

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik zu Bonn.

Σ

Zur Kenntnis  
der  
Biologie der Cholerabakterien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt

der hohen medicinischen Facultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

am 28. Juni 1888

von

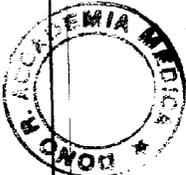
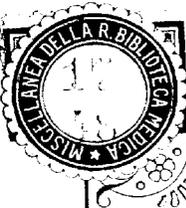
Hubert Nachtsheim

aus

Boppard.

Siegburg,

Druck von Willh. Reekinger  
1888.





5

Meinen lieben Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet.



Mit dem Namen „Cholera“ bezeichnet man eine Reihe von Krankheitsbildern, die, mit zahlreichen gradativen Unterschieden in der Ausbildung der Symptome, in der Form eines Anfalls von raschem fieberlosen Verlauf auftreten, in dem profuse, später ungefärbte Ausleerungen, Erbrechen, Krämpfe, Collapsus, Aufhören der Urinsecretion, Schwinden des Pulses, Turgor, Algor und Cyanose die HAUPTerscheinungen sind. Alles was mit Cholera bezeichnet wird, fällt unter diese Definition. Gleichwohl hat man von jeher streng geschieden zwischen Cholera asiatica und Cholera nostras. Die Veranlassung dazu gaben wohl folgende Momente:

Die Cholera asiatica, stammend aus der Ebene, welche sich um das Stromgebiet des Ganges und Brahmaputra ausbreitet und im Norden vom Himalaya begrenzt wird, war bis zum Jahre 1830 eine auf Asien beschränkte Erkrankung. Während sie bis zum Jahre 1817 in Indien nur sporadisch, zeitweise etwas häufiger, aber nur sehr selten in etwas grösseren, immer bald wieder aufhörenden Epidemien vorgekommen zu sein scheint, nahm dieselbe in diesem Jahre den eigentlichen epidemischen, wandernden Charakter an, befiel bald grosse Striche von Asien und überschritt im Jahre 1830 die Grenzen dieses Landes, um von nun an sich allmählich so zu sagen über alle Länder der Erde in bald grösseren, bald kleineren verheerenden Zügen auszubreiten. Da, wo sie auftritt, greift sie mit ungeheurer Schnelligkeit um sich und hat in kurzer Zeit grosse Strecken befallen; nur selten beschränkt sie sich einmal auf den Ort, wo sie entsteht. Die Symptome erreichen bei ihr meist einen hohen Grad der Entwicklung und werden

erst gegen Ende der Epidemien schwächer. Endlich zeichnet sich die Cholera asiatica noch durch ihre lang anhaltenden Nachkrankheiten aus, mit denen die Befallenen sich oft noch jahrelang hinschleppen müssen.

Die unter dem Namen Cholera nostras begriffenen Prozesse sollen lange vor der asiatischen Cholera zu allen Zeiten bei uns vorgekommen sein, haben aber mit der Cholera asiatica in manchen Fällen eine so grosse, bis zu fast gänzlicher Identität gehende Aehnlichkeit der Symptome, dass die Erscheinungen allein keine hinreichenden Anhaltspunkte geben würden, um sie ganz von derselben zu trennen. Dennoch müssen sie vorläufig noch in soweit auseinander gehalten werden, als die Cholera nostras nur sehr selten einen rein epidemischen wandernden Charakter annimmt, vielmehr meist sporadisch, — daher der Name Cholera sporadica — oft auf einzelne Personen beschränkt auftritt, also kaum eine so eminente Verbreitungsfähigkeit zeigt, (die vielleicht als Contagiosität aufgefasst werden kann), wie sie der Cholera asiatica, der aus Indien eingeschleppten Cholera, fast durchgehends eigen ist.

Ob diese strenge Scheidung in Cholera asiatica und nostras auch späterhin beibehalten wird, oder ob letztere schliesslich nur noch als eine besondere Kategorie der Cholera (asiatica) angesehen wird, muss die Zukunft zeigen; jedenfalls ist das sicher, dass eine grosse Zahl der Momente, welche seiner Zeit die Aerzte bewog, diese Trennung aufzustellen, sich als falsch erwiesen hat, so besonders die Ansicht, die Cholera asiatica werde durch eine eigentümliche von den Kranken oder deren Ausleerungen ausgehende Intoxikation hervorgerufen, während solches für die einheimische Form nicht bekannt, sogar unwahrscheinlich sei, und dieselbe wesentlich durch andere, nicht specifisch ursächliche Momente entstehe. Virchow drückt sich in Bezug auf diese Frage in seinem Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie vom Jahre 1857 sehr vorsichtig aus: „Es ist immerhin sehr beachtenswerth, dass diejenigen Momente, welche wir bis jetzt für die eigentlichen Ursachen der Cholera nostras halten, zum grossen Teil zu-

sammenfallen mit mehreren derer, welche für die Cholera asiatica zu den wichtigsten Hilfsmomenten gehören; es ist auch anzuerkennen, dass die Cholera sporadica sehr häufig ganz den Eindruck einer Intoxicationskrankheit macht; es ist möglich, dass die wahren Ursachen der Cholera nostras noch ganz unvermutete und versteckte sind, und dass wir bis jetzt von ihr auch nur die Hilfsursachen kennen; in diesem Falle könnte sich vielleicht auch in ätiologischer Beziehung noch eine grössere Annäherung an die asiatische Cholera mit der Zeit ergeben.“

Die Trennung in Cholera asiatica und nostras muss, wie auch Virchow in den obigen Worten andeutet, auf der Aetiologie fussen, darf sich aber nicht nach dem Auftreten allein richten. Grade die Aetiologie der Cholera aber ist der Punkt der Cholerafrage, der trotz aller Forschungen am längsten im Dunkeln geschwebt hat und über den auch heute die Akten noch nicht geschlossen sind. Dazu kommt noch, dass man bei den Forschungen über die asiatische Cholera die einheimische fast vollständig vergessen hatte und letzterer seine Aufmerksamkeit erst zuwandte, als für die Cholera asiatica der wichtigste Schritt gethan war.

Im folgenden sei es mir nun gestattet, auf die Aetiologie beider Erkrankungen näher einzugehen und im Anschluss daran unter Vergleich der für jede einzelne der beiden festgestellten Merkmale ein Urtheil zu fällen, in wie weit nach unserem heutigen Standpunkt der Wissenschaft eine Scheidung in Cholera asiatica und Cholera nostras gerechtfertigt ist.

Die ersten Ansichten, die man nach dem Auftreten der Cholera asiatica in Deutschland von dem Wesen dieser Krankheit hatte, bestanden dem damaligen Stand der Wissenschaft entsprechend nur aus phantastischen Vorstellungen, Hypothesen, die sich ins Gebiet unsichtbarer Tiere und Pflanzenwelten oder gar der Sterne verließen. Diese mussten aber bald einer rationelleren Theorie Platz machen: Man warf sich zunächst die Frage vor, wie sich denn eigentlich die Cholera entwickle und verbreite, ob auf dem Wege des Contagiums oder des

Miasmas, ob sich also die Cholera von Individuum auf Individuum fortpflanze, oder ob die Entstehung und Verbreitung der Seuche von einem solchen persönlichen Verkehr unabhängig erschien.

Die Majorität entschied sich, gestützt auf die Thatsache, dass die Cholera bis zum Jahre 1830 in Europa vollständig unbekannt war und sich in genau verfolgbare Weise von Indien aus nach Europa verbreitet hatte, da sie ferner in allen Gegenden, wo sie hauste, unter den verschiedensten Lebensbedingungen der Menschen verschiedenster Art immer dasselbe Krankheitsbild darboten hatte, von Klima und Witterung unabhängig, für eine Ursache, welche in ihrem Wesen sehr unabhängig von äusseren Bedingungen sei und nicht überall in der Welt durch ein Zusammentreffen äusserer Umstände entstanden sein könne, sondern, irgendwo entstanden, einer Verbreitung und Bewegung fähig sei, kurz für eine specifische und der Verbreitung von einem Ort zum andern fähige Ursache, welche sie als Cholera-gift bezeichneten. Jeder, der an Cholera erkrankt sei, müsse also mit diesem specifischen Gifte behaftet sein.

Diesen standen noch bis in die 70er Jahre die sogenannten Miasmateriker entgegen; sie leugneten den specifischen Ursprung der Cholera, sowie ihre Verbreitung auf dem Wege der Uebertragung des specifischen Giftes und suchten ihre Genese in einer sogenannten *Constitutio epidemica*, welche, unter dem vereinten Einfluss gewisser Witterungs- und Bodenverhältnisse entwickelt, überall da das autochtone Entstehen der Cholera bedingt, wo sie sich eben geltend macht. Sie nahmen also einen miasmatischen Ursprung an.

Eine Dritte, keineswegs unbedeutende Fraktion hatte eine Mittelstellung behauptet, indem sie annahm, die Cholera könne sich wohl auf miasmatischem Wege entwickeln, im Verlaufe derselben könne sich aber auch ein *Contagium* bilden, durch welches sie sich weiter fortpflanze.

Die Zahl der Miasmateriker nahm im Laufe der Zeit immer mehr ab, während die Ansicht von der contagiösen Genese der Cholera schliesslich fast die herrschende wurde; das

Choleragift spielte nun die Hauptrolle. Da man jedoch anfangs nicht im Stande war, sich über das Wesen desselben irgend welche Vorstellung zu machen, so lenkte man vorläufig seine Hauptaufmerksamkeit auf die Art und Weise der Verbreitung des Giftes und suchte aus dem Verlauf der einzelnen Epidemien in dieser Richtung Schlüsse zu ziehen. Durch eine Reihe klinischer Beobachtungen und zahlreiche Sectionen, bei denen man fand, dass sich die Veränderungen vorzugsweise auf den Darm beschränkten, ergab sich, dass der Ansteckungsstoff in den Ausleerungen der Kranken zu suchen sei, und Thiersch konnte sogar durch Fütterung von Tieren mit solchen Dejectionsmassen bei diesen choleraähnliche Erkrankungen erzeugen. Thiersch selbst glaubte, dass der Choleraprocess durch einen in Umsetzung begriffenen Stoff eingeleitet werde, der als Ferment zu wirken im Stande sei. Sedgwick führte die Erscheinungen auf eine Affection des Gangliensystem zurück, die entweder primär sei oder secundär durch eine Vergiftung, indem Miasma durch die Lungen aufgenommen, in's Blut geführt werde, von hier aus auf das Gangliensystem wirke, oder durch eine nervöse Affection des Magens, welcher einen lähmenden Einfluss auf den Plexus semilunaris und benachbarte Teile des Gangliensystems ausübe. — Bei der genaueren Beobachtung der verschiedenen Verbreitungsweisen etc. kam man aber bald zu der Ansicht, es müsse sich um irgend einen lebenden Organismus handeln, der, im Darm des Menschen sich entwickelnd, hier die Erscheinungen der Cholera hervorrufe. Infolgedessen schritt man zur mikroskopischen Untersuchung des Darminhalts. Hierbei stiess man nun auf eine Menge von Bacterien, indem ja darin alle möglichen Arten von Schimmelpilzen und Fäulnisbacterien gefunden wurden. Zunächst wurde denn auch der in grösster Menge darin enthaltene gewöhnliche Gährungspilz von Bühm als Erreger der Cholera hingestellt; nach diesem dann die ganze Reihe der darin vorkommenden Pilze einer nach dem andern; bei allen aber zeigte es sich, bald früher bald später, dass sie nur als zufällige Befunde bei der Cho-

lera zu betrachten waren, indem allenthalben, ohne dass Cholera vorhanden, diese Pilze wieder gefunden wurden. Nur Leyden und Wiewiorowsky schlossen aus ihren Beobachtungen, dass die Vibrionen, welche sie bei Untersuchung der Cholera fanden, keine zufälligen Begleiter seien, sondern einen innigen Zusammenhang mit der Krankheit haben müssten.

So ging es bis zum Jahre 1883: bis zu diesem Jahre war man eigentlich in der Lösung der Frage vom Choleragift nur so weit gekommen, dass man sicher annehmen zu dürfen glaubte, die Krankheit werde durch eine Pilzart hervorgerufen, die wahrscheinlich zu den Bacterien gehöre. Erst als in diesem Jahre von neuem die Cholera in Aegypten ausbrach und von verschiedenen Regierungen Expeditionen zur weiteren Erforschung derselben ausgesandt wurden, sollte diese Frage ihrer Erledigung entgegengehen und zwar durch die Epoche machende Entdeckung von Prof. Koch, des Leiters der deutschen Abtheilung. Nach langen, mühevollen, aber ebenso exakt ausgeführten Untersuchungen gelang es demselben, einen bestimmten Bacillus, den nach ihm benannten Koch'schen Kommabacillus als specifischen Krankheitserreger der Cholera asiatica aufstellen zu können.

Die Untersuchungen in Aegypten hatten keinen zweifellosen Erfolg gehabt; erst seine weiteren Untersuchungen, die er theils noch in demselben Jahre, theils zu Anfang des folgenden in Calcutta anstellte, ergaben ein für ihn sicheres Resultat.

Bei 22 Choleraleichen und 17 Cholerakranken, die in Calcutta auf den Bacillus untersucht wurden, konnte derselbe constatirt werden. Zur Controle dienten 28 andere Leichen, sowie Ausleerungen von Kranken der verschiedensten Art, endlich auch kranke und gesunde Tiere; bei keinem dieser Fälle gelang es, weder im Magen und Darm der Menschen- und Tierleichen, noch in den Ausleerungen, die Bacillen nachzuweisen. Auch bei Tieren, die mit Arsen vergiftet waren, wobei ja ganz ähnliche Erscheinungen auftreten, wie bei der Cholera, wurden sie nicht gefunden. Aus diesen Resultaten durfte Koch schliessen, dass die Kommabacillen ganz allein der Cholera asiatica eigen seien. Man könne nicht annehmen,

sagt Prof. Koch, dass diese spezifischen Bacillen einfach in ihrem Wachstum durch den Choleraprozess mehr begünstigt würden als die anderen im Darm vorhandenen Bacillen und sich deswegen in so auffallender Weise mit der Cholera combinieren, weil man sonst voraussetzen müsste, dass ein Mensch, wenn er an Cholera erkrankt, diese Bacillen schon in seinem Darm besitze, und dass, da der Bacillus sowohl in Aegypten als auch in Indien, zwei ganz verschiedenen Ländern in den Leichen gefunden worden sei, überhaupt jeder Mensch denselben haben müsse; dies sei aber durch die angestellten Versuche vollständig widerlegt; selbst bei Darmaffectionen, wie Dysenterie und Darmkatarrh, zu welchen ja die Cholera besonders häufig hinzutrete, könnten die Bacillen nicht nachgewiesen werden; dazu komme noch das Verhalten während des Krankheitsprozesses. Ihr Vorkommen beschränke sich auf diejenigen Organe, welche der Sitz des Krankheitsprozesses sind. In den ersten Stuhlentleerungen der Kranken fänden sich, so lange dieselben noch eine fäkulente Beschaffenheit hätten, nur wenige Bacillen; die dann folgenden wässrigen Ausleerungen, die grade den Anfall charakterisierten, enthielten dagegen die Bacillen in grossen Mengen, manchmal fast in Reinkultur. Sobald der Choleraanfall wieder abnehme, verschwänden auch die Cholera-bacillen immer mehr und würden nach vollständigem Ablauf der ganzen Krankheit überhaupt nicht mehr gefunden. Ganz analog sei der Befund in den Choleraleichen: Seien die Kranken im eigentlichen Choleraanfall gestorben, so fände sich im Darm fast eine Reinkultur von Kommabacillen, die um so mehr verschwänden, je längere Zeit nach dem Anfall verstrichen sei. Diese Thatsachen veranlassten ihn die Behauptung aufzustellen, der Kommabacillus sei der Krankheitserreger der Cholera asiatica und komme bei keiner anderen Erkrankung vor; diese Behauptung müsse er selbst dann aufrecht erhalten, wenn die Tierexperimente fehl schlugen.

Koch charakterisiert seine Bacillen in seinem Vortrage in der Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage, Berlin, 26. Juli

1884, veröffentlicht in der Berliner klinischen Wochenschrift vom 4. August 1884 in folgenden Worten:

„Diese Bacterien, die ich wegen ihrer eigentümlichen Form „Kommabacillen“ genannt habe, sind kleiner wie die Tuberkelbacillen. Durch die Angabe der Dimensionen in Zahlen erhält man kaum eine richtige Vorstellung von der Grösse, Länge und Breite von Bacterien, ich ziehe es deswegen vor, die Grössenverhältnisse von Bacterien mit anderen bekannten Objecten zu vergleichen, damit man sofort ungefähr ein Bild davon gewinnt.

Da die Tuberkelbacillen allen bekannt sind, so will ich die Cholera-bacterien mit diesen vergleichen. Die Cholera-bacillen sind ungefähr halb oder höchstens  $\frac{2}{3}$  so lang wie die Tuberkelbacillen, aber viel plumper, dicker und mit einer leichten Krümmung versehen. Diese Krümmung ist für gewöhnlich nicht stärker als die eines Komma; sie kann aber unter Umständen weiter gehen, bis zur halbkreisförmigen Krümmung. In anderen Fällen sieht man, dass die Krümmung eine doppelte ist, dass also an das eine Komma sich ein zweites anlegt, aber in entgegengesetzter Richtung, so dass eine S Form daraus entsteht. Ich glaube, dass in beiden Fällen zwei Individuen nach der Teilung im Zusammenhang geblieben sind und danach den Anschein erwecken, als ob eine stärkere Krümmung da sei. In Culturen findet sich aber ausserdem noch eine sehr merkwürdige Entwicklungsform der Kommabacillen, welche für dieselben sehr charakteristisch ist. In einem der vorgelegten Präparate ist diese Form in mehreren ausgezeichneten Exemplaren zu sehen, und ich hatte Gelegenheit, bei der Demonstration dieses Präparates besonders darauf aufmerksam zu machen. Die Kommabacillen wachsen nämlich häufig zu mehr oder weniger langen Fäden aus. Sie bilden dann aber nicht grade Fäden, wie andere Bacillen z. B. die Milzbrandbacillen, oder wie es nach dem Aussehen des mikroskopischen Bildes erscheinen könnte, einfach wellenförmig gestaltete Fäden, sondern zierliche lange Schrauben, die, was ihre Länge und ihr übriges Aussehen anbetrifft, die grösste



Aehnlichkeit mit den Recurrens-Spirochoeten haben. Ich würde sie, wenn ich beide nebeneinander hätte, nicht von einander unterscheiden können. Wegen dieser eigentümlichen Entwicklungsform neige ich mich auch der Ansicht zu, dass der Kommabacillus gar kein echter Bacillus ist, dass er eigentlich eine Übergangsform zwischen Bacillen und Spirillen bildet. Möglicherweise handelt es sich hier sogar um ein echtes Spirillum, von dem wir ein Bruchstück vor uns haben. Man sieht auch bei andern Spirillen z. B. Spirilla undula, dass ganz kurze Exemplare nicht eine vollständige Schraubenwindung bilden, sondern nur noch aus einem kurzen Stäbchen bestehen, welches mehr oder weniger gekrümmt ist.“ Ausser diesen gibt er in demselben Bericht noch folgende charakteristische Merkmale an: Die Kommabacillen wachsen in Fleischbrühe ziemlich schnell und reichlich und zeigen eine lebhaftige Bewegung. Ausserdem wachsen sie noch in Milch, welche sie aber nicht zur Gerinnung bringen, in Blutserum und Nährgelatine. In letzterer nehmen die Colonien eine ganz charakteristische und bestimmte Form an, die sie von andern Bacterien unterscheiden lässt. Wenn die Colonien noch sehr jung sind, sehen sie wie sehr blasse und kleine Tröpfchen aus, bei weiterem Wachstum bemerkt man jedoch, dass diesselben nicht so vollständig kreisrund sind, wie dies gewöhnlich die Bacteriencolonien in Gelatine zu sein pflegen, sondern dass sie eine mehr oder weniger scharf begrenzte, ausgebuchtete, stellenweise auch rauhe oder zackige Contur haben. Sehr frühzeitig besitzen sie schon ein etwas graulichtes Aussehen und sind nicht von so gleichmässiger Beschaffenheit wie andere Bacteriencolonien. Je grösser die Colonie wird, um so deutlicher wird die Granulation, bis sie schliesslich so aussieht, wie ein Häufchen stark lichtbrechender Körnchen, etwa wie ein Häufchen kleiner Glassplitterchen. Impft man eine Reincultur von Kommabacillen in Gelatine ein, so bildet sich bald dem Impfstich entsprechend ein kleiner Trichter; allmählich verflüssigt sich die Gelatine um den Impfstich, die kleine Colonie vergrössert sich immer mehr. Oben auf dem Trichter findet sich stets eine

kleine eingesunkene Stelle, welche wie eine Luftblase aussieht. Bei der Plattencultur wird die Gelatine nicht weiter als höchstens 1 mm im Umkreis der Colonie verflüssigt. Im Reagenzglaschen verflüssigt sich die Gelatine um den Impfstich allmählich, schliesslich aber vollständig. — Auf Agar-Agar cultiviert verflüssigen die Kommabacillen die Gallerte nicht. Auf gekochten Kartoffeln wachsen sie ähnlich wie die Rotzbacillen und bilden einen hellgraubraunen Ueberzug.

Die Kommabacillen gedeihen am besten bei Temperaturen von 30° bis 40° C., doch sind sie auch nicht sehr empfindlich gegen niedere Temperaturen. Bei 17° C. ist das Wachstum sehr gering und scheint unter 16° C. aufzuhören; dagegen bleiben sie noch bei sehr niedriger Temperatur sogar —10° C. lebensfähig.“

Durch die Aufstellung dieser charakteristischen Merkmale, besonders aber durch die Thatsache, dass der Kommabacillus von Koch nur in Choleraleichen und Ausleerungen Cholera-kranker, hier aber auch immer bei aufmerksamer Untersuchung gefunden wurde, konnte Koch seine Behauptung aufrecht erhalten; auch ohne dass das Tierexperiment den letzten Beweis geliefert hätte, hätte man aus den von Koch angeführten Gründen diesen Kommabacillus unbedingt als Erreger der Cholera annehmen müssen.

Aber auch dieser letzte Beweis wurde geliefert. Koch selbst hatte schon gleich nach der Entdeckung des Bacillus solche Versuche angestellt; es war ihm aber nicht gelungen, dabei irgendwelche Erscheinungen aufzufinden, die er mit Cholera hätte in Zusammenhang bringen können. Er erklärt dieses Misslingen dahin, dass eben die Tiere gegen das Cholera-gift mehr immun seien als die Menschen; vielleicht werde also das Tierexperiment gar keinen Aufschluss geben können, ohne deshalb einen Gegenbeweis gegen die Wirkung des Bacillus geben zu können, vielleicht gelinge es aber, nachdem vorher der Darm der Tiere in einen für die Empfänglichkeit der Cholera günstigen Zustand gebracht sei, wie er beim Menschen durch profuse Diarrhöen und andere diätetische

Schädlichkeiten grade während der Choleraepedemie gesetzt werde, doch noch eine Wirkung bei denselben hervorgerufen. Wenn dies nun auch nicht gelinge, so sei man doch noch ebenso gut wie bei anderen Krankheiten, bei denen man die Einwirkung eines bestimmten Organismus annehme, ohne dass das Tierexperiment ein positives Resultat ergeben habe, auch bei der Cholera aus den anderen Gründen berechtigt, den Kommabacillus als Ursache der Cholera asiatica hinzustellen.

Nikati und Rietsch erzielten die ersten positiven Resultate in dieser Richtung. Sie brachten mit Vermeidung des Magens, durch dessen Einwirkung die Fütterungsversuche Kochs fehlgeschlagen sein mussten, die infectiösen Flüssigkeiten nach Unterbindung des Ductus choledochus direct ins Duodenum und erreichten hierdurch eine Vermehrung der Kommabacillen in dem Darm der Versuchstiere und auch den Tod derselben unter choleraähnlichen Erscheinungen. Später konnten sie auch bei Meerschweinchen ohne Unterbindung des Gallengangs durch Iniection ins Duodenum dieselben Resultate erzielen. Nicht lange nachher gelang es denn auch Koch Meerschweinchen nach 2—3 Tagen sterben zu sehn, selbst dann, wenn er ihnen kaum ein Hundertstel eines Tropfens einer Reincultur ins Duodenum einspritzte, ohne vorher den Ductus choledochus unterbunden zu haben. Als Beweis dafür, dass der Tod durch die Bacillen hervorgerufen wird, sieht er den Umstand an, dass die eingespritzte Menge so gering war, dass giftige Producte, wie sie ja etwa in der angewandten Culturflüssigkeit sein konnten, der geringen Menge wegen den Tod nicht verschulden konnten, und dass andererseits in dem Darminhalt die Kommabacillen sich in Reincultur oder doch in ausserordentlicher Menge vorfanden. Koch hält sich dabei für berechtigt, die Erscheinungen für Choleraerscheinungen zu halten, weil die Schleimhaut des Dünndarms gerötet, der Inhalt desselben wässerig, farblos oder mitunter schwach rötlich gefärbt und zugleich flockig war, und weil ausserdem der Befund der Kommabacillen mit diesen Erscheinungen zusammenging, wie es der Choleradarm in frischen Fällen zeigt. Diese Tierver-

suche, die in der Folge von einer grossen Anzahl von Forschern wiederholt wurden, bestätigten im wesentlichen das, was Koch gefunden hatte, und somit war auch der letzte Beweis dafür geliefert, dass der Kommabacillus von Koch in unmittelbarem Zusammenhang mit der Cholera asiatica steht, dass er sogar die Ursache dieser Erkrankung ist.

Während so durch die Entdeckung Kochs der Hauptschritt in der Lösung der Frage über die Aetiologie der Cholera asiatica gethan war, hatte das Studium der Cholera nostras in den letzten Jahren kaum einen Erfolg zu verzeichnen. Erst nach dieser Entdeckung, zu einer Zeit, wo in Deutschland die einheimische Cholera etwas heftiger aufgetreten war und an manchen Stellen die Befürchtung hervorrief, es könnte sich um Cholera asiatica handeln, wurde auch ihr wieder mehr Aufmerksamkeit zugewandt. Prof. Dr. Finkler und Dr. Prior aus Bonn gaben sich, sobald Koch seinen Kommabacillus als spezifischen Krankheitserreger der Cholera asiatica hingestellt und ausserdem auf das bestimmteste erklärt hatte, dass bei Cholera nostras Kommabacillen nicht vorkämen, an das Studium der einheimischen Cholera, von dem Gesichtspunkte ausgehend, dass sich die Cholera nostras vielleicht nur durch die Intensität in der Mehrzahl der Fälle von der Cholera asiatica unterscheidet.

Da auch hier, wie im Anfang des Weiteren auseinandergesetzt wurde, sich der eigentliche Krankheitsprocess auf die Veränderungen im Darm beschränkt und aus dem Verlauf mehrerer Cholera nostras Epidemien offenbar hervorging, dass es sich auch hierbei um eine Ansteckung durch die Ausleerungen der Kranken handeln müsse, so richteten sie ihre Forschungen gleich auf den Darm, in der Hoffnung, wie es bei der Cholera asiatica Koch geglückt war, auch bei dieser einheimischen Cholera, wenn nicht denselben, so doch einen analogen Krankheitserreger zu finden. Nach dem von Koch angegebenen Verfahren untersuchten sie eine Reihe von Dejectionen von an Cholera nostras Erkrankten, — in Bonn erkrankten fast jährlich gegen Ende Juni eine gewisse Anzahl an Cholera nostras, und im

Jahre 1884 herrschte dort sogar eine kleine Cholera nostras Epidemie — es gelang ihnen die Anwesenheit eines dem Koch'schen Bacillus sehr ähnlichen Kommabacillus nachzuweisen, der sich in Bezug auf seine Entwicklung den einzelnen Stadien der Krankheit gegenüber ähnlich verhielt, wie der Koch'sche bei der Cholera asiatica. Durch Einimpfen derselben in's Duodenum unter denselben Vorsichtsmassregeln, wie es Koch gethan, konnten auch sie mit ihrem Bacillus bei Tieren eine Vermehrung desselben, sowie choleraähnliche Erscheinungen bis zum eintretenden Tod hervorrufen.

Es handelte sich nur noch darum, festzustellen, wie sich die Reineulturen beider zu einander verhielten, ob sich Punkte feststellen liessen, in welchen beide scharf von einander abweichen, oder ob es sich um denselben Bacillus handele, der vielleicht nur durch das Wachstum unter verschiedenen günstigen Verhältnissen einen verschieden bösartigen Charakter erhält. Welchen Standpunkt wir dieser Frage gegenüber heute einnehmen müssen, will ich im folgenden etwas näher erörtern. Zu dem Zwecke muss ich besonders auf die morphologischen und biologischen Verhältnisse der beiden Bacillen eingehen.

Klarheit in dieser Frage kann wohl am meisten der Vergleich der morphologischen und biologischen Verhältnisse beider Bacillen verschaffen.

Was die Form der Kommabacillen angeht, so ist das als feststehend zu halten, dass weder die Bacillen der Cholera asiatica noch die der Cholera nostras eine absolute Constanz in der Form aufweisen. Das einzig Constante der Form besteht darin, dass die Bacillen überhaupt gekrümmt sind. Diese Krümmung, die für gewöhnlich nicht stärker ist als die eines Komma, kann unter Umständen bei beiden Bacillenarten bis zur halbkreisförmigen Krümmung weitergehen, in anderen Fällen auch eine S Form darstellen, indem im ersten Falle zwei Bacillen in gleicher, im zweiten in umgekehrter Richtung an einander liegen. Beide Formen lassen sich auf eine dritte zurückführen; unter gewissen Bedingungen findet man in den Präparaten grössere und kleinere Spirillen, zierliche Schrauben

bildend; dieselben erscheinen theils vollständig gleichmässig gefärbt, theils zeigen sie eine abwechselnd hellere und dunklere Zeichnung; an den helleren Stellen zerfallen die Spirillen, so dass kleinere und grössere Stücke, Bacillen, die oft noch eine ganz feine Verbindung zeigen, an Stelle der Spirillen gefunden werden.

Ein Unterschied in der Krümmung der Art, dass die Kommabacillen der Cholera asiatica stärker gekrümmt seien, als die der Cholera nostras kann nicht aufrecht erhalten werden, da beide Bacillen in demselben Präparate oft sehr verschieden starke Krümmung zeigen, von einer eben ange deuteten bis zur halbkreisförmigen, auch erscheint derselbe Bacillus unter verschiedenen Bedingungen gewachsen sehr verschieden gekrümmt. Die Krümmung wird im Stadium der Entwicklung meist etwas schwächer, oft fast aufgehoben. Ein durchgreifender Unterschied existirt zwischen beiden Bacillen in der Krümmung nicht.

Aehnlich steht es mit der Grösse, der Dicke und dem Verhältnis der beiden Dimensionen zu einander. In vielen Fällen kann man wohl sagen, sind die Kommabacillen der Cholera asiatica kleiner und feiner, also schlanker, die Kommabacillen der Cholera nostras grösser und dicker, plumper. Vergleicht man aber die Bacillen, sowohl die der Cholera asiatica als auch der Cholera nostras, aus verschiedenen Epidemien, sei es nun, dass dieselben verschiedenen Jahrgängen angehören, oder dass sie demselben Jahre, aber verschiedenen Gegenden entstammen, mit einander, so findet man in den einzelnen Präparaten eines jeden Bacillus grosse Schwankungen in Bezug auf die Grösse; bald findet man ausserordentlich schöne schlanke Kommabacillen, bald erscheinen sie dicker und plump, so dass man aus dem blossen Mikroskopischen Bild allein, wenn man sich nach den von Koch ausgestellten Kriterien richten würde, oft Cholera nostras diagnosticiren müsste, wenn es sich in der That dem Krankheitsverlauf nach um eine Cholera asiatica handelt, und umgekehrt.

Die morphologischen Verhältnisse können demnach über-

haupt keinen Anhaltspunkt zur Unterscheidung der beiden Bacillen und somit der Cholera asiatica und Cholera nostras geben. Auch wird jetzt Niemand mehr darauf bestehen, dass man durch das mikroskopische Bild die beiden Kommabacillenarten von einander unterscheiden könne.

Wie steht es nun mit den Wachstumsverhältnissen?

Die folgenden Vergleiche beziehen sich auf Gelatineculturen, welche ja auch Koch zur Feststellung der Kriterien benutzt hat.

Auf Plattenculturen zeigt der Kommabacillus der Cholera asiatica fast durchschnittlich nur einen etwas gezackten unregelmässigen Rand, indem die Gelatine meist nur sehr wenig verflüssigt wird, so dass nur selten strahlige Ausläufer in die Gelatine hineingehen. Der Finkler-Priorsche Bacillus verflüssigt die Gelatine durchschnittlich schneller und zeigt meist schon nach 24 Stunden einen vollständigen Kranz von strahligen Ausläufern. Dazwischen finden sich aber bei beiden Uebergangsformen, welche die Grenzen nicht nur nähern, sondern sogar vollständig verwischen.

Die merkbarsten Unterschiede hatten noch die Stiehculturen in Gelatineröhrchen ergeben. Bei der Beurteilung dieser beschränkten wir uns nicht auf die Erscheinungen, welche bei 20 ° aufzutreten pflegen, sondern stellten zugleich Beobachtungen bei 38 ° C., also bei Körpertemperatur, an, da Beobachtungen über Stiehculturen bei dieser Temperatur in der Litteratur noch nicht veröffentlicht waren. Zugleich wurden die Thatsachen in Betracht gezogen, die Finkler durch seine zahlreichen angestrengten Untersuchungen, teils auf seinen Choleraexpeditionen, teils in seinem Bonner Laboratorium festgestellt und im Ergänzungsblatt zum Centralblatt für allgemeine Gesundheitspflege zum Teil veröffentlicht hat. Bei den Versuchen wurde von zwei Reinculturen ausgegangen, die schon in ihrem mikroskopischen Bild einen deutlichen Unterschied, in der Grösse zeigten. Die Reincultur von Cholera asiatica hatte Herr Dr. Donaldson aus Baltimor die Güte zur Verfügung zu stellen; dieselbe stammte aus dem

Koch'schen bakteriologischen Curs zu Berlin W. S. 1887/88 und ergab sehr schöne schlanke Bacillen. Die Cholera nostras Cultur hatte Herr Prof. Finkler im vorigen Sommer aus Stuhlfleerungen eines an Cholera nostras Erkrankten selbst gezüchtet; die Bacillen derselben waren dicker und plumper.

Aus jeder Reincultur wurde mit jedesmal gut ausgeglühtem und wieder erkaltetem Platindraht in je zwei Gelatineröhrchen abgeimpft und von diesen je eins 20 °, die andern 38 ° C. ausgesetzt.

Die beiden 20 ° C. ausgesetzten Culturen ergaben folgendes: „Nach acht Stunden zeigten beide Culturen, sowohl der Cholera asiatica wie der Cholera nostras, eine schöne Luftblase und einen schönen feinen Trichter dem Impffkanal entsprechend. Der Trichter der Cholera asiatica erschien nicht vollständig gegen die Gelatine abgegrenzt, sondern gieng mehr allmählich in dieselbe über, war dabei ziemlich durchsichtig, mehr Spinnwebewebe ähnlich und etwas gekörnt; der Trichter der Cholera nostras dagegen war gleichmässig scharf gegen die Gelatine abgesetzt, was noch dadurch besonders deutlich hervortrat, dass die Substanz des Trichters dichter, massiger war und mehr aus einer gleichförmig zusammenhängenden Masse bestand, die das Licht stärker reflektierte und dadurch heller erschien. — Nach 24 Stunden war bei beiden die Luftblase verschwunden. Der Trichter der Cholera asiatica war nicht weiter in die Tiefe gewachsen, wohl oben in die Breite. Die Gelatine erschien der Ausdehnung des Trichters entsprechend verflüssigt. Der Trichter der Cholera nostras war weiter in die Tiefe gewachsen und hatte fast den Boden erreicht; dabei war er auf seiner ganzen Länge fast gleichmässig, nur nach unten zu etwas abnehmend, breiter geworden, so dass das Ganze den Anschein gab, als hinge ein Strumpf in der Gelatine. Der Grösse des Trichters entsprechend war die Gelatine verflüssigt.

Nach 48 Stunden schien bei beiden das Wachstum sehr nachgelassen zu haben. Der Trichter der Cholera asiatica war nur noch wenig in die Breite gewachsen, der Strumpf

der Cholera nostras noch etwas mehr. — Im weiteren Verlauf verflüssigte die Cholera nostras die Gelatine allmählich ganz, so dass schliesslich nur noch eine gleichmässige Trübung zu sehen war. Noch langsamer schritt die Verflüssigung der Gelatine durch die Cholera asiatica voran, kam aber schliesslich auch vollständig zu Stande. Nun scheint eine regressive Metamorphose einzutreten, indem nicht nur das Wachstum aufhört, sondern sogar ein Teil zu Grunde geht. In anderen älteren Präparaten nämlich, die noch von früher vorhanden waren, hatte sich allmählich Alles auf dem Boden niedergesetzt, sowohl in den Culturen von Cholera asiatica als in den von Cholera nostras, und dabei eine rötliche Färbung angenommen, was wohl unbedingt auf einen chemischen Zersetzungs-vorgang zurückgeführt werden muss.

Die beiden gleichmässig einer Temperatur von 38 ° C. ausgesetzten Culturen ergaben folgendes:

„Bei der Cholera asiatica zeigt sich schon nach einer halben Stunde eine sehr feinkörnige, kaum bemerkbare Trübung, ungefähr dem Impfkanal entsprechend — ich sage ungefähr, weil in der bei 38 ° ja verflüssigten Gelatine immerhin eine gewisse diffuse Verteilung der Impfmasse stattfindet; die erste Trübung bildet aber in der That einen feinen Streifen, der sich von der Mitte der Oberfläche der Gelatine ziemlich grade nach unten zieht. — Nach einer Stunde erscheint schon die ganze Gelatine ziemlich gleichförmig feinkörnig getrübt, vergleichbar dem Hauch, der sich beim Erwärmen des Objektträgers auf demselben niederschlägt. Nach zwei Stunden ist die Trübung deutlich gekörnt und stärker. Nach drei Stunden nimmt sie einen mehr feinflockigen Charakter an. In der vierten Stunde schwimmen dickere Flocken in der Gelatine umher; die Neigung zeigen, nach unten zu sinken. Nach fünf Stunden hat sich ein Teil auf dem Boden niedergesetzt, doch ist die Gelatine noch getrübt. Je mehr sich nun auf dem Boden niedersetzt, desto schwächer wird die Trübung, so dass nach acht Stunden die Gelatine wieder vollständig klar erscheint, sich also Alles niedergeschlagen hat. Im weiteren

Verlauf tritt nur noch in sofern eine Aenderung auf, als der Bodensatz einen gelbröthlichen Farbenton annimmt.“

In der Cholera nostras Cultur tritt ebenfalls schon nach einer halben Stunde ungefähr dem Impfkanal entsprechend die erste Trübung auf. Dieselbe ist nach einer Stunde deutlicher, durchsetzt die ganze Gelatine, lässt aber nur bei ganz genauer Beobachtung eine Körnung erkennen; die Trübung ist etwas dichter, erscheint daher undurchsichtig und mehr milchig. Nach drei Stunden findet man die Gelatine vollständig von einer wolkigen, milchigen, diffusen Trübung durchsetzt, die nach fünf Stunden noch deutlicher und etwas flockig ist. Von nun ab wird dieselbe nur noch wenig stärker; in der zehnten Stunde bildet sich der erste Bodensatz. Während dieser stärker wird, klärt sich die Gelatine wieder etwas auf; die Trübung schwindet aber im weiteren Verlaufe, wie es scheint, erst sehr spät; nach sechzig Stunden besteht sie noch. Auch hier wird der Bodensatz etwas rötlich gelb gefärbt.“

„In beiden Culturen entspricht die Trübung nicht der bei 20 ° C. entstehenden.“

Aus dem ersten Versuch geht zunächst hervor, dass das Entstehen einer Luftblase oben auf dem Trichter wohl kaum noch als Characteristicum für den Bacillus der Cholera asiatica angeführt werden darf, denn sonst hätte dieselbe in diesem Falle, wo den mikroskopischen Befunden entsprechend grade die fraglichen Unterscheidungsmerkmale am deutlichsten hätten auftreten müssen, nicht auch auf dem Trichter der Cholera nostras entstehen dürfen. Dagegen treten die andern von Koch angegebenen Merkmale grade in diesem Falle sehr deutlich hervor, so dass, wenn die Verhältnisse immer so wären, eine Unterscheidung zwischen beiden Bacillen sehr wohl möglich wäre. Es ginge daraus etwa folgendes hervor:

„Die Cholera nostras wächst bei 20 ° C. bedeutend schneller und massenhafter als die Cholera asiatica. Die Cholera asiatica bildet bei 20 ° C. einen feinen nur oben breiten Trichter, der wenn er eine bestimmte Länge erreicht hat, nur noch

sehr langsam in die Tiefe weiter wächst und erst sehr spät die Gelatine vollständig verflüssigt. — Die Cholera nostras dagegen wächst in einer sehr charakteristischen Strumpfform fast gleichmässig in die Tiefe und Breite und verflüssigt bereits früher die ganze Gelatine. Bei einem Wachstum von 38 ° C tritt bei beiden zwar schon nach einer halben Stunde eine Trübung auf; diese zeigt aber bei der Cholera asiatica bald eine mehr körnige, unterbrochene, durchsichtige Beschaffenheit, erreicht in der fünften Stunde den Höhepunkt und setzt sich nach acht Stunden vollständig auf dem Boden nieder, die Trübung der Cholera nostras erscheint dichter, voluminöser und weniger gekörnt, sie erreicht den Höhepunkt erst in der zehnten bis zwölften Stunde, beginnt dann erst, sich niederzusetzen, verschwindet aber nicht vollständig. Das Wachstum der Cholera nostras Cultur ist also intensiver und hält länger an, als das der Cholera asiatica Cultur.“ — Vergleicht man aber diesem Resultat gegenüber die verschiedenen Angaben und Abbildungen der Gelatineculturen der Bacillen der Cholera asiatica und nostras aus den verschiedenen Epidemien sowohl unter sich als auch gegenseitig mit einander, so findet man einerseits bei Cholera asiatica bald sehr feine nur langsam wachsende Trichter, bald aber auch dickere schneller wachsende, die in die Strumpfform übergehen, andererseits bei Cholera nostras in sehr vielen Fällen den charakteristischen Strumpf wie in unserem Falle, oft aber auch langsamer wachsende kaum die Strumpfform zeigende Trichter, so dass auch in diesen Punkten die Grenzen sehr nahe rücken und sogar in einander übergehen. Ein Vergleich in dieser Weise konnte leider bei 38 ° C. noch nicht angestellt werden; doch lässt sich kaum erwarten, dass, während in allen anderen Punkten sich Uebergangsformen zeigten, in diesem Punkte dieselben fehlen sollten; vielmehr spricht ja die That- sache, dass die Erscheinungen bei Cholera asiatica und Cholera nostras, die Krankheitssymptome, wobei doch grade das Wachstum der Bacillen bei Körpertemperatur zum Ausdruck kommt, sich oft berühren, so dass aus ihnen allein

die Entscheidung unmöglich ist, dafür, dass hier erst recht Uebergangsformen auftreten.

Jedenfalls kann man nur das als vollständig feststehend annehmen, dass nur in günstigeren Fällen eine klare Entscheidung aus den mikroskopischen Bildern und makroskopischen Wachstumsverhältnissen möglich ist, dass es andererseits Fälle gibt, in denen eine solche Unterscheidung vollständig unmöglich ist. Die Erfahrung hat nun gezeigt, dass gerade in den Fällen, in welchen aus den Krankheitsbildern allein die Diagnose zweifelhaft ist, die Uebergangsformen sich finden, und dass umgekehrt die Entscheidungsmerkmale meist dann prägnant ausgeprägt sind, wenn schon aus dem Verlauf der Krankheit allein die Diagnose möglich ist, so dass man also in den Fällen, wo es auf die Unterscheidungsmerkmale ankommt, dieselben vermisst. Daraus geht zugleich hervor, dass man in den eine Mittelstellung einnehmenden Fällen jedenfalls alle möglichen Merkmale in Betracht ziehen muss und sich bei der Diagnose nicht auf das eine oder andere beschränken darf.

Es bleibt noch der Vergleich der mikroskopisch wahrnehmbaren biologischen Verhältnisse übrig.

Die meisten Angaben, die sich über die Entwicklung der Kommabacillen beider Erkrankungen finden, beziehen sich der Hauptsache nach auf Untersuchungen bei Temperaturen etwas über 20 ° C., während sich über das Wachstum bei 38 ° nur einzelne Beobachtungen vorfinden. Es wurden daher aus bei 20 ° und bei 38 ° C. wachsenden Culturen Präparate angefertigt.

Bei einer Temperatur von etwas über 20 ° C., bei welcher die Gelatine noch eben fest bleibt, findet man in beiden Culturen, dass die Bacillen allmählich grösser werden, in die Länge und — weil sie dabei nicht dünner werden — in die Breite oder Dicke wachsen. Dabei machen sie fortwährend spiralförmige Bewegungen, was man im hängendem Tropfen an lebenden schwach gefärbten Bacillen sehr schön sehen konnte: werden sie in diesem Stadium fixiert auf dem Deck-

glas, so erscheinen sie als schöne gleichmässig gefärbte, bald grössere, bald kleinere Spirillen. Bei starker Vergrösserung, bei Anwendung der Leis'schen Oelemersion mit der Linse  $\frac{1}{12}$  und Ocular O, kann man eine Abtheilung der Spirillen bemerken, indem sich die färbbare Substanz an einzelnen den Windungen entsprechenden Punkten etwas zusammenzieht, so dass zwischen stärker gefärbten grösseren Abschnitten schwächer gefärbte kleinere Strecken auftreten. An den ungefärbten Stellen tritt allmählich eine vollständige Trennung ein, wahrscheinlich durch die fortwährenden spindelförmigen Bewegungen der sich abschnürenden Stücke. Schliesslich sieht man statt der Spirillen eine Reihe kleiner Bacillen neben einander liegen, die aber oft noch ganz genau die wellenförmige Richtung beibehalten haben. Findet die Abschnürung nicht gleichmässig in jeder Windung statt, sondern wird hier und da eine Windung überschlagen, so findet man neben den einfach gekrümmten Bacillen die S-Form, die also als grösseres Stück einer zerfallenen Spirille anzusehen ist.

Dieser Vorgang spielt sich gleichmässig bei Cholera asiatica und Cholera nostras ab, nur war in unserem Falle, wo zwei in ihrer Grösse deutlich verschiedene Bacillen zur Untersuchung kamen, der Vorgang der Differenzierung der gefärbten Substanz bei Cholera nostras etwas deutlicher zu sehen.

Um bei 38 ° C. möglichst alle verschiedenen Stadien der Entwicklung zu fixieren und so eventuell eine Aufklärung über die Formen zu erhalten, die von andern Forschern gefunden worden waren, aber noch keine endgültige Deutung erfahren hatten, wurden von den beiden Culturen gleichzeitig stündliche Präparate angefertigt, und zwar aus der Cholera asiatica Cultur nach der 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7. und 8. Stunde aus der getrübbten Gelatine, und nach 9 Stunden aus dem Bodensatz, der mit einer gut sterilisierten Hebevorrichtung vom Boden entnommen wurde; aus der Cholera nostras Cultur die ersten 10 Stunden stündlich, sowie nach 12 und 20 Stunden aus der getrübbten Gelatine und nach 12 und 20 Stunden aus dem mit Heber entnommenen Bodensatz derselben. Jedesmal wur-

den mindestens je drei Präparate gleichzeitig angefertigt. Im ganzen wurden gegen 150 Präparate untersucht. Dabei ergab sich folgendes:

„In beiden Culturen wird die Spirillenbildung fast vollständig vermisst; sie geht höchstens bis zur doppelten S-Form. Trotzdem finden sich schon nach der ersten Stunde in den Präparaten Häufchen von Bacillen: eine Vermehrung muss also stattgefunden haben. Daneben liegen Bacillen, die theils einfach, theils S-förmig gekrümmt, grösser als normal sind und bald einen bald mehrere helle Streifen zeigen, so dass man je nachdem zwei oder mehr Abteilungen in den Bacillen deutlich unterscheiden kann. In den einfach gekrümmten Bacillen hat sich die färbare Substanz offenbar nach den beiden Polen, in den S-förmig gekrümmten und mehrfach abgetheilten auf mehrere Abschnitte zusammengezogen. An den ungefärbten Stellen sind die Bacillen in anderen Präparaten theils zerfallen, theils ist eine zarte Verbindung erhalten. In der zweiten Stunde findet man eine ganze Reihe weiterer Formationen, die sich in den Präparaten aus den späteren Stunden immer wiederholen, nur dass eine Form häufiger als die andere in den einzelnen Präparaten auftritt. Diese Formen sind bei beiden Culturen ganz dieselben. Die Uebergänge sind am deutlichsten zu beobachten an den noch in Zusammenhang stehenden einfach oder auch S-förmig gekrümmten Bacillen. Zunächst werden dieselben grösser, schwellen an den gefärbten Stellen kolbig an; auch die färbare Substanz wird vermehrt und concentrirt sich an den Enden der Bacillen immer mehr, so dass die Enden schliesslich vollständige Kugeln darstellen. Von dieser in Kugelform concentrirten sehr stark gefärbten Substanz kann man meist mehr oder weniger deutlich eine ebenfalls ziemlich stark gefärbte äussere Begrenzungs-schicht, die auch die einzelnen Kugeln von einander trennt, unterscheiden; in folge dessen erscheinen die Kugeln doppelt conturirt. Aus diesem Befund kann man auf die oft in grossen Haufen oder auch einzeln liegenden Kugeln Rückschlüsse machen: auch die abgeschmürten Bacillen nehmen immer

mehr die Kugelform an und zeigen ebenfalls eine Differenzierung in eine äussere Membran und eine innere stärker gefärbte Masse.

In einem Präparat aus der zweiten Stunde findet sich grade das Stadium, in welchem aus den abgeschnürten Bacillen eben die Kugelform sich entwickelt hat, aber noch nicht der Unterschied zwischen Peripherie und Inhalt zu sehen ist; dieselben liegen hier ziemlich massenhaft neben einander und geben ganz das Bild wie die Sporen der Tuberkelbacillen, nur sind sie etwas dicker. Weiterhin findet man Kugeln, in denen die stark gefärbte Substanz sich wieder aufhellt und in eine Reihe gefärbter Punkte differenziert ist.

Die Punkte lassen sich oft deutlich von einander abgrenzen und unterscheiden und scheinen sogar nach einer Dimension etwas mehr gewachsen zu sein, so dass man oft ganz kleine Bacillen zu sehen glaubt; eine Krümmung lässt sich nur hier und da finden. Zugleich teilt sich die Peripherie in hellere und dunklere Abschnitte. An den helleren Stellen zeigt sich bald zum Teil bald überall eine vollständige Trennung: in diesem Stadium haben die Kugeln ihren Inhalt zum grössten Teil verloren. Bald sind die Kugeln ganz zerfallen und an ihrer Stelle findet man eine Menge kleiner Punkte, die aber Uebergangsformen in Bacillen zu bilden scheinen. — Je klarer die Gelatine wird, desto weniger findet man in den Präparaten, bis schliesslich in der Cholera asiatica Cultur, in der sich eben alles niedersetzt, nichts mehr ist. Untersucht man dann aber den Bodensatz, so besteht derselbe aus zahlreichen kleinen Bacillen, mit einer Menge kleiner Körnchen abwechselnd. Die Bacillen bilden hier oft eine Zeichnung, welche den eben zerfallenden Kugeln entspricht; auch finden sich zwischen den Bacillen und den Körnchen Uebergangsformen vor.

Man muss demnach bei beiden Kommabacillen zwei Arten der Entwicklung annehmen.

Die erste besteht darin, dass die Bacillen zu Spirillen auswachsen und dann wieder durch einfache Teilung in junge

Bacillen zerfallen. Diese Art findet man besonders bei langsam fortschreitendem Wachstum, also auch bei niedriger Temperatur.

Die zweite Art der Entwicklung besteht darin, dass wie bei der indirekten Zellteilung die Chromatinsubstanz eine Wanderung beginnt, sich trennt und an verschiedenen Punkten, in den einfach gekrümmten Bacillen an den beiden Polen, sich wieder concentrirt, so dass diese Stellen immer mehr die Gestalt einer Kugel annehmen. Zugleich setzt sich aus der färbaren Substanz eine isolierte Membran als äussere Hülle ab. Im weiteren Verlauf entstehen nun nicht wie bei der Zelle durch einfache Abschnürung zwei resp. mehr neue Bacillen, sondern es tritt nun eine Differenzierung der gefärbten Substanz und der Peripherie in der Art auf, dass dieselben in zahlreiche kleine längliche Körnchen zerfallen.

Dass es sich bei diesen beiden Vorgängen, bei der Kugelbildung und dem Zerfall derselben in die Körnchen um Degenerationsproducte handele, dagegen spricht zunächst die Regelmässigkeit mit welcher dieser Vorgang an jedem Bacillus in gleicher Weise abläuft, besonders aber der Umstand, dass man bei der Kugelbildung alle Uebergangsformen vom einfachen Bacillus bis zur vollständigen Kugel und bei den Körnchen deutliche Uebergänge in Bacillen findet. Auch die Tatsache, dass in Präparaten, wo fast nur neue kleine Bacillen zu sehen waren, diese Bacillen sehr oft in den Kugeln entsprechenden Formen zusammengelagert waren, darf mit in Betracht gezogen werden, ebenso der Umstand, dass die Bildung von Kugeln gerade dann am häufigsten auftritt, wenn das Wachstum der Kultur den Höhepunkt erreicht. Sehr wichtig scheint mir schliesslich zu sein, dass sich die länglichen Körnchen aus den Kugeln deutlich von den in den Präparaten oft massenhaft vorkommenden Degenerationsproducten unterscheiden: die letzteren erscheinen in den verschiedenartigsten Figuren und Formen, aber alle gezackt und verzogen, grossen Pigmentkörnchen gleich, so dass man sich überhaupt kein eigentliches Bild davon machen kann, während

erstere alle untereinander mehr einheitlich erscheinen, nur in der Grösse etwas variierend, stets eine ebenso regelmässige und scharfe Contur zeigen wie die Kommabacillen selbst so dass man dieselben von jenen sehr gut unterscheiden kann. Diese Körnchen darf man vielleicht als eine Dauerform auffassen; dieselben scheinen nämlich identisch zu sein mit den Körnchen, welche man in dem Bodensatz alter Kulturen neben zahlreichen Zerfallsproducten findet: impft man nach Monaten hiervon in Gelatine ein, so erhält man immer noch neue Kulturen.

Diese Art der Entwicklung tritt besonders bei schnellem Wachstum auf.

Diese Entwicklungsvorgänge finden sich bei beiden Bacillen in gleicher Weise, wenigstens waren in unseren Präparaten kein Unterschied zu finden, obschon unsere Bacillen sich doch in verschiedenen Punkten deutlich unterschieden.

Fassen wir nun nochmals Alles zusammen, so ergibt sich folgendes Endresultat: „Eine einheitliche, feststehende Form und Gestalt für die Kommabacillen beider Choleraarten existiert nicht: es finden sich stets Exemplare von Kommabacillen, welche denen der anderen Art in jeder Beziehung gleich sind und nur unter den günstigsten Bedingungen, in denen aber meist schon das Krankheitsbild allein die Entscheidung geben kann, treten wirkliche Unterschiede entgegen; in Entwicklungsvorgängen sind aber auch unter diesen günstigen Bedingungen keine Unterschiede zu constatieren.

Der Gedanke, man habe es bei beiden Erkrankungen mit Bacillen zu thun, welche Beide sehr nahe verwandt, vielleicht nur Variationen derselben species darstellen, erscheint also nicht ungerechtfertigt.

Es fragt sich nur, wie es sich erklären lässt, dass in dem einen Falle gar keine Unterschiede zu finden sind, in einem anderen ganz deutliche, und dass in dem mit Cholera asiatica bezeichneten Falle viel heftigere Erscheinungen auftraten, als in einem mit Cholera nostras bezeichneten. Um eine Erklärung zu ermöglichen, sei es mir gestattet, zunächst von der

Thatsache auszugehen, dass beide Bacillen bei der Kultur in Gelatine um so mehr im Wachstum abnehmen, je mehr Bacillen sich in derselben schon entwickelt haben.

Wir müssen annehmen, dass beide Bacillen Bestandteile aus der Gelatine zu ihrer Vermehrung verbrauchen. Man könnte nun denken, das Wachstum der Bacillen höre auf, weil dieselben der Gelatine die für sie brauchbaren Substanzen entzogen hätten, so dass ihnen also die weitere Nahrung fehle. Dagegen spricht, dass das Wachstum schon nachlässt, wenn noch ein beträchtlicher Teil der Gelatine von dem Trichter frei ist. Es lässt sich nicht gut denken, dass die Bacillen den untern Schichten der Gelatine die Nahrungsstoffe entziehen können, ohne dass sie selbst dahin gelangen, also etwa durch Attraktion oder auch Diffusion der Nährstoffe.

Dass in der That noch keine Bacillen dorthin gelangt sind, geht daraus hervor, dass die Gelatine unten eben noch vollständig klar erscheint, während, wenn Bacillen dort wären, jedenfalls auch der Trichter sich dort weiter fortgesetzt haben müsste, bis schliesslich die ganze Gelatine von demselben eingenommen würde. Dass in der Mitte des Trichters das Wachstum aufhört, lässt sich durch einen Mangel an Nahrungsmaterial recht gut erklären, nicht dagegen das Aufhören des Wachstums an der Peripherie des Trichters. Um dies zu erklären muss man annehmen, dass ein bestimmtes hinderndes Moment hinzukommt. Ein Mangel an Sauerstoff kann allein dies auch nicht erklären, denn sonst dürfte bei 38 ° C., wo der O Gehalt bedeutend geringer ist als bei 20 °, in der Tiefe überhaupt kein Wachstum mehr stattfinden; dass der vorhandene Sauerstoff aber vollständig genügt, zeigt die bei 38 ° C. auftretende gleichmässige Trübung. Ueberhaupt dürfte bei dieser Annahme weder bei 18 ° noch bei 38 ° C. ein Wachstum in der Tiefe stattfinden, denn der O Gehalt der Gelatine wird durch die beständige Diffusion aus der über der Gelatine befindlichen Luft am Ende des Wachstums noch derselbe sein wie im Anfang. Der geringere O Gehalt in der Tiefe der Gelatine kann nur das langsamere Wachstum

des Trichters in der Tiefe überhaupt erklären, indem die Bacillen an der Oberfläche mehr O zur Verfügung haben, als in der Gelatine, nicht aber die steigende Abnahme bis zum vollständigen Stillstand.

Man muss annehmen, dass die Kommabacillen, welche aus dem Nährboden, in welchem sie wachsen, ihre Nahrung nehmen, zu gleicher Zeit einen Stoff ausscheiden, der ihnen selbst schädlich, gradezu ein Gift ist. Je concentrirter dieses Gift wird, desto mehr hält es die Bacillen im Wachstum zurück, bis dasselbe schliesslich vollständig stille steht. Dieses Gift müssen sie in den ihnen günstigen Bedingungen, die jedenfalls bei Körpertemperatur zu suchen sind, in intensivem Masse bilden als bei den unter 18 ° C. herrschenden ungünstigeren Bedingungen. Daraus erklärt sich, dass der Wachstumsvorgang, der bei 18 ° C. mehrere Tage in Anspruch nimmt, bei 38 ° C. bei der Cholera asiatica in acht Stunden vollständig, bei der Cholera nostras in zwanzig Stunden im wesentlichen abläuft. Wie der Mensch, wenn die Endprodukte des Stoffwechsels nicht in normaler Weise ausgeschieden werden, sondern im Körper zurückbleiben, in einen krankhaften Zustand gerät und schliesslich an Urämie zu Grunde geht, oder ein Tier in einem luftdicht abgeschlossenen Raume in der von ihm ausgeatmeten Kohlensäure erstickt, so werden auch die Kommabacillen in den Culturen, wo sich ja auch die Ausscheidungsprodukte immer mehr ansammeln und nicht abgeführt werden, durch diese Stoffe schon zu einer Zeit im Wachstum gehindert, wo in der That die Nährstoffe noch nicht erschöpft sind. Hiergegen könnte jemand vorbringen, dass man grade in foudroganten Fällen von Cholera, wo doch die Bacillen das Gift augenscheinlich am stärksten entwickeln, die Bacillen oft fast in Reinculturen gefunden hat. Dies ist nur ein scheinbarer Widerspruch, der sich leicht erklären lässt: Im Darm sind die Verhältnisse ganz andere als im Gelatineröhrchen. Während in dem Röhrechen das Gift keinen Ausweg hat, sondern in der Gelatine zurückbleiben muss, wird im Darm, wo in folge der profusen Diarrhöen eine sehr starke

Transudation stattfindet, das gebildete Gift immer wieder verdünnt und fortgeschafft, während zugleich andererseits neues Nahrungsmaterial für die Bacillen nachfließt. So können die Bacillen im Cholera Darm eine grosse Menge Gift erzeugen, ohne selbst darunter zu leiden. Dass das Wachstum in der That durch die Concentration des Giftes gehindert wird, dafür sprechen auch zwei Thatsachen, die man bei jeder Epidemie beobachten kann. Die erste ist die, dass grade solche Menschen mit Vorliebe von der Cholera befallen werden, welche zu Diarrhöen disponirt sind, während andere, welche nicht hierzu geneigt sind, zwar auch an Cholera erkranken können, meist aber nur in leichter Form. Bei jenen wird eben das Gift gleich verdünnt, in grösserer Masse geliefert und kann so heftiger wirken; bei letzteren wird auch Gift gebildet, dies bleibt aber mehr an Ort und Stelle liegen, hebt das Wachstum der Bacillen auf und kann, da es in viel geringerer Menge als vorher zur Wirkung kommt, auch nur geringere Erscheinungen auslösen.

Die zweite Thatsache ist die Erfahrung, dass Opium zur Zeit der Diarrhoen, also vor dem Stadium algidum immer noch mit den besten Erfolg gegen die Cholera hat. Das Opium setzt die Peristaltik des Darmes herab und bewirkt so ein längeres Verweilen des Darminhaltes an den einzelnen Stellen; dadurch wird dann ermöglicht, dass das Gift auf die Bacillen selbst wirken kann.

Dass die Bacillen in der That ein Gift bilden ist ja bereits experimentell sowohl bei Cholera asiatica als auch bei Cholera nostras nachgewiesen worden. Impft man Tieren sterilisierte Cholera-culturen ein, so kann man dadurch nicht nur toxische Erscheinungen, sondern sogar den Tod der Tiere, unter ähnlichen Erscheinungen wie bei Cholera, eintreten sehen während im Controlversuch mit einfach sterilisierter Gelatine die Tiere kaum reagiren und am Leben bleiben.

Gehen wir von dieser Thatsache, dass die Kommabacillen im Darm des Menschen ein Gift bilden, welches die Cholera-erscheinungen hervorruft, aus, so lassen sich die Verschieden-

heiten in den Krankheitsbildern vielleicht aus folgender Annahme erklären: „Der Kommabacillus ruft, wie er in Indien, wo die Verhältnisse für seine Entwicklung die günstigsten sind, sich fort und fort entwickelt, sowohl in Indien selbst, als auch bei direkter Verschleppung nach Europa die eigentliche bösartige Cholera asiatica hervor, wird aber schon während der Epidemie selbst durch Einwirkung ungünstiger Verhältnisse abgeschwächt und wird schliesslich dadurch, dass er, nachdem er in Europa einmal eingeschleppt ist, sich nun unter viel ungünstigeren Bedingungen als in seinem Ursprungsland Indien entwickeln muss,— dass er sich unter diesen Bedingungen in der That entwickeln kann, ist ja nachgewiesen,— sich allmählich diesen Verhältnissen anpassen, dadurch einerseits widerstandsfähiger werden, andererseits aber an Virulenz verlieren das heisst nicht mehr im Stande sein, das Gift in so intensiver Weise wie vorher zu bilden.

In der That wären hiermit alle Unterschiede und Uebergangsformen sowohl in den Krankheitsbildern als auch im Wachstum etc. der beiden Bacillen vollständig erklärt.

Dafür, dass beide Bacillen dasselbe Gift producieren, dürfte wohl folgendes Experiment, welches zum Schlusse der Untersuchungen angestellt wurde, sprechen. „Setzt man je eine Cultur der beiden Bacillen, welche bei 38° C. erschöpft waren einer Temperatur von 20° C. aus, so bleibt die Gelatine flüssig, auf der Oberfläche aber bildet sich ein Häutchen, das nebenbei bemerkt, fast eine Reincultur von kleinen Bacillen darstellt und auch in den oberen Schichten wieder eine kleine Trübung, die aber nur einen gewissen Grad erreicht. Impft man nun die Cholera asiatica Cultur mit Cholera nostras nach und umgekehrt, so findet kein neues Wachstum mehr statt. Darausgeht zunächst hervor, dass das Gift etwas flüchtig ist; weiter aber, dass das Gift des einen Bacillus das Wachstum des andern ebenso stört wie das eigne Gift, dass also beide ein gleiches Gift erzeugen. Der Kommabacillus der Cholera asiatica erzeugt es nur schneller und intensiver, ruft daher stärkere Erscheinungen hervor und hört aus demselben Grunde

schneller auf zu wachsen; als *Bacillus der Cholera nostras*, als abgeschwächter *Cholera asiatica Bacillus*, kann er nur schwächere Erscheinungen hervorrufen, die sich denen der eigentlichen Cholera um so mehr nähern, je kürzere Zeit oder unter je weniger ungünstigen Verhältnissen er in Europa sich entwickelt hat. Nach demselben Gesichtspunkte werden sich auch seine Wachstumserscheinungen richten: im allgemeinen wächst er stärker und massenhafter, weil eben das Gift erst viel später eine für ihm schädliche Concentration erreicht.

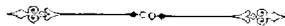
Diese vorgelegten Betrachtungen sind keine vollständigen Hypothesen, sondern leiten sich einfach aus den biologischen Beobachtungen ab. Zur vollkommenen Sicherstellung derselben bedarf es gewiss noch weiterer Arbeiten, mit welchen ich denn auch fortgesetzt beschäftigt bin. Soviel geht aber wohl mit Sicherheit aus allem hervor, dass für die Frage nach Aetiologie und Epidemiologie der Cholera ein ganz bedeutendes Gewicht auf die hier herangezogenen biologischen Eigenschaften der Kommabacillen gelegt werden muss; gerade sie werden vielleicht Aufschluss geben oder wenigstens eine Vorstellung an die Hand geben über die Einflüsse, welche die Krankheitserreger ausserhalb des menschlichen Körpers erfahren, welche auf Klima, Nährboden und andere Momente sich beziehen, und welche die Idee der localistischen Theorie einschliessen.

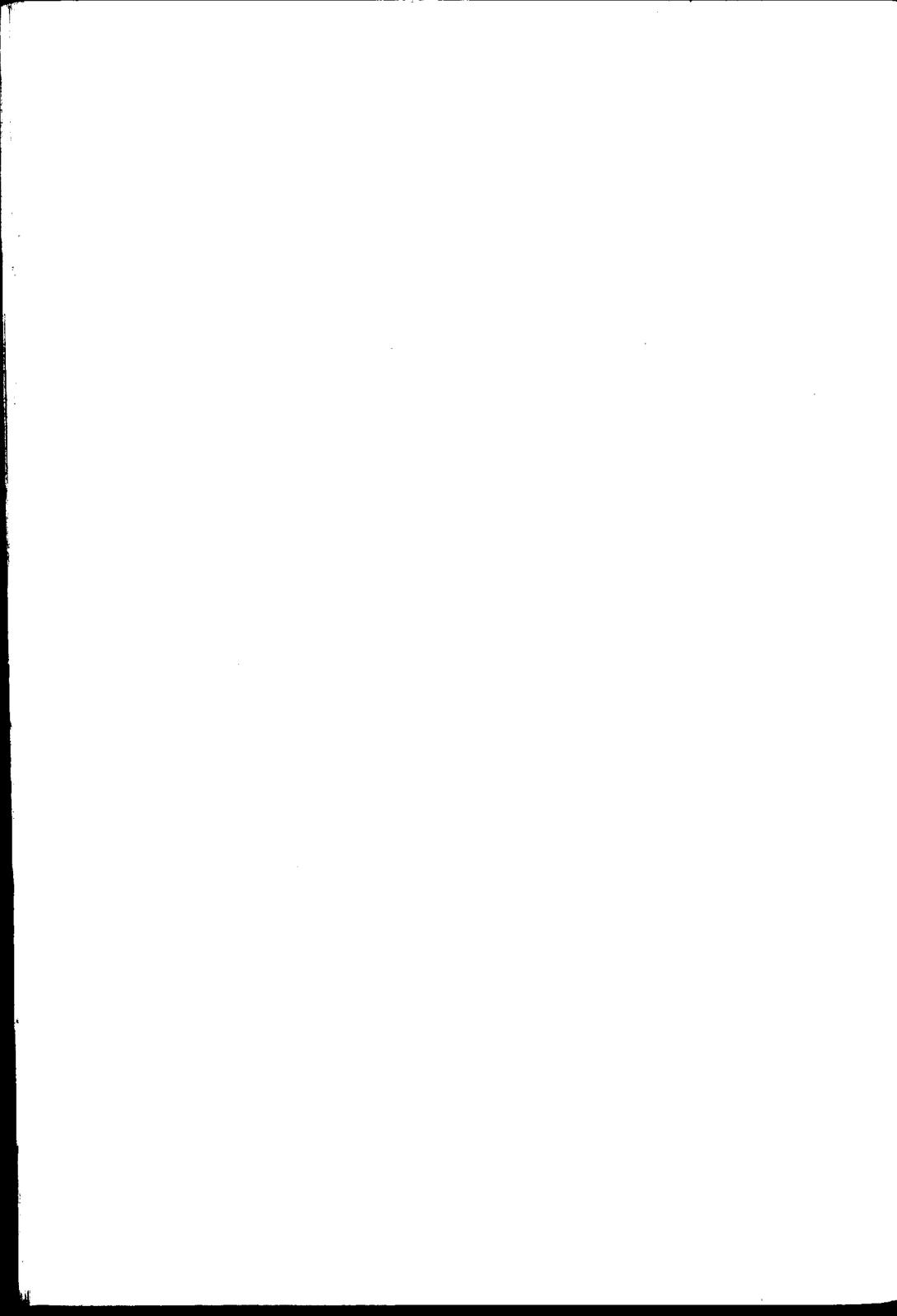
Die vorliegende Untersuchung ist im Laboratorium der medicinischen Klinik auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Prof. Finkler ausgeführt. — Zum Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, diesem hochverehrten Herrn für das mir gütigst zur Verfügung gestellte Material, sowie für die freundliche Unterstützung beim Anfertigen der Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen. In gleicher Weise danke ich Herrn Dr. Pletzer für das freundliche Entgegenkommen bei Benutzung des Laboratoriums.

## Verzeichnis der Literatur.

---

- Virchow: Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie: Infektions-  
Krankheiten.
- Schmidts Jahrbücher: Jahrgang 1856.
- Thiersch, Infectionsversuche an Tieren mit dem Inhalt des Cholera-  
darms, München 1856
- Finkler und Prior: Forschungen über Cholera-bacterien: Ergänzungshefte  
zum Centralblatt für allgemeine Gesundheitspflege. 1. 5 u. 6.
- Berliner Klinische Wochenschrift: Jahrg. 1884, 4. August.
- Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde.
- Cantanie: Giftigkeit der Cholera-bacillen: Deutsche medic. Wochen-  
schrift 1886 Nro. 45.





## Vita. 5

Geboren wurde ich, Hubert Nachtsheim, kath. Confession, Sohn des Gasdirektors Friedrich Nachtsheim in Boppard und der Christine, geb. Alken, zu Boppard am 24. Juni 1865.

Meinen ersten Unterricht erhielt ich in der Semmarübungsschule zu Boppard; im Jahre 1874 trat ich in die Sexta des dortigen Progymnasiums ein und besuchte nach Absolvierung dieser Anstalt die Prima des Kgl. Gymnasiums zu Coblenz, welches ich Ostern 1884 mit dem Zeugnis der Reife verliess.

Um mich dem Studium der Medizin zu widmen, ging ich im S.-S. 1884 nach Bonn. Hierselbst machte ich das Tentamen physicum im Wintersemester 1885/86 und bezog in dem folgenden Semester die Universität Freiburg, wo ich meiner halbjährigen Militärflicht mit der Waffe genügte. Im W.-S. 1886/87 kehrte ich wieder nach Bonn zurück und bestand hier das Examen rigorosum am 8. Juni 1888.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Docenten:

In Bonn: Barfurth, Binz, Burger, Clausius, Doutrelepont, Finkler, Finkelburg, Kekulé, Kocks, Koester, Kruckenberg, v. Leidig, Nasse, Nussbaum, Pflüger, Pohlig, Prior, Ribbert, Rühle, Rumpf, Sämisch, Schaaflhausen, Strassburger, Trendelenburg, Ungar, v. La Valette St. George, Voit, Walb, Witzel.

In Freiburg: Thomas.

Allen diesen hochgeehrten Herren hiermit meinen verbindlichsten Dank.

## Thesen.

---

Die Cholera asiatica und nostras sind nicht zwei Krankheiten, die zufälliger Weise in ihren Erscheinungen mit einander übereinstimmen, sondern dieselben stehen in verwandschaftlicher Beziehung.

Die Virulenz der Cholera bacillen ist keine constante, sondern kann durch fortgesetzte Züchtung vermindert werden.

Sechs bis acht Wochen nach der Geburt ist die beste Zeit zur Operation der einfachen Hasenscharte, während man bei doppelseitiger mit prominentem Zwischenkiefer noch länger warten soll.

---

10777

3

1711

3



103