförmige, rötliche Herde in der Lunge. Organe stark hyperämisch, spärlich leicht getrübte schleimige Flüssigkeit in der Bauchhöhle, aus der die Züchtung des Bacteriums in Reinkultur gelingt.

Weißer Ratte I: 16. III. 1 Öse 24 stündiger Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal. Nach 12 Stunden eingegangen. In

der Bauchhöhle etwas freie Flüssigkeit, die Organe hyperämisch, die Därme schwappend, Serosa stark injiziert, die Follikel des Darmes ebenso wie die Mesenterialdrüsen geschwollen und hämorrhagisch. In der linken Niere ein hanfkorngroßes graues Knötchen. Aus dem Ascites, dem Herzblut und der Milz wird in Reinkultur das Bacterium gezüchtet.

Weißer Ratte II: 1 Öse 24 stündiger Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal. Nach 30 Stunden eingegangen. In der Bauchhöhle reichlich trübes Exsudat. Die Lunge blaß, Herz kontrahiert, keine freie Flüssigkeit im Pleuraraume. Leber verfettet, Zentren der Acini stark injiziert, Milz nicht auffallend vergrößert, Serosa des Darmes stellenweise stark hyperämisch. Der Darm mit gallig gefärbtem, breiig-flüssigem Inhalt erfüllt. Ödem des Gesichtes intra vitam. Aus dem Ascites und dem Herzblut sowie aus der Milz wird das Bacterium in Reinkultur erhalten.

Weißer Ratte III: 26. III. 1 Öse 24 stündiger Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal. Nach 12 Stunden eingegangen. Ziemlich reichlich trübes Exsudat in der Bauchhöhle, die Serosa des Darmes stark injiziert, die Därme schwappend, Darmfollikel leicht geschwellt. In der Leber stechnadelkopfgroße, weißliche zarte knötchenförmige Auflagerungen, die Zentren der Leberläppchen stärker injiziert. Gesichtsoedem intra vitam. Aus Milz und Herzblut typische Reinkultur des Erregers.

Weißer Ratte IV: 0.1 ^{cem} 24 stündiger Bouillonkultur intraperitoneal. Nach etwa 8 bis 12 Stunden (in der Nacht) eingegangen. Der ganze Dünndarm schwappend mit stark gallig gefärbtem, wässrigem Inhalt. Das Mesenterium stark injiziert, die Mesenterialdrüsen vergrößert. Aus dem Blute Züchtung des Erregers in Reinkultur.

Weißer Ratte V: 23. III. 4 Ösen 24 stündiger Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung mittels Nelatonkatheters in den Magen eingeführt. Am 1. IV. eingegangen. Baucheingeweide durch eine fibrinös-sulzige Masse zu einem Klumpen zusammengeballt. Fibrinöser Beschlag des inneren Perikardblattes. (Cor villosum.) Sulziges Exsudat auf der Pleura und auf dem äußeren Perikardblatte. Der Magen mit der Leber verlötet, die Magenwand stark verdickt, das Duodenum in sulzig-fibrinöses Gewebe eingebettet und ebenfalls mit der Leber der ganzen Ausdehnung nach verwachsen. Da das Tier über Nacht in Verwesung übergegangen war, wurde von einer bakteriologischen Untersuchung abgesehen.

Weißer Ratte VI: 1. IV. 1 Öse 24 stündiger Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung subkutan. An der Impfstelle entwickelt sich ein über hellergroßes weiches Infiltrat, das in ein Geschwür übergeht. Dieses zeigt hämorrhagische Ränder und einen speckig belegten Grund und reicht bis in die Bauchdeckenmuskulatur. Am 16. IV. getötet. Die inneren Organe weisen keine besonderen Veränderungen auf. Milz etwas vergrößert. Darmfollikel bedeutend geschwellt, stark prominent, die Mesenterialdrüsen vergrößert und weich. Ausstrich aus Herzblut und Milz ergibt Reinkultur des Erregers.

Weißer Ratte VII: 18. III. 1 Öse 24 stündiger Agarkultur in physiologischer Kochsalzlösung subkutan. Nach geringen Krankheitserscheinungen (geringe Freßlust, struppiges Aussehen) überlebt das Tier.

Meerschweinchen 1: 10. III. 2^{cem} 48 stündiger Bouillon subkutan. Nach 4 Tagen moribund durch Nackenschlag getötet. Infiltrat von eitriger Beschaffenheit an der Einstichstelle. Keine freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Leber vergrößert und von zahlreichen etwa hirsekorngroßen grau-weißlichen unregelmäßig begrenzten Knötchen durchsetzt. Die Milz vergrößert, keine Knötchen. Die Lungen weisen an der Oberfläche zahlreiche Knötchen bis zu Hanfkorngröße auf, die grau-weißlich gefärbt, rund oder polygonal sind und über die Oberfläche prominieren. Gravidar Uterus mit 4 Föten. Aus der Milz, dem Herzblut und der Plazenta wird der Bacillus in Reinkultur gezüchtet.

Meerschweinchen 2 und 3: Am 31. III. je 2^{cem} 48 stündiger Bouillonkultur intraperitoneal, innerhalb 18 Stunden eingegangen. Bei beiden Tieren in analoger Weise folgender Obduktionsbefund: 3 bis 5^{cem} leicht hämorrhagischen trüben Exsudates von schleimig-fadenziehender Beschaffenheit in der Bauchhöhle. Leber, Milz und Darmserosa mit einem fibrinösen Belag bedeckt. In Leber und Milz spärlich feine graue Knötchen, die Nieren trüb geschwollen, frei von Knötchen, die Nebennieren auf das Doppelte des normalen Volumens vergrößert, tief dunkelrot. Die Serosa des Darmes stark injiziert, der Darminhalt breiig, flüssig, stark gallig gefärbt, die Darmfollikel vergrößert, vielfach stark injiziert. Die Lungen durchsetzt von stecknadelkopfgroßen grauen und grauroten über die Oberfläche prominenten Knötchen. Aus dem Herzblut und dem Ascites wird der Bacillus in Reinkultur erhalten.

Kaninchen 1: 1. IV. 2^{cem} 24 stündiger Bouillonkultur intraperitoneal. Die ersten Tage macht das Tier einen schwerkranken Eindruck (starke Abmagerung, keine Freßlust, Haarausfall), erholt sich dann und überlebt.

Kaninchen 2: 16. III. 2^{cem} 24 stündiger Bouillonkultur intraperitoneal. Das Tier magert stark ab, am 16. IV. durch Nackenschlag getötet. Das Tier ist fast zum Skelett abgemagert. Subkutanen Fettgewebe und das Mesenterialfett fast vollständig geschwunden. Leber und Milz verkleinert. Alle Organe anämisch, Nieren fettig degeneriert, sonst keine Veränderungen.

Kaninchen 3: 1. IV. 1^{cem} 40 stündiger Bouillonkultur intravenös, In der Lunge zahlreiche kaum stecknadelkopfgroße hämorrhagische Herde, Milz etwas vergrößert. Enteritis. Im Dünndarm eine etwa kleinbohnengroße scharf umschriebene hämorrhagische Stelle. Beim Aufschneiden des Dünndarmes wird die starke Schwellung der Follikel und einzelne Hämorrhagien sichtbar. Aus dem Herzblut und der Milz wird das Bacterium in Reinkultur gezüchtet.

Fassen wir die tierpathogenen Eigenschaften unseres Stammes zusammen, so können wir folgendes Verhalten konstatieren:

Das Bacterium erwies sich für Mäuse bei intraperitonealer Applikation als hochpathogen. Bei subkutaner Injektion entwickelt sich an der Impfstelle ein eitriges Infiltrat. Bei der Ratte wirkt die intraperitoneale Injektion tödlich, während sich bei subkutaner Injektion nur Veränderungen an der Impfstelle im Sinne einer Phlegmone entwickeln. Das Tier wird dabei zum Bazillenträger. Die Veränderungen bei den intraperitoneal

infierten Ratten bestehen in Schwellung der Darmfollikel und einer — allerdings nie sehr ausgesprochenen — Vergrößerung der Mesenterialdrüsen. Zeitweise ausgesprochene Hyperämie der Darmfollikel. Knötchen waren makroskopisch und mikroskopisch nicht nachweisbar. Auch der stomachale Infektionsmodus führt, wenn auch in etwas längerer Zeit, zur tödlichen Erkrankung. Dabei finden sich Veränderungen im Sinne einer fibrinösen Entzündung aller serösen Häute. Das Exsudat trägt sulzigen Charakter, die Darmschlingen sind zu einem Konvolut verklebt und mit Leber und Milz verwachsen. Die Magen- und Darmschleimhaut sind mächtig verdickt. Für Meerschweinchen ist unser Stamm bei subkutaner und intraperitonealer Infektion hochpathogen, und zwar zeigen sich hier jene Veränderungen am ausgesprochensten, deren Ähnlichkeit mit der echten Tuberkulose die Bezeichnung Pseudotuberkulose ihre Entstehung zu verdanken hat. Wir fanden in der Leber, der Milz und den Lungen reichlich miliare Knötchen, bei intraperitonealer Injektion eine fibrinös eitrige Peritonitis. Die Follikelschwellung im Darm und die Vergrößerung der Mesenterialdrüsen tritt beim Meerschweinchen weniger deutlich hervor. Das Exsudat in der Bauchhöhle und das Infiltrat an der Injektionsstelle zeigt ausgesprochen schleimige Beschaffenheit. Besonders auffallend war auch das Verhalten der Nebennieren, die, stark geschwollen, jene düster rote Färbung aufwiesen, die wir sonst nur als konstanten Befund bei der Diphtherieintoxikation finden. Für Kaninchen erwies sich unser Stamm ebenfalls pathogen, allerdings konnten wir nur in einem Falle einen foudroyanten Verlauf der Infektion beobachten. Dabei fanden wir außer hämorrhagischen miliaren Herden in der Lunge Blutungen im Darme auf Grund eines embolischen Verschlusses eines Astes der Vena meseraica. In einem anderen Falle trat als Ausdruck der Infektion nur eine rasch progrediente Kachexie ein, ohne daß wir für diese irgend ein pathologisch-anatomisches Substrat aufdecken konnten.

Histologische Befunde.

Entsprechend dem makroskopischen Befunde fanden wir die ausgesprochensten histologischen Veränderungen in den Organen der Meerschweinchen. Wir beschränken uns im folgenden darauf, nur das Charakteristische anzuführen.

Lunge: Die Lunge zeigt das Bild leichter Blähung. Stark verdünnte Alveolarsepten, vielfach geplatzt, mehrere Alveolen konfluierend. Verstreut im Lungengewebe Infiltrate, in welchen man teils zusammengefallene Alveolarpartien, teils solche mit ödematöser Durchtränkung erkennen kann. Spärliche knötchenförmige Infiltrate meist perivaskular gelegen, anscheinend ausschließlich aus lymphozytären Elementen bestehend. Keine Riesenzellen.

[illegible]

Versuch 2.

	1:50	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	Kontrolle
Eigener Stamm . .	+	+	+	+	+	±	—	—
Hog-Cholera . . .	—	—	—	—	—	—	—	—
Kanarienvogelseuche	—	—	—	—	—	—	—	—

Wie wir aus der Tabelle ersehen, ist der Ausfall der Agglutination bei den Stämmen Albrecht und Pfeiffer nicht verwertbar, da die Stämme eine spontane Ausflockung zeigten, die sich auch durch wiederholte Umzüchtung und Kultivierung auf flüssigen Nährboden nicht beheben ließ und sowohl bei Verwendung einer Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung als auch einer 12 stündigen Bouillonkultur immer wieder auftrat. Entsprechend der Angabe Albrechts und Saisawas, daß ihre Stämme von spezifischem Pestserum wenigstens in niederen Verdünnungen agglutiniert werden, haben auch wir unseren Stamm mit einem von den Dresdner Serumwerken stammenden Pestserum (Titer 1:4000) zu agglutinieren versucht. Das Resultat war negativ.

Wir waren bemüht, die Frage der Identität unseres Stammes mit den uns zur Verfügung stehenden Stämmen von Pfeiffer und Albrecht, sowie mit einem Stamme *Bact. muriseptic.* Winslow mittels Komplementbindung zu lösen. Das Serum des mit unserem Stamme vorbehandelten Kaninchens hemmte den eigenen Stamm bei einer Verwendung von 0.2^{cem} kaum andeutungsweise. Bei den zu vergleichenden Stämmen konnte eine Komplementbindung nicht nachgewiesen werden. Die Komplementbindung wurde in der von Takeshi Matsuda speziell für die Gruppe der hämorrhagischen Septikämie angegebenen Methode ausgeführt.

Morphologisch gleicht unser Stamm der von Saisawa beschriebenen Form, nur daß wir eine ausgesprochene Neigung zur Bildung von Involutionsformen konstatieren und außerdem im Gegensatz zu Saisawa Kapseln nachweisen konnten. Auch bezüglich der Färbbarkeit stimmen wir mit Pfeiffer, Albrecht und Saisawa überein, insofern als auch wir eine Entfärbung nach Gram, keine Säure- und Alkoholfestigkeit und eine meist sehr schöne bipolare Tinktion nachweisen konnten. Im Gegensatz zu Byloff und übereinstimmend mit Saisawa konnten wir nur eine molekulare Beweglichkeit und das Fehlen von Geißeln nachweisen. In bezug auf das kulturelle Verhalten ergab sich gleichfalls eine weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden Saisawas bis auf das Wachstum in Lackmusmolke, die von unserem Stamme zuerst rot, dann violett gefärbt

wurde, während Saisawa sofort eine Bläuung erhält. In der Bouillon wächst unser Stamm diffus mit geringer Neigung, sich als Bodensatz oder als Häutchen anzusammeln. Saisawa gibt eine leichte Trübung und reichlichen Bodensatz an, während die uns zugänglichen Stämme Albrecht und Pfeiffer die Bouillon klar ließen und als reichlicher krümliger Bodensatz wuchsen.

Schwererwiegend als diese wohl innerhalb der Variabilitätszone gelegenen morphologisch-kulturellen Differenzen käme gegen die sonst naheliegende Identität unseres Stammes mit dem *Bacterium pseudotuberculosis rodentium* Pfeiffer der negative Ausfall der serologischen Reaktionen in Betracht.

Die Agglutination ist mit Rücksicht auf die spontane Ausflockung der Stämme Albrecht und Pfeiffer zu dieser Identifizierung nicht geeignet. Auch Byloff hat bei seinen Untersuchungen mit dem eigenen und dem Pfeifferschen Stamm eine spontane Sedimentierung der Bakterienaufschwemmung beobachtet, die das makroskopische Ablesen der Agglutination unmöglich machte. Demgegenüber stehen allerdings die Befunde Saisawas, der trotz der gleichen Schwierigkeit bei Verwendung derselben Stämme makroskopisch eine positive Agglutination festgestellt hat. Der negative Ausfall der Komplementbindung läßt ebenfalls keine zwingenden Schlüsse zu, weil das zur Verfügung stehende Serum auch dem eigenen Stamme gegenüber nur ein sehr geringes Hemmungsvermögen zeigte. Auch Saisawa, der mit verschiedenen aus den Kontrollstämmen hergestellten Seren arbeitete, fand die Komplementbindungsreaktion fast durchwegs schwach und unspezifisch.

Dagegen sprechen die tierpathogenen Eigenschaften unseres Stammes und die beobachteten anatomischen Veränderungen gegen die Berechtigung, unseren Stamm mit dem Pfeifferschen zu identifizieren. Gemeinschaftlich mit diesem sind unserem Stamme seine hohe Pathogenität für Nagetiere und die anatomischen Veränderungen im Sinne einer Knötchenbildung in Leber und Lunge. Abweichend von dem anatomischen Bilde bei Infektion mit dem Pfeifferschen Bacillus zeigten die mit unserem Stamme infizierten Tiere nicht dieselbe starke Beteiligung des Lymphdrüsenapparates an der Erkrankung insofern, als wir nur eine Schwellung der Darmfollikel und der mesenterialen Lymphdrüsen beobachten konnten, die jedoch nie bis zur Verkäsung oder Vereiterung führte. Außerdem haben wir bei unseren Tieren im Gegensatz zu Pfeiffer keine Knötchenbildung in der Milz feststellen können.

Abweichend von den Beobachtungen der anderen Autoren gestaltete sich auch der Infektionsverlauf bei einer Anzahl von Versuchstieren. Die Infektion verlief bei den Ratten bisweilen so foudroyant, daß es nicht

zur Ausbildung von spezifischen pathologisch anatomischen Veränderungen kam, obwohl wir fast regelmäßig aus dem Blute unseren Stamm zurückgewinnen konnten. Beim Meerschweinchen konnten wir auch bei ganz akutem Verlauf der Erkrankung die Aussaat von Knötchen in der Lunge und Leber konstatieren. Wir möchten aber diese erwähnten Abweichungen nicht als gar zu schwerwiegend ansehen, da ja aus zahlreichen Arbeiten, die über die Pseudotuberkulose bei Nagetieren erschienen sind, die große Variabilität der anatomischen und histologischen Veränderungen im Tierexperiment hervorgeht.

Wenn wir also resümieren, so kommen wir zu dem Ergebnis, daß das von uns aus dem Eiter einer Otitis media chronica suppurativa gezüchtete Bacterium auf Grund seiner weitgehenden morphologischen und kulturellen Übereinstimmung mit dem Bacterium pseudotuberculosis rodentium Pfeiffer und mit Hinsicht darauf, daß wir im Tierexperiment die charakteristische Knötchenbildung nicht tuberkulöser Natur und die hochgradige Pathogenität unseres Stammes für Nagetiere nachweisen konnten, in die Gruppe der bazillären Pseudotuberkulose einzureihen ist. Wenn auch die Identität unseres Stammes mit den untereinander identischen Stämmen Pfeiffer, Albrecht, Lorey und Saisawa nicht absolut sicher zu stellen ist, so müssen wir doch eine enge Zugehörigkeit unseres Bacteriums zu den genannten Stämmen annehmen. Die Angehörigen der Gruppe der bazillären Pseudotuberkulose der Nagetiere scheinen, wie aus zahlreichen Arbeiten hervorgeht (Zlatogoroff, Kutscher, Messerschmidt und Keller), außerordentlich weit verbreitet zu sein, wenn auch die Zahl der von diesem Erreger verursachten Erkrankungen des Menschen nach den bisherigen Berichten eine geringe ist. Jedenfalls hat es den Anschein, als würden die menschenpathogenen Stämme dieser Gruppe auf Grund ihrer morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften eine engere Zusammengehörigkeit erkennen lassen, doch wird ein abschließendes Urteil in der Frage der menschenpathogenen Stämme der Pseudotuberkulose erst dann möglich sein, wenn zahlreichere Beobachtungen vorliegen, und wir versprechen uns eine Bereicherung unserer Kenntnis dieses interessanten Bacteriums von einer erhöhten Beachtung, die ihm in der klinischen Bakteriologie zu schenken wäre.

Literatur-Verzeichnis.

- Albrecht, *Wiener klin. Wochenschrift*. 1910. Nr. 2.
Apostolopoulos, Ref. *Centralblatt f. allgem. Pathologie*. 1897. Bd. II.
Bettencourt, *Archivos de medicina*. 1897.
Byloff, Über eine pestähnliche Erkrankung der Meerschweinchen. *Centralblatt f. Bakteriologie*. Bd. XLI u. XLII.
Delbanco, Zieglers *Beiträge*. 1896. Bd. XX.
Du Cajal u. Vaillard, Autoref. im *Centralblatt f. Bakteriologie*. Bd. XXI.
Flügge, *Die Mikroorganismen*. 1896. 3. Aufl.
Galli-Valerio, *Centralblatt f. Bakteriologie*. 1903. Bd. XXXIII.
Grabert, Kolle-Wassermanns *Handbuch d. path. Mikroorganismen*. 1903.
Hayem, *La Semaine méd.* 1891. Nr. 35.
Henle, *Arbeiten a. d. pathologischen Institut Göttingen* 1903.
Kutscher, *Centralblatt f. Bakteriologie*. Bd. XVII.
Legrain, Ref. *Ebenda*. 1892. Bd. XII.
Lorey, *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.* 1898.
Manfredi, *Fortschritte der Medizin*. 1886. Nr. 22.
Messerschmidt u. Keller, *Diese Zeitschrift*. 1914. Bd. LXXVII. Hft. 2.
Pfeiffer, A., *Über die bazilläre Pseudotuberkulose bei Nagetieren*. Leipzig 1889.
Preis, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1894. T. VIII.
Saisawa, Über die Pseudotuberkulose beim Menschen. *Diese Zeitschrift*. 1913. Bd. LXXIII.
Derselbe, Vergleichende Untersuchungen über den Bacillus der Pseudotuberkulose. *Ebenda*.
Takeshi Matsuda, *Ebenda*. Bd. LXVI.
Vincenzi, *Archivio per le Scienze med.* 1889. Vol. XIII.
Woronoff u. Sineff, *Centralblatt f. allgem. Pathologie*. 1897. Bd. VIII.
Wrede, Zieglers *Beiträge*. 1902. Bd. XXXII.
Zlatogoroff, *Centralblatt f. Bakteriologie*. 1903. Bd. XXXIII.