



UNDERSÖKNINGAR
ÖFVER MÖJLIGHETEN AF MIKROBERS
INTRÄNGANDE GENOM DEN OSKADADE
TARMSLEMHINNANS YTA.

BIDRAG TILL DEN ALLMÄNNA INFEKTIONSLÄRAN.

AKADEMISK AFHANDLING

SOM MED FÖRSTÅND AF

VIDTERFARNA MEDICINSKA FAKULTETEN I UPSALA

FÖR VINNANDE AF MEDICINSK DOKTORSGRAD

TILL OFFENTLIG GRANSKNING FRAMSTÄLLES

AF

CARL JONAS GUSTAF SUNDBERG,

MED. LIC., T. F. LABORATOR I EXPERIMENTEL PATOLOGI
OCH PATOLOGISK ANATOMI

Å LÄROSALEN N:o IV

ONSDAGEN DEN 2 MARS 1892

KL. 10 F. M.

Med 2 Tafel.



UPSALA 1892.

ALMQVIST & WIKSELLS BOKTRYCKERI-AKTIEBOLAG.

Till

Professor P. Hedenius

*med uttryck af lärjungens värnadt
och tacksamhet.*

Carl Sundberg.

Bakteriologien har i sin tillämpning på infektionssjukdomarne så genomgripande omdanad dessas allmänna patologi, att vi väl kunna säga, att bland alla djur- och menniskoverldens sjukdomar infektionssjukdomarne äro att räkna bland dem, som till sina orsaker och sitt väsen äro de bäst kända. Och likväl måste vi medgifva, att många frågor, frågor, som till och med ega alla anspråk på att kallas kardinalfrågor, ännu äro höljda i dunkel eller besvarade endast med mer eller mindre hållbara hypoteser; länge än torde tiden räcka för detaljstudierna, innan en allmängiltig åskådning öfver det hela unnas oss. En sådan fråga, ännu obesvarad ehuru hon ligger så nära till hands, gäller de djurorganismen tillförda patogena mikrobernas förhållanden till de första, angreppspunkterna vid de olika *atria morborum*.

Erfarenheten har lärt, att de patogena mikroberna kunna öfverföras till mennisko- och djurkroppen på alla de vägar, på hvilka formade element öfverhufvud pläga intränga i densamma. De tvenne vägar, som framför andra ådragit sig vår uppmärksamhet på grund af deras väsentligare betydelse som smittämnenas ingångsportar vid flere af de mest härjande farsoterna, äro respirations- och digestionsorganen.

I en tid, då man ej ännu kände det verkliga antalet af de i luften under vanliga förhållanden befintliga mikroberna och därför så lätt öfverskattade detsamma, såg man i den inandade luften det ojämförligt allmännaste transportmedlet

för mikrober till djurorganismen och därmed i lungorna den vanligaste ingångsporten för de sjukdomsalstrande arterna bland dem. Det var dock andra och mera talande skäl, som förde den framstående Münchener-hygienikern V. PETTENKOFER till denna åsikt.

Genom KOCHS upptäckt af den asiatiska kolerans samt KLEBS' och EBERTHS af tyfoidfeberns mikrober och studiet af dessa sjukdomars utbredningssätt modifierades denna åskådning väsentligt. Uppmärksamheten riktades allt mera på tarmkanalen såsom ingångsport för patogena mikrober, och antalet af de infektionssjukdomar, om hvilka man f. n. allmänt antager, att deras virus eger eller kan ega sin ingångsport i tarmslemhinnan, är tämligen stort. De viktigaste bland dem äro: den asiatiska koleran, tyfoidfebern, tuberkulosen, mjältbranden, de olika formerna af svinpest, svinrödsjukan och hönskoleran*.

Men äfven bland de mikrober, som i regel välja eller antagas välja andra ingångsportar — huden, de yttre slemhinnorna eller lungorna —, förrirra sig några stundom till tarmen. Sålunda tala enstaka observationer för att t. ex. *actinomyces* (BOSTROEM)¹, *rots* (FRIEDBERGER, FRÖHNER)² m. fl. någon gång kunna förvärfvas genom upptagandet af respektive smittämnen i tarmen. Ännu flere exempel skulle helt visst gifvas oss, om vi redan kände orsakerna till de olikgestaltade formerna af dysenteri, gula febern, inhemska koleran m. fl. infektionssjukdomar, för hvilka vi med all säkerhet kunna antaga ett parasitärt ursprung.

Äfven de normalt inom tarmkanalen förekommande mikroberna synas af ett antal senare iakttagelser att döma under

* Att en del parasiter ur djurriket angripa organismen från tarmkanalen — trikiner, dynt, m. fl. — är ett väl bekant faktum, hvarom jag endast på detta sätt må påminna.

vissa förhållanden vinna en patogen betydelse. Särskildt har på sista tiden *bacterium coli commune* ESCHERICH blifvit misstänkt för sina sjukdomsalstrande egenskaper. Så hafva HUEPPE³, GILBERT och GIRODE⁴ uttalat sig för denna tarmmikrob som orsak till en del fall af inhemsk kolera; de senare hafva isolerat denna bakterie ur cerebrospinalvätskan, pleurahälornas transsudat, blodet, lever och mjälte i 3 fall af denna sjukdom. MALVOZ⁵ menar, att en stor del af peritoniter med intestinalt ursprung bero på infektion med *bacterium coli commune*. andras observationer att förtiga.

En grupp af sjukdomar, som efter all sannolikhet med ökadt antal af observationer kommer att öka tarminfektionernas antal, äro de s. k. kött-, korf- och ostförgiftningarne. Att dessa ej blott äro att uppfatta som intoxicationssjukdomar, därpå tyda de af GÄRTNER⁶, KARLINSKI⁷, GAFFKY och PAAK⁸ beskrifna »köttförgiftningarne», vid hvilka, åtminstone torde detta gälla GÄRTNERS iakttagelse, en verklig infektion föreläga.

Dessa exempel visa till fullo tarmens betydelse att vara en vanlig och viktig ingångsport för patogena mikrober.

Tillfällena för mikrobers införlifvande med tarminnehållet äro också synnerligen många. Ej blott med föda och dryck upptagas de däri. Äfven respirationsluften tör helt visst tillföra digestionskanalen ett större antal mikrober än till lungorna. För detta tala särskildt HILDEBRANDTS⁹ inandningsförsök på djur, af hvilka det framgår, att de med luften inandade mikroberna till största delen fastna i näshålans och svaljets slemhinnor, hvarifrån de sedan, efter eventuel förökning, vid sväljning kunna sopas ner i magsäcken *. Också

* Dessa undersökningar gälla visserligen blott kaniner, men känne domen därom, att äfven lungor från andra djur likasom ock från människa ej innehålla utvecklingsdugliga mikrober, åtminstone ej i någon nämnvärd mängd,

hyser ingen af de kroppshålor, som direkt utmynna i den yttre verlden, en sådan mängd mikrober som just tarmkanalen, hvars innehåll i somliga delar af densamma till en väsentlig del just utgöres af sådana.

Gent emot så många öfverhängande faror för infektion skyddas dock organismen af flere, för mag- och tarmkanalen delvis alldeles säregna förhållanden. I första rummet hafva vi i detta hänseende att tänka på magsaften med dess salt-syrehalt, som i styrka motsvarar ungefär den procent syra, som man experimentelt visat erforderlig men ock tillräcklig för att försvaga och döda åtminstone de vanliga förruttnelsemikroberna (N. SIEBER¹⁰, MIQUEL¹¹ m. fl.). Talrika undersökningar äro gjorda, som visa denna magsaftens antiseptiska verkan. BUNGE¹² antar t. o. m., att magsaftens hufvudbetydelse just ligger i denna dess egenskap. Om det ock kunde vara af intresse att redogöra för de undersökningar, som afhandla detta ämne, så måste jag dock här afstå därifrån likasom jag ock blott i största korthet kan beröra de arbeten, som bevisa, att äfven denna kraft ej betingar någon oemottaglighet för tarmkanalen.

Först må vi då anmärka, att bacillsporer utan men tåla vid magsaftens inverkan (FALK¹³, FRANK¹⁴ m. fl.). Ej nog härmed: äfven ett ej obetydligt antal vegetativa former af mikrober trotsa magsaften. Så är förhållandet bl. a. med *bacillus cholerae gallinarum* (HUEPPE¹⁵), *micrococcus tetragenus*, *staphylococcus pyogenes aureus*, *bacillus cuniculicida*, *bacillus indicus* m. fl. (FLÜGGE¹⁶). MILLER¹⁷, som väl hittills renodlat de flesta af munhålets mikrober, anser, att dessa allesamman oskadt kunna passera magsäcken. Äfven BAYERS¹⁸ försök med saltsyras inverkan på de af honom ur *fæces*

torde berättiga till antagandet af i det närmaste likartade förhållanden äfven för dem.

renodlade bakterierna nr 1 (*bacterium coli commune*) och 2 (*bacterium lactis aërogenes*) peka åt samma håll. De i många hänseenden intressanta undersökningarne af MACFADYEN, NENCKI och SIEBER¹⁹ lemna äfven ett beaktansvärdt bidrag till denna fråga. Nämnade forskare hade tillfälle att under en längre tid studera de kemiska processerna i tunntarmen, särskildt med hänsyn till mikrobernas betydelse för dessa, på en i öfrigt frisk kvinna, som var opererad för ett inklämdt bräck och därvid *anus præternaturalis* måst anläggas. Öppningen i tarmen motsvarade tunntarmens öfvergång i blindtarmen. Vid olika föda ändrades bakteriefloran i tunntarmen, och förf. kommo till den slutsatsen, att för tunntarmen ej finnes någon karakteristisk flora, såsom fallet är med munkaviteten och groftarmen, där t. ex. resp. *leptothrix buccalis* och *bacterium coli commune* äro bofasta. Mikroberna variera »even with a slight change in diet» (l. c. pag. 416—417).

För de arter åter, som äro ömtåligare för saltsyra, såsom särskildt tyfoïdbacillen och koleraspirillen, finnas tillräckligt många möjligheter att undgå magsaftens dödande inverkan. Frånsedt att saltsyrehalten under sjukliga förhållanden kan vara nedsatt eller t. o. m. ingen, så kunna de mikrober, som med vätskor eller tunnflytande föda tillföras magsäcken, så snart tömmas ur densamma, att de dessförinnan ej hunnit förstöras; mikroberna kunna inkapslas i födobeståndsdelar — kaseinklumpar o. m. d. — och därigenom undandragas magsaftens inverkan.

Från senaste tiden föreligga dessutom några undersökningar, genom hvilka det göres högst sannolikt, att en magsaft, som är rik på lösta ägghvitämnen, verkar långt mindre kraftigt parasitdödande än en ägghvitefattig sådan. För ett sådant förhållande tala HAMBURGERS²⁰ och KÄRRHJELMS²¹ för-

sök. I alla föregående experiment har man pröfvat inverkan på mikroberna af antingen klorvätesyra resp. pepsin-klorvätesyra eller ock af genom sondering eller magfistel upphemstad magsaft, som då i regel tagits så ren som möjligt. Enligt de nämnda författarne har man oriktigt jämfört de så vunna resultaten med förhållandena under den normala kymusbildningen. De enda mikrober, som HAMBURGER och KABRHEL funno ej motståndskraftiga mot magsaft, voro tyfoïdbacillen och koleraspirillen.

Om vi alltså i magsaften ock hafva en regulator mot abnorma jäsnings- och förruttelseprocesser, som med sina verkningar sträcker sig ej blott till magsäcken utan ock till tarmen, samt därjämte ett synnerligen beaktansvärdt skydd mot infektioner på denna väg, så räcker dock denna kraft ej ensam till för att förklara de relativt till infektionstillfällena sällsynta tarminfektionerna. Bäst belyses detta, om vi erinra oss t. ex., att möss kunna utfodras med betydande mängder mjältbrands-sporer, medan de, churu synnerligen mottagliga för mjältbrand, däraf endast undantagsvis infekteras, men att å andra sidan får med säkerhet infekteras vid samma anordning af försöken.

Det ligger i öppen dag, att man för att förklara dessa förhållanden har att räkna med flere faktorer. I hvad mån kunna tarmslemhinnans, leverns och pankreaskörteln's sekret inverka; huru reaktionen och näringsvärdet inom kymusmassorna för de skilda mikroberna? Hvilken betydelse kan den ringa halten af syrgas eller närvaron af andra gaser hafva? Huru inverkar antagonismen mellan de normala tarmmikroberna och de tillfälligtvis tillförda patogena o. s. v.? Angående alla dessa moment veta vi på det hela taget endast föga. Och det, som vi därom känna, talar föga för en kraf-

tigare antiparasitär verkan hos digestionssekreten. Så har FALK¹⁴ funnit, att mögelsvampar, mjältbrands- och tuberkelbaciller ej nämnvärdt påverkas af trypsinlösningar eller galla, medan däremot förruttnelsen torde ega någon betydelse för dessa mikrobers oskadliggörande. LEUBUSCHER²² har efter försök med tarmsaft (genom fistel på hund), trypsinlösning och galla (från svin, nötkreatur och människa; från människa hemtad genom gallfistel) vunnit liknande resultat. Fria gall-syror förmådde däremot i mättade lösningar hämma utvecklingen af mjältbrandssporer. Särskildt har man länge antagit gallan begåfvad med mikrobdödande egenskaper. Det förnämsta stödet för denna uppfattning har man sett i den stegrade förruttnelsen inom tarmen, när gallan af någon anledning afstänges från tarminnehållet. Möjligen äro orsakerna därtill dock andra än en specifik egenskap hos gallan, som t. o. m. själf synnerligen lätt ruttnar, när hon ej skyddas för tillblandning af mikrober. Dessa frågor måste ännu anses stå öppna och jag får för deras närmare kännedom hänvisa till handböckerna i fysiologi.

Vid betraktande af den, så vidt vi hittills känna, någorlunda konstanta flora af mikrober, som hyses af groftarmen, är det dock tydligt, att bland de med födan eller annorledes införda månggestaltade formerna ett stort antal måste gå under inom tarmen medan andra återigen där finna marken god nog för sin vidare förökning, och detta gäller likaså mycket för de saprogena mikroberna som för möjligen tillförda patogena. En faktor, som för dessa senare har sin särskilda och viktiga betydelse, är den oskadade tarmslemhinnans eventuella genomträngbarhet för mikrober.

Liksom infektioner genom huden och de yttre slemhinnorna i regel — undantag gifvas — förmedlas genom förut öppnade portar, sår af olika slag, instick o. s. v., så är det

ju ock möjligt, att äfven i lungorna och tarmen sådana por-
tar äro nödvändiga eller åtminstone att endast sådana mi-
krober tränga in genom dessa ytor, som i sig bära förmågan
att primärt framkalla sjukliga förändringar i epitelierna, upp-
luckring af desamma, desquamation, nekros, o. s. v. Tarm-
slemhinnans och lungalveolernas epitelbeklädnad skulle alltså
vara ett ogenomträngligt stängsel på samma sätt, som man
förr har antagit placenta vara det, för infektiönsämnens öfver-
förande mellan moderdjur och foster.

Det är denna fråga i hvad tarmen beträffar, som jag
gjort till föremål för de studier och undersökningar, hvilkas
resultat här meddelas.

I en afdelning I redogöres för andras och
mina egna iakttagelser öfver förekomsten af en
normal invasion af tarmmikrober genom tarm-
slemhinnan.

Afdelningen II afhandlar hittills gjorda un-
dersökningar för att utröna, om patogena mikro-
ber kunna passera oskadad tarmslemhinna.

Afdelningen III omfattar mina egna under-
sökningar i samma hänseende.

I.

Vi erinra oss från den vetenskapliga strid, som under 1870-talet utkämpades angående de vid olika infektionssjukdomar, hufvudsakligen de septiska och pyämiska sårinfektionerna, i blodet och i de sjuka väfnaderna funna mikroparasiternas betydelse, att motståndarne till den åsikt, som i dessa parasiter ville se den specifika orsaken till infektionerna, bland de många motskälcn äfven anförde detta: den fysiologiska förekomsten af mikrober i de friska väfnaderna och det cirkulerande friska blodet.

Dels genom mikroskopiska iakttagelser från sådant blod, men framförallt genom experiment ansågo sig flere forskare (HENSEN²³, BILLROTH²⁴, TIEGEL²⁵ m. fl.) ega bevisen för att redan den lefvande friska organismen i sina väfnader och safter inneslöte mikrober eller deras sporer, och BILLROTH fann bl. a. äfven däri stöd för sin teori om mikrobernas endast tillfälliga betydelse för sårinfektionerna. I konkurrensen med de animala friska väfnadernas vitalitet kommo dessa mikrober visserligen till korta och förmådde ej utveckla sig inom organismen, förrän denne på någon punkt genom en sjuklig förändring bildat en lämplig jordmån, men mikroberna funnos dock alltid närvarande.

Betydande röster höjdes dock mot talet om präexistensen af mikrober inom organismens safter och väfnader. Bland sådane kunna vi nämna namnen RINDFLEISCH²⁶, PANUM²⁷, KLEBS²⁸, PASTEUR²⁹ och något senare R. KOCH³⁰. Mot

dessas forskares öfvertygande experiment gjordes likväl invändningar och till trots därpå, att PASTEUR kunde bevara direkt från det lefvande djuret upphemtadt blod i sina steriliserade kärl, utan att någon förruttelse inträdde, lefde dock ännu läran om mikrobers präexistens i blodet och väfnaderna.

Hon öfverlefde likaledes de betänkligheter, som LEWIS' och CUNNINGHAMS³¹ samt TRAUBES och GSCHIEDLENS³² intressanta försök måste framkalla, då dessa forskare visade, att om mikrober, och särskildt förruttnelsemikrober, injicirades äfven i betydande mängd i blodmassan hos varmblodiga djur, dessa mikrober inom kort tid försvunno ur blodet, så att de ej längre där kunde påvisas.

Först med MEISNERS³³, ZAHNS³⁴ och HAUSERS³⁵ arbeten, som utfördes i början af 1880-talet med de nya och tillförlitliga metoder, som vid denna tid voro uppfunna, lemnades de fulla bevisen för att blodet och de inre väfnaderna hos varmblodiga djur under det friska tillståndet äro fria från mikrober*.

Därmed bortföll dock icke möjligheten af en beständig fysiologisk invasion af saprogena mikrober genom lungalveolernas och tarmslemhinnans epitelier, de vägar, som man hela tiden allmänt antagit öppna för mikroberna. Följande ord af COHNHEIM i hans *Vorlesungen über Allgemeine Pathologie*³⁶ äro uttrycket för den vid denna tid vunna ståndpunkten: »Zweifellos werden gerade von den Bakterien grosse Mengen in der Schleimhaut der Luftwege aufgehalten und alsdann durch die Flimmerbewegung wieder hinausbefördert; aber ebensowenig darf man bezweifeln, dass zahlreiche Exemplare

* En utförligare redogörelse öfver denna fråga finnes på vårt språk i Doktor Edw. Selanders gradualafhandling, Luftundersökningar vid Waxholm, Stockholm 1887, sid. 38-76.

von diesen Organismen bis in die Alveolen und von hier, gleich den Kohlentheilchen, in die Lymphbahnen der Lungen, d. h. in die Säfte des Organismus gelangen; ob sie hier schon innerhalb der Lungen oder in den Bronchialdrüsen oder in welchem Organ sonst vernichtet werden, ist nicht bekannt; nur so viel steht fest, dass sie beseitigt oder vernichtet werden.» Detta yttrande gäller om lungorna men kunde lika väl *mutatis mutandis* vara uttaladt om en invasion genom tarmen, såsom HILJER³⁷ några år förut skref: »Man ist vollkommen berechtigt anzunehmen, dass genau auf die gleiche Weise, wie die zur feinsten Emulsion zertheilten Fettkügelchen der Nahrung, auch einzelne Monadenkörner in die Chylusgefässe der Schleimhaut resorbirt und somit auch in weitere Circulationsbanen, in der Körperkreislauf aufgenommen werden können, ein Vorgang, der bei der Frequens dieser Organismen im Darmkanal gewiss als häufig angenommen werden muss.»

Bestämda bevis — i form af mikroskopiskt påvisade mikrober inom lungväfnaden eller tarmväggen — för ett sådant ständigt fortgående, fysiologiskt inträngande af saprogena mikrober genom dessa nämnda kroppsytor förefunnos dock icke. Det var, såsom det redan är antydt, analogierna med kolpartiklarnes upptagande genom lungornas epitel och fettets genom tarmens, som utgjorde det förnämsta stödet. Äfven för tarmen finnas uppgifter om, att kol och därmed jämförliga partiklar upptagas genom dess chyluskärl och med dessa öfverföras till mesenterialkörtlarne o. s. v. ARNOLD behandlar jämväl denna fråga i sitt utförliga arbete, *Staubinhalation und Staubmetastase*³⁸, men han kan ej bekräfta dessa uppgifter. Af samma mening synes ock HEIDENHAIN^{39a} vara.

Om alltså analogierna med ett upptagande af kol o. dyl. genom tarmen ej kunna tillmätas afgörande betydelse, så skulle

väl här i stället jämförelsen med fettkulornas resorption vara så mycket påtagligare: liksom fettkulorna genomträngde epitelet, så gjorde ock de normala tarmmikroberna och eventuellt de patogena främlingarne detta. Därvid har man dock förbisett den möjligheten, att organismen just för denna process, fettets resorption, använder sig af alldeles säregna krafter, hvilkas betydelse för fettets upptagande genom tarmslimhinnan ej utan vidare tillåter en tillämpning på mikrobernas förhållande i samma hänseende.

Liksom åsikten om mikrobers normala förekomst i blodet och väfnaderna hos friska djur blef bevisad ohållbar, så hotade ock en väsentlig inskränkning åsikten om den fysiologiska invasionen af mikrober genom lungor och tarm.

FODOR⁴⁰ och WYSSOKOWITSCH⁴¹ hade återupptagit de äldre försöken af TRAUBE och GSCHIEDLEN m. fl. att injiciera mikrober i blodomloppet, och de konstaterade därvid i likhet med sina föregångare, att dessa mikrober på kort tid och i stort antal försvunno ur den cirkulerande blodmassan. Medan FODOR i denna omständighet blott såg förklaringen till att de mikrober, som under normala förhållanden trängt in i safterna, så hastigt dödades, att man ej längre kunde påvisa dem, gick WYSSOKOWITSCH ett steg längre. WYSSOKOWITSCH förnekade hvarje fysiologisk import af mikrober genom lunga och tarm därvid stödjande sig dels på de resultat, som han nådde med injektionsförsöken af olika mikrober i blodmassan, dels ock på experiment med inhalation och utfodring af dylika*.

* Anordningen af WYSSOKOWITSCHS experiment var i korta drag följande. Renkulturer af mikrober insprutades i en på försöksdjuren blottlagd ven, hvarefter djuren dödades och undersöktes på olika tids mellanrum efter injektionerna. W. fann nu, att, medan de insprutade mikroberna hastigt nog försvunno ur det cirkulerande blodet, så att kulturer från hjärtblod och större kärl förblefvo sterila, mikroberna däremot magasi-

FLÜGGE⁴², under hvilkens ögon W:s arbete utfördes, sammanfattar resultaten därpå med följande ord: »Demnach haben wir die frühere Vorstellung, dass von der intacten Lunge oder vom normalen Darm aus Bakterien mit Leichtigkeit ins Blut und von dort in die Organe des Körpers übertreten können, entschieden aufzugeben; der Körper des Warmblüters bietet vielmehr nirgends eine für Krankheits-erreger — soweit dieselben bis jetzt bekannt sind — ohne wesentliche Alteration des normalen Gewebes passirbare Oberfläche.» Och särskildt för de patogena mikroberna tillfogar FLÜGGE ytterligare: »Vielmehr ist die eine Art und Weise, welche zur Etablierung eines Infektionserregers im Blute und in den inneren Organen des Körpers führen kann, durch das Bestehen einer groben Invasionspforte gegeben, welche den Uebergang ins Blut gestattet, also einer Wunde der Haut oder der Schleimhäute, welche mit einem Blutgefäss communicirt»*.

nerades i några inre organ, levern, njälten och benmärgen. Inom dessa organ kunde de behållas i utvecklingsdugligt tillstånd i timmar, dagar, ja, sporer af bacillus subtilis t. o. m. månader. Om en fortgående invandring af mikrober genom lunga och tarm till blodmassan i verkligheten förefinnes, så skulle man ju under sådana förhållanden regelbundet återfinna lifsdugliga mikrober i inre organ. Detta är dock icke förhållandet, och därmed faller också tanken på den fysiologiska invasionen af mikrober.

För att ytterligare styrka detta påstående, lät W. anställa inandnings- och utfodringsförsök med mikrober i masskulturer; äfven dessa utföll i samma riktning. — Någon utförlig publikation öfver denna senare del af W:s arbete finnes hittills blott för lungorna⁴³, och i denna har W. gjort en väsentlig inskränkning, i det att han förnekar möjligheten af en allmän infektion genom intakta lungor endast för sådana mikrober, som inom lungan ej kunna växa och föröka sig.

* Denna sats af FLÜGGE, lösryckt ur sitt öfriga sammanhang, erbjuder ej någon svårighet för tolkning, men om den sammanställes med det, som på närmast föregående och efterföljande sidor i hans bok anföres, råkar man i första hand i någon förlägenhet om den innersta meningen af densamma. Frågan gäller, om därmed förnekas hvarje invasion af mikro-



I det följande få vi tillfälle att återkomma till dessa WYSSOKOWITSCHS-FLÜGGES experiment och de därur dragna slutsatserna.

Emellertid förelägo redan vid denna tid några bestämda uppgifter om en mikrobinvasion hos vårt vanligaste försöksdjur, kaninen, från tarminnehållet in i tarmväggen.

RIBBERT⁴³ och BIZZOZERO⁴⁴ publicerade samtidigt och oberoende af hvarandra de första fynden i denna riktning. Dessa forskare hade iakttagit, att inom lymfölikklarne hos kaninens *sacculus rotundus* och änddelen af blindtarmen, den s. k. *processus vermiformis*, funnes regelbundet mikrober i tämligen riklig mängd. Sedermera konstaterades detta af en METSCHNIKOFFS lärjunge, A. RUFFER⁴⁵. Angående förloppet af denna passage yttra sig dock RIBBERT, BIZZOZERO och RUFFER i olika mening.

RIBBERT anser, att mikroberna i fråga, som utgöras af alla de brokiga former, hvilka karakterisera tarminnehållet, genomtränga de fullt intakta epitelcellerna öfver folliklarnes spetsar. Mestadels påträffas mikroberna i kutikulärskifvan. I den mellersta zonen af epitelerna, där hvarest kärnorna ligga som talrikast, finnas de i färre antal, på många kärnor blott en stafbakterie. Huruvida dessa mikrober ligga i själfva cellprotoplasman eller emellan cellerna, detta lemnar RIBBERT ofafgjordt, ehuru han dock är böjd att tro det förra, som långt lättare later förklara sig genom antagandet af epi-

ber genom oskadd lunga och tarm (naturligtvis med undantag för dem, som själfständigt framkalla läsioner på dessa ytor) eller blott passagen därigenom till blodet. Af flere omständigheter att döma, synes mig det förra vara R:s mening. Bland sådana omständigheter må jag nämna följande. Sid. 606 (l. c.) heter det, att de patogena mikroberna i berörda hänseende förmodligen förhålla sig som de alldagliga bebyggarena på kroppsyterna. Men om passagen äfven blott genom epiteliet för de senare vore möjlig, då bortfölle ju all mening i antagandet af de nämnda friska organytorna såsom skydd för de infektiösa parasiterna.

teliernas aktiva verkan vid invasionen, än om man antager, att mikroberna genom sin egen rörelseförmåga tränga sig in. Möjligheten, att de genom epitelierna vandrande leukocyterna skulle förmedla transporten, afvisar RIBBERT på den grund, att man särskildt i epiteliernas kutikula ser talrika mikrober, utan att några vandringsceller synas i närheten. Från folliklarnes toppar kan man följa invasionen ända ned mot de djupare lagren. Närmare ytan ligga mikroberna fria mellan lymfcellerna, på djupet finnas de mestadels intracellulärt. Här är ock gränsen för deras spridning gifven; i lymfkörtlarne i mesenteriet o. s. v. finnas inga mikrober.

Annorlunda tolkar BIZOZZERO sitt fynd. Han antager nämligen, att mikroberna få tillfälle att komma in i tarmväggen genom de defekter i epiteliernas sammanhang, som uppstå, där vandringsceller genombryta dem: »Es bietet also den im Darminhalte befindlichen Bakterien bequemen Durchgang dar; und in der Tat sind die Bakterien in bedeutender Menge auch in der ganzen Dicke der Epitelschicht zu finden.» Inom folliklarne samlas mikroberna i stora celler af obekant ursprung, »Phagocyten», »nicht die gewöhnlichen Lymphzellen».

RUFFER har utfört sina undersökningar under ledning af METSCHNIKOFF, fagocytoslärans upphöfsmän och förnämste förkämpe. RUFFER betraktar också saken sasom ett fenomen af fagocyters verksamhet. Smärre mono- eller polynukleära lymfceller vandra ut genom epitelierna ända till slemhinnans yta. Där upptaga de i sig tarmmikrober för att därmed laddade åter draga sig in. Inom folliklarne återfinnas dessa mikrofager uteslutande ytligare delar fria, på djupet upptagas de i stora, epiteloidea celler, makrofager, inom hvilka såväl en del mikrofager själfve som de i dem inneslutne mikroberna degenerera. Aldrig ligga mikrober fria mellan lymfcellerna,

alltid i dem, och aldrig finnas de i epitelceller, ej heller mellan sådana, utan att mikrofager samtidigt äro till finnandes och innesluta mikroberna *.

Men huru förhåller det sig i detta hänseende med andra områden af kanintarmen och hos andra djur och människan?

RIBBERT kunde med den af honom använda färgningsmetoden, GRAMS metod, ej påvisa några mikrober inom andra områden af kaninens tarm, ej heller hos andra djur eller människan. Särskildt anmärker RIBBERT, att äfven inom lymffolliklarne i hundens groftarm, som äro byggda på samma sätt som hos kaninen, mikrober saknas. Han anser dock, att processen försiggår tämligen allmänt hos alla djur, ehuru man till följd af dess mindre utsträckning eller på grund af mikrobernas hastigare förstörelse ej mikroskopiskt kan demonstrera densamma.

RUFFER åter igen har varit något lyckligare. Han fann mikrober äfven inom de Peyerska lymfkörtelgrupperna i kaninens tunntarm, men här dock i väsentligt mindre antal; under det att de i färgade snitt funnos ända till ett antal af 200 i ett enda synfält från folliklarne inom *processus vermiformis*, fann han blott 6 till 12 exemplar i de Peyerska körtelgrupperna i tunntarmen inom hvarje synfält. Äfven här är passagen bunden vid mikrofager. På samma sätt förhåller det sig hos hund och marsvin, med den skillnaden dock, att dessa mikrober ej låta sig färgas på vanligt sätt. Med starka

* Det intressanta spörsmålet, om de i lymffolliklarne betingliga mikroberna äro döda eller ännu utvecklingsdugliga, har MAXFREDI¹⁶ försökt att lösa genom ett enkelt men fyndigt experiment. M. stack in under den omsorgsfullt desinfekterade tarmserosan steriliserade kapillärrör af glas, och han kunde med dessa upphenta parenchymhalt, som visserligen visade sig innehålla färgbara mikrober, men vid odlingsförsök slog dessa alltid fel.

fuchsinlösningar kunde RUFFER dock färga dem. Annars visade de sig, särskildt i de talrika makrofagerna hos marsvin, mestadels i degenerationsformer. RUFFER antager också, att man här har att göra med ett allmänt förekommande fenomen inom tarmen hos olika djur, om det ock ännu på grund af våra bristfälliga färgreaktioner på intracellulära och delvis degenererade mikrober möter svårigheter att påvisa fenomenet i den utsträckning, som det med all sannolikhet eger.

Stanna vi vid dessa i korthet framställda skildringar af mikrobers normala transport genom tarmepitelierna från tarm-
innehållet, så finna vi, att densamma af de trenne forskare, som närmare beskrifvit en sådan, tolkats på lika många skilda sätt:

1:o) mikrobernas passage förmedlas sannolikast af epitelcellernas aktiva verkan och går genom dessa cellers kroppar, mindre antagligt passera mikroberna emellan epitelierna; fenomenet kan blott visas i kaninens *processus vermiformis* och *sacculus rotundus* men förekommer med all sannolikhet allmänt (RUBBERT);

2:o) mikroberna intränga i nyss nämnda tarmdelar genom de luckor i epiteliernas kontinuitet, som bildas af utträdande vandringsceller (BIZOZZERO);

3:o) mikroberna upptagas af vandringsceller (makrofager), som vandrat ut till tarmens yta, och transporteras med dessa åter in i tarmväggen, där de hufvudsakligen inom makrofager gå under. Och detta gäller ej blott om den nyss anförda delen af kanintarmen, utan äfven andra tarmområden hos kanin liksom ock hos andra djur, specielt hund och marsvin (RUFFER).

Dessa olika sätt att tolka det föreliggande fenomenet fordra i och för sig en förnyad pröfning därpå, som så mycket mer syntes mig nödvändig, då jag hoppades därur möjligen vinna någon hållpunkt för att riktigt bedöma gången, där de patogena mikroberna genomtränga tarmslemhinnan*. För att sålunda bilda mig ett eget omdöme öfver denna fråga har jag studerat lymföflöklarne och närgränsande delar dels af ändstycket af blindtarmen, den s. k. *processus vermiformis*, och *sacculus rotundus* dels ock af tunntarmen hos kanin samt motsvarande delar hos marsvin, möss och blindtarmarne hos höns.

Enär det vore möjligt, att olika resorptionstillstånd hos tarmen kunde ega någon olika betydelse, har jag låtit ungefär halfva antalet af djuren förut någon tid hungra — 12 till 20 timmar —, medan de öfriga åter dödats på en tid, då jag kunde förutsätta, att resorptionen vore i full gång. Inalles har jag undersökt 6 kaniner, 4 marsvin, 2 höns samt 8 hvita möss.

Materialet har preparerats på följande sätt. Friska djur, som förut ej användts till några experiment, hafva dödats, och deras tarmar omedelbart därefter uttagits och ouppklippta sköljts rena medels genomsprutning af svag sprit. För den följande härdningen har det, särskildt hvad mössen beträffar, varit fördelaktigt, om den i båda ändarna underbundna tarmen eller tarmstycket före nedläggandet i alkohol varit lindrigt utspänd af den insprutade spriten. Härigenom har tarmen mindre skrumpnat utan behållit sin form till lättnad

* Jag hade, redan innan jag vände mig till dessa undersökningar, vunnit åsikten, att de patogena mikrober, med hvilka jag dittills hade arbetat, kunde infektera försöksdjuren, utan att tarmen ännu företedde några anatomiskt påvisbara förändringar. Det hade dock varit omöjligt för mig att i de mikroskopiska snitten träffa resp. patogena mikrober så tidigt som inom epitelzonen; denna enskildhet måste alltså lösas på annan väg.

för snittskärning och färgning. För en del tarmar har jag först använt fixation med sublimatlösning och följande sprithärdning enligt HEIDENHAIN'S föreskrift. Efter härdningen i alkohol har materialet behandlats på öfligt sätt för inbäddning i celloidin eller parafin och skurits med slidmikrotom mestadels i seriesnitt.

För färgningen har jag hufvudsakligen brukat GRAMS metod, sådan denna modifierats af WEIGERT, samt dubbel-färgat med pikrokarmin eller vesuvin*. RIBBERTS föreskrift att vid affärgningen använda ättiksur sprit (1:10) och sedan alkohol har jag funnit synnerligen god, när den försiktigt användes. Härigenom affärgas dock mikroberna lätt. Mera skonamt och likväl tillräckligt sker affärgningen med en kombination af RIBBERTS metod (ättiksur sprit) och WEIGERTS anilinoljexylol.

Den mikroskopiska undersökningen af »*processus vermiformis*» och *sacculus rotundus* hos kanin.

Lymffolliklarna äro i dessa tarmdelar hopade till en tät infiltration. Därigenom omgestaltas hela tarmväggen till en sammanhängande PEYERSK plaque, inom hvilken de enskilda folliklarna dock ej nå ut till tarmens inre yta utan täckas delvis af ett körtelbärande slemhinneveck. Detta veck kan i snittet bäst liknas vid en KERCKRINGS valfvel med tillplattad och utbredd topp på ett sätt, som åskådliggöres genom den skematiska tvärsnittsbilden å tallan i figuren 1.

* Härvid färgas naturligtvis endast de med GRAMS metod färgbara mikroberna, hvaraf å andra sidan följer, att det egentliga antalet mikrober inom tarmväggen är större än det, som med denna metod verkligen påvisas. Å andra sidan har GRAMS metod så stort värde vid isolerad bakteriefärgning, att man ogärna lemuar densamma för andra mindre tillförlitliga metoder.

Toppen af follikeln är beklädd af ett sammanhängande lager cylinderepitelier, här och hvar i de djupare delarne uppblandade med vandringsceller. Enstaka sådana celler nå ända upp till epiteliernas kutikula, medan ännu en och annan ligger på ytan af epitelierna i tarmens lumen.

Ju längre man aflägsnar sig från högsta toppen nedåt folliklarnes sidoränder, ökas mängden af dessa vandringsceller, så att vid själfva omslagsranden af epitelierna upp emot slemhinneveckket (fig. 1 b tafl. I) deras antal är så stort, att epitelierna helt och hållet hafva mist sin regelbundna skapnad och i sin form bestämmas af de påträngande leukocyterna, såsom synes af figg. 2 och 3 tafl. I.

Den del af slemhinneveckket (fig. 1 f tafl. I), som vetter emot lymffollikeln, bär ett öfvervägande antal bägarceller, som i kanten af den runda öppningen, där slemhinnan slår sig om inåt tarmlumen, öfvergår i ett cylinderepitel af lika byggnad med tarmens i allmänhet.

I de inre delarne af dessa folliklar (fig. 1 a tafl. I) finner man större eller mindre områden, som i sin byggnad afvika från den omgifvande adenoida väfnaden och bestå af stora epiteloida celler i ett fint nätformigt stroma i ringa mängd. Dessa celler äro de s. k. makrofagerna, som enligt METSCHNIKOFF och hans lärjungars åsikt utveckla sig ur de omgifvande mikrofagerna.

Undersöker man nu med lägre förstoringar dessa folliklar på halten af mikrober, så kan man utan någon möda konstatera deras närvaro inom de olika delarne af follikeln, ty de finnas där ej i enstaka exemplar utan i betydande mängd. Alla talrikast äro de i de centrala delarne, makrofagernas region. Där finnas mikrober stundom i sådan massa, att man redan makroskopiskt kan i de färgade snitten se blå fläckar. Mot de perifera delarne af folliklarnes fria toppar

blifva mikroberna allt färre till antalet men finnas dock hela vägen, såväl inom den lymfoida väfnaden som inom epitelcellernas zon. Så snart vi nå epitelcellernas inre begränsning, kutikulan, se vi tarmmikrober ofta i betydande antal ligga kvar i tarmslemmet (oaktadt rengöringen af tarmen), men alltid får man intrycket af att det är en bestämd gräns mellan dessa mikrober och tarmväggen, och kutikulan utgör denna gräns.

Med afseende på antalet af mikrober inom folliklarne har jag ej kunnat finna någon skillnad hos hungrande och ej hungrande djur. Detta antal växlar i alla fall ganska väsentligt, så att ett område af *processus vermiformis* är rikare på mikrober, ett annat fattigare, likasom ock tvänne närliggande folliklar kunna förhålla sig olika i detta hänseende. Någon förklaring till detta faktum har jag ej funnit annat än denna, att där flera mikrober hafva trängt in mellan slemhinneveckan och folliklarne, där är ock en talrikare mängd hopad inom folliklarne -- och tvärtom; en förklaring, som ligger så nära till hands, att det väl kan synas öfverflödigt att framhålla densamma.

Ett annat förhållande vid den gröfre anordningen af mikroberna inom folliklarne, som jag däremot anser så mycket mera skäligt att betona, är detta. Om vi följa mikrobernas utbredning från högsta toppen af en follikel nedåt sidorna, så visar det sig, att ett färre antal af dem ligger i toppen af folliklarne under dess epitelier än utesideränderna, eller m. a. o., under de delar af slemhinnan, där utvandringen af leukocyter är störst, där finnas mikroberna talrikare, under de åter, där denna utvandring är mindre mäktig, där äro de fåtaligare. Detta fynd grundar sig på undersökningen af ett stort antal snitt från flere individer, och det bör därför ej vara en tillfällighet utan öfverensstämmande med verkliga förhållandet.

Jag anser, att detta har en bestämd betydelse såsom stöd för min uppfattning om sättet för nu omordade fysiologiska import af tarmbakterier, och jag öfvergår nu till mina iakttagelser häröfver.

Betrakta vi med högre förstoringar, oljeimmersionslins, just dessa sidoränder af folliklarne, hvilkas epitelbeklädnad är infiltrerad af mäktiga hopar af vandringsceller, så se vi ofta nog och i hvarje preparat *i* och *emellan* vandringscellerna olikstora och olikformade mikrober, som i allo öfverensstämma med de utanför epithelierna liggande normala tarmmikroberna. När mikroberna ligga inom själfva kropparne af de mono- eller någon gång polynukleära vandringscellerna, mikrofager, finnas de där i regel i ett mindre antal, 1--2 och 3 stycken, men sällan har jag funnit dessa ytligt liggande mikrofager så fullproppade af mikrober, som man ofta ser förhållandet vara i de djupare delarne af folliklarne eller inom mikrofager, som redan upptagits af en makrofag. Men, som sagdt, ej blott *inom* de ytligt liggande mikrofager finnas mikrober utan också *emellan* dessa. En sådan bild är återgifven i figur 2 b tafl. I, där tvänne fritt liggande stafbakterier intaga mellanrummet mellan en grupp af mikrofager och de täckande epithelierna. Dylika bilder äro ej ovanliga, och jag tror ej, att de äro konstgjorda, d. v. s. mikroberna ditförda vid preparationen. Ett bestämdt stöd för att dessa bilder ej äro tillfälliga ville jag se i den omständigheten, att jag äfven något djupare i follikelsubstansen träffat på isolerade, extracellulära mikrober. Möjligen skulle sådana enstaka exemplar kunna hafva trängts ut ur mikrofagerne vid dessas beröring med härdningsvätskorna, men detta är dock föga sannolikt. Samma bilder har jag fått både från tarmar, som direkt härdats i alkohol af stigande

styrka, som ock från tarmar, som först för fixation behandlats med sublimatlösning. I hvarje fall synes det mig otvifvelaktigt, att i härdade preparat extracellulära mikrober ej sällan påträffas, och inom epitelialzonen finnas de, så vidt jag kunnat se, ganska ofta, om ej lika ofta, utanför mikrofagera som i dem.

Ännu tydligare synes mig detta, om vi jämföra dessa bilder med dem, som vi finna något djupare. Det är redan antydtt, att längre in i folliklarnes väfnad mikrofager påträffas, som innehålla ett större antal mikrober, än hvad fallet är med de ytligt bland epitelierna liggande mikrofagera. Ofta ser man ett 10-tal mikrober och t. o. m. därutöfver i de förre, medan de senare sällan hysa flere än 2 à 3. Då vi ej kunna antaga, att saprogena mikrober föröka sig inom den animala väfnaden och dess mikrofager, så synes det mig nödvändigt att antaga, att detta tillskott af mikrober i de djupare liggande mikrofagera uppstått därigenom, att dessa mot djupet vandrande celler på sin väg upptagit allt flere af de förut fritt liggande mikroberna.

Likasom man bland epitelierna finner mikrobförande mikrofager, så ser man ock utanför epitelierna här och hvar sådana. Äfven dessa innesluta dock som regel ett fåtal mikrober och mera sällan så många som den, hvilken är afbildad i fig. 3 b tafl. I.

Inne uti själfva epitelcellernas protoplasma ser man alldrig mikrober, och dessa celler äro på ytan alltid väl begränsade mot de inpå dem liggande mikroberna.

Vi vända oss nu till invasionen genom högsta toppen af folliklarne.

I regel, med mycket få undantag, ser man äfven här en skarp begränsning mellan tarmmikroberna och epitetiet; mikroberna ligga inbäddade i tarmslemmet tätt inpå epite-

lierna, men dessas kutikula ligger emellan som en bestämd och tydlig barrière. Dessa bilder äro så vanliga och så typiska, att det synes mig nästan höjdt öfver allt tvifvel, att epitelierna, och kanske särskildt deras kutikula, bilda ett högst väsentligt hinder för mikrobers genomträngande.

Mikrober saknas dock icke bland dessa epitelier, likasom ock mikrofager finnas där, båda dock i ringa antal. Om man i seriesnitt följer en och samma follikel, så kan man ofta få leta i två och tre snitt förgäfvets efter några mikrober bland dessa epitelier, men så följa något eller några snitt, där de åter igen finnas. Stundom ligga de invid eller i mikrofager, men lika ofta ligga de midt bland epitelierna, utan att någon mikrofag synes i närheten. Särskildt tydligt kan man se detta i snitt, som äro något tjockare än vanligt, och där man utan möda kan öfvertyga sig om, att mikroberna ej ligga ofvanpå eller under epitelierna i snittet utan midt inne bland dem, och utan att någon vandringscell finnes därjämte. Svårt är det att afgöra, huruvida dessa mikrober, som ej bindas vid mikrofager, ligga i eller mellan epitelcellernas protoplasma. Jag har sett bilder, som talat för bådaddera. Bestämdt har jag funnit mikrober mellan epitelierna och jag är på grund af analogierna från folliklarnes sidoränder, där jag aldrig kunde öfvertyga mig om några mikrober i epitelcellprotoplasman, böjd att antaga, att regeln är den, att mikroberna, när de finnas bland toppepitelierna, äfven här ligga emellan och ej inuti epitelcellerna.

Den detaljerade betraktelsen af de inre delarne af folliklarne visar, att mikroberna ökas i antal mot de centrala delarne, makrofagernas hufvudstation, och att de till allra största delen ligga inuti mikrofager eller makrofager med den gröfre anordning, som jag förr angifvit: den öfvervägande delen tydligen kommande från sidoränderna, den min-

dre delen från toppen. Inom makrofagernas region finnas mikroberna i stor mängd och, såvidt jag sett, uteslutande liggande inom dessa stora epiteloïda celler, som ock ofta innesluta en eller annan mikrobförande mikrofag. I en bild, figuren 4 tafl. I, har jag återgifvit ett sådant centralt fält, där alla de mikrober i synfältet, som syntes vid olika inställning af mikroskoptuben, blifvit införda.

Det gifves ännu ett ställe inom *processus vermiformis* hos kaninen, där en ganska rik invasion af tarmmikrober försiggår, och detta är den del af slemhinnevecket, som direkt vetter mot tarmlumen. Eftersom, mig veterligt, förut ingen synes hafva observerat detta, har jag trott det vara förtjänt af en något utförligare redogörelse.

De på förut angifvet sätt förfärdigade preparaten innehålla regelbundet mikrober äfven bland dessa nämnda ytepitelier. De utgöras af samma former som de förut beskrifna, tarminnehållets brokiga blandning, och ligga i smärre grupper här och hvar bland dessa celler. I allmänhet äro de i hvarje grupp ganska få till antalet och sällan nående öfver 5 å 6 stycken och med de enskilda grupperna liggande på ganska långt afstånd från hvarandra. Fig. 5 tafl. I framställer ett sådant ställe i slemhinnan.

Äfven här synas mikroberna i regel liggande mellan epitelcellerna vid dessas yttre ändar intill subepiteliala bindväfven och nästan alltid tillsammans med mikrofager. Det torde därför äfven här kunna antagas, att mikrobernas passage förmedlats med eller på grund af vandringscellerna. Djupare ned i den submukösa väfnaden komma mikroberna dock endast i största undantagsfall. Det hör till sällsyntheterna att finna några mikrober i denna, och när de någon gång anträffas, så ligga de alltid *inom* celler, rundceller eller fixa bindväfsceller.

Sålunda måste största delen af dessa mikrober redan inom zonen för epitelcellerna gå fullständigt under --- en del föres kanske åter igen af mikrofagera ut i tarminnehållet, en annan del degenererar möjligen ock på stället. Att detta senare sker, anser jag mer än sannolikt på den grund, att man bland dessa färgade mikrober ofta anträffar starkt ljusbrytande korn och stafvar, som i intet annat hänseende skilja sig från typiska mikrober än däruti, att de ej färgas med dessas reagens eller färgas ojämnt. Medgifvas måste dock, att dessa degenererade mikrober möjligen såsom sådana införts bland epitelerna.

På somliga ställen anträffas små grupper dylika ofärgade bildningar, äfven utan att några färgbara mikrober finnas bland dem, men ofta äro de till formen mer oregelbundna. Jag kan med möda lemna tanken, att dessa äro endast längre framskridna degenerationsformer af invandrade mikrober.

Det har ej lyckats mig att färga dessa bildningar vare sig med karmin-, hamatoxylin- eller anilinfärgerna. Det giltiga beviset för att de också verkligen äro degenererade mikrober kanske en framtid kan lemna i upptäckten af nya mikrokemiska- eller färgreaktioner på degenerationsformer af mikrober.

Att det här ej kan gälla fettkorn är tydligt, om vi besinna de procedurer, för hvilka preparaten varit utsatta - behandling med alkohol, chloroform, xylol o. s. v. - Ej heller kunna de vara diförda af knifven vid skärandet af preparaten; därom har jag på alla sätt öfvertygat mig.

Utom dessa bildningar finnas en mängd intracellulära korn i själfva epitelcellerna, som jag till en början också misstänkte vara af samma natur, men då jag aldrig kunnat öfvertyga mig om att mikrober finnas inom epitelerna, så

hade jag också föga skäl att vidhålla en sådan uppfattning. Det är sannolikast, att dessa korn äro af en annan natur. Jag har ej kunnat identifiera dem med de af HEIDENHAIN^{39b} ontalade intracellulära kornen, som här och hvar påträffas i epithelierna. Dessa senare färgas af karmin, hvilket ej de af mig åsyftade göra, och äro enligt HEIDENHAIN sannolikt degenerationsprodukter af leukocyter. HEIDENHAIN hade till en början tänkt, att de voro af parasitärt ursprung, men han fann dem ock i lymfkörtlar och öfvergaf därför denna uppfattning. Äfven sådana korn har jag ofta påträffat, och ställen, där de finnas synnerligen rikligt, äro makrofager i mössens lymffolliklar i tarmen.

Inom den del af slemhinnevecket, som beklades af bärgareller, fann jag aldrig några mikrober.

Öfvergå vi därefter till undersökningarne af tarmen inom öfriga områden hos kanin, samt tarmen af marsvin och möss, så må jag först betona det aldrig svikande fyndet, att mikroberna kunna ligga i stora mängder i tarmslemmet tätt inpå epithelierna, men öfverallt framstår kutikulärskifvan som en tydlig och väl tecknad barriäre. Där utseendet varit ett annat, har jag i regel genom noggrann inställning och lämplig belysning kunnat öfvertyga mig om att mikroberna legat i en nivå öfver eller under epithelierna och ej inuti dem. Här och hvar har jag dock afgjort sett, att mikrober också legat bland epithelierna. Oftast äro de inneslutna i mikrofager; undantagen därifrån äro lätt räknade, men de gifvas dock. Hos alla dessa djur äro emellertid inträngande mikrober synnerligen få, och man kan genomleta ett tiotal och flere snitt utan något bestämdt positivt resultat. Talrikast har jag trott mig finna dem hos möss, men kanske beror detta däraf, att jag studerat ett större antal preparat af detta djurspecies. Ej blott inom epithelzonen öfver

folliklarne utan också öfver tarmluddets spetsar ser man dessa enstaka mikrober.

Ännu fåtaligare äro mikroberna i de inre delarne af dessa djurs tarmar, inom tarmluddets stroma och inom folliklarne. Af och till finner man dem dock äfven där färgade med GRAMS metod och oftare än annorstädes hos kaninen. Alltid såg jag dem dock i ringa antal, 1—2—4—6 stycken, och aldrig i den mängd som inom de förut skildrade områdena hos kanin. Särskildt riktar man naturligtvis sin uppmärksamhet åt de stora och talrika makrofagera i marsvinets tarmvilli, men på ett par undantag när fann jag aldrig några med GRAMS metod färgade mikrober inom dem.

Jag har ock pröfvat de andra vanliga färgmetoderna — anilinfärgerna och särskildt starka lösningar af fuchsin —, men med dessa får man en hel del intracellulära korn och trädar färgade, och det är ej lätt att undgå misstag vid särskiljandet af dessa från mikrober. Huru som helst kvarstår fyndet af enstaka mikrober, som medels GRAMS färgning och sin form tydligt bevisat sig vara mikrober.

Vid så enstaka fynd är det klart, att man med stor försiktighet upptager bilderna såsom tecken till en fysiologisk process. Jag kan dock ej undga att så fatta dem. Så motsvarar fig. 1 a och b tafl. II bilden från en och samma Peyersk plaque af mus, där de tecknade fagocyterna ligga djupt nere i follikelsubstansen och tydligen som en integrerande bestandsdel af den öfriga väfnaden. De ligo ej ofvanför, ej under, men midt bland öfriga cellulära element, och inga tecken till en mekanisk transport dit kunde jag här finna. Sadana bilder finnas såväl i preparat inbäddade i celloidin som i paraffin. På samma sätt förhåller det sig med fig. 2 a och b tafl. II, makrofager från PEYERSKA plaques hos marsvin.

En fråga, som ovillkorligen tränger sig på oss, när vi jämföra den rikliga förekomsten af mikrober inom vissa delar af kanintarmen och det synnerligen ringa antalet inom öfriga områden af samma djurslags tarm likasom ock inom tarmen hos öfriga djur (marsvin och hund, RUFFER, marsvin, hund och menniska, RIBBERT, marsvin och möss, författaren), är frågan om orsaken till ett sådant förhållande. Såväl RIBBERT som RUFFER antaga, att en fysiologisk transport af tarmmikrober in i tarmväggen förekommer i långt större utsträckning än det af deras undersökningar framgått. RIBBERT anser skälet, hvarför man ej kan påvisa dem, ligga däruti, att de dödas så hastigt inom väfnaden, medan RUFFER åter ser detsamma i våra bristande metoder att färga intracellulära bildningar i allmänhet och framförallt involutionsformer af mikrober.

Båda dessa omständigheter torde komplettera hvarandra, och jag är böjd att antaga dem båda. Jagendera förklarar dock det faktum, att mikrober finnas i så väsentligt olika mängd inom olika tarmdelar hos samma djur, såsom fallet är med kaninen. Det synes mig, som skulle de lokala förhållandena, den anatomiska byggnaden af dessa tarmdelar, betydligt bidra till att utreda denna fråga. Inom *processus vermiformis* hos kanin äro lymffolliklarne egendomligt byggda, så att man väl kan anse för säkert, att de mikrober, som komma in uti mellanrummet mellan lymffolliklarne och slemhinnevecket, därinom röra sig mindre och lättare här kilas in än i den öfriga tarmen. Därtill kommer, att den peristaltiska rörelsen inom kaninens blindtarm är synnerligen svag, hvarom man kan öfvertyga sig vid hvarje obduktion af ett nyss dödad djur eller ock under lifvet vid laparatomier. RIBBERT anger, att lymffolliklarne inom groftarmen hos hund äro byggda på samma sätt, men att mikrober där saknas. Här hafva vi

dock en kraftig muskulatur och en liflig peristaltik, hvilkas betydelse ej är att underskatta.

Hönsfåglarne ega som bekant tvänne långa blindtarmar med kolflikt utvidgade ändar. Det vore ju möjligt att här vinna något anatomiskt stöd för antagandet af den minskade rörelsen af tarminnehållet därinom såsom bidragande orsak till en mikrobinvasion. Jag undersökte därför dessa tarmdelar från tvenne höns, men utan att jag där kunde påvisa några mikrober i väfnaden. Däremot var deras muskulatur kraftigt utvecklad.

Att tarmperistaltiken har sin stora betydelse torde ock vara otvifvelaktigt. Det ligger i öppen dag, att en lifligare rörelse hos tarminnehållet måste bidraga att hindra mikrobernas fäste. Experimentelt har KOCH visat detta vid sina utfodringsförsök med koleraspirillerna, hvarvid tarmperistaltikens försvagande medels opium visade ett afgjordt inflytande på infektionens förverkligande. Den dagliga erfarenheten visar ju ock fördelen af afföringsmedel i de tidigare skedena af akuta tarminfektioner. En detaljerad undersökning af detta hållet skulle helt visst vara af intresse.

Huruomhelst torde rikedomerna på mikrober inom *processus vermiformis* hos kanin blott bero på lokala förhållanden, och jag tvekar ej att anse invasionen dit blott som en stegring af hvad fysiologiskt försiggår i långt mindre utsträckning hos öfriga djur. Är så återigen fallet, så bör man hafva rätt att antaga själfva gången för invasionen vara densamma.

Med afseende på denna synes det af min framställning af de mikroskopiska bilderna, att jag antager en invasion af mikrober, där vandringsceller genombryta epitelierna. Jag tror mig vidare vara berättigad till den slutsatsen, att mikroberna, åtminstone en ej obetydlig del af dem, kanske den

allra största delen, innästla sig vid de defekter, som uppstå i epitelernas sammanhang vid vandringscellernas utträde, och att de, när epitelcellerna därefter återtaga sin form och sitt inbördes läge, komma att inneslutas bland desse. Här upptagas mikroberna snart af vandringsceller, som kunna föra dem ut igen i tarminnehållet men ock någon gång djupare in i tarmväggen. Därvid stöder jag mig på de tvänne förhållandena, att man finner mikrober både inom och utanför mikrofager, såväl där dessa ligga bland epitelerna som ock inom själfva folliklarne, samt för det andra därpå, att mikrober synas bland epitelerna på de högsta topparne af folliklarne i kaninens *processus vermiformis* utan att de alltid inneslutas af någon mikrofag, en observation, som äfven RIBBERT gjort.

RIBBERTS tolkning för öfrigt har jag ej kunnat acceptera, och han anför ock endast svaga skäl för sin uppfattning om transporten genom epitelcellerna. »Ob aber einmal die Pilze ihren Weg zwischen den Epithelzellen oder durch das Protoplasma desselben nehmen, ist an gehärteten Präparaten schwer zu entscheiden. – Aber den Eindruck habe ich bekommen, als ob die Mikroben in dem Protoplasma lägen, und es ist wohl auch die Vorstellung warscheinlicher, dass sie durch die active Thätigkeit der Epithelien aufgenommen werden, als dass sie vermöge ihrer Eigenbewegungen zwischen dieselben sich eindringen», säger han. – Hvarje förhållande till vandringscellerna förnekas af RIBBERT som ofvan sagdt.

RUFFER torde å andra sidan alltför exklusivt hafva tillskrifvit fenomenet beroende af just dessa vandringsceller. Det synes mig vara lika omöjligt att i härdade preparat afgjort bestämma, huruvida mikrofagerna gå ut och upphemta mikroberna, som det är att i det gifna fallet säga, om en bland

epitelierna ertappad mikrofag är på utgående mot tarmlumen eller om han är på retur in igen. Vore det så, att mikrober aldrig påträffades annat än i mikro- eller makrofager inom tarmens väfnad, då måste man anse, att processen vore sådan, som RUFFER antager den vara, men när mikrober verkligen finnas utanför mikrofager, så är det lika sannolikt, att mikroberna upptagas däri, först sedan de kommit igenom barriären, när de kommit på den för dem främmande marken. Sedan kunna en del af dem föras ut af vandringscellerna. På så sätt kan t. ex. bilden i fig. 3 a och b tafl. I förklaras likasom ock i samma figur d, där en del af en mikrob synes utanför vandringscellen, den större delen inom den samma. I denna mening blir vandringscellernas skyddande förmåga allt annat än förminskad, tvärtom vore ett sådant sakernas sammanhang af lika så stor betydelse för organismen.

Vare det långt ifrån mig att betvifla, att ej vandringsceller kunna åter vända in i tarmen, sedan de en gång trängt ut genom kutikularskifvan och in i tarmslemmet, men jag tror dock, att det större flertalets öde blir ett annat, det att sopas bort med tarminnehållet. De, som särskildt studerat denna utvandring af leukocyter, hafva också aldrig talat om en retur (EBERTH⁴⁸, STÖHR⁴⁹, RENAULT⁵⁰). Äfven HEIDENHAIN^{39c} betecknar deras öde med samma dom: »an der inneren Oberfläche des Darmes findet man jene Gebilde für gewöhnlich allerdings selten, wohl weil sie in dem Maasse als sie austreten, von den sich vorüber bewegenden Darmkontentis abgestreift werden.» *

* Det vore ju tänkbart, att den egendomliga byggnaden hos slemhinnan i kaninens *processus vermiformis* gynnade en retur af de en gång utvandrade leukocyterna, sådan denna annorstädes i samma utsträckning ej eger rum, och att orsaken till den rikliga invasionen af mikrober på detta ställe vore att söka just i denna omständighet. Att detta förhållande också möjligen har sin betydelse, vill jag ej förneka, men detta kan dock ej ändra min åsikt i öfrigt af invasionssättet.

Med dessa mina undersökningar har jag alltså med ännu ett djur, den hvita musen, ökat antalet af djur, där mikrober normalt kunna påvisas inom tarmens väfnad, samt bekräftat RUFFERS fynd af mikrober inom tunntarmen hos marsvin och kanin. Den särskilda fråga, som RUFFER behandlar, fagocyternas mikrobdödande egenskaper, har jag lemnat oberörd. För mitt mål var det ock blott nödigt finna bevis för att korpuskulära element af mikrobers morfologiska karakterer kunna genomtränga den friska tarmslemhinnan och sättet för denna passage.

Jag tror ock icke, att man på denna väg, studiet af härdade väfnader, kan lemna det giltiga beviset för fagocyternas betydelse, lika litet som man ur MANFREDIS förr berörda experiment kan draga annan slutsats, än att mikroberna inom djupare delar af slemhinnan äro döda; med den olika ståndpunkt, som man intager till fagocytosläran, kan man tolka detta fenomen olika.

I sitt med entusiasm åhörda föredrag, *théorie de l'infection*, vid sista internationella medicinska kongressen i Berlin sammanfattade BOUCHARD⁵¹ de åsikter, som f. n. torde vara uttrycket för den franska skolans angående fagocytosen, och han lemnar där ock en kort redogörelse för några försök, som synas visa, att äfven saprogena mikrober kunna ej blott passera den epitelbeklädda ytan af respirations- och digestionsapparaten, utan att de ock kunna nå blodet och där påvisas. Jag tillåter mig att därur citera följande: »— — —, il s'effectue normalement et constamment une migration de cellules lymphatiques à noyau unique vers la surface de tégument interne. Cela s'observe spécialement dans des points ou malgré l'intégrité du revêtement épithelial, des particules ténues et en particulier des microbes peuvent, sans effraction, passer de la surface muqueuse dans la pro-

fondeur du tissu sousjacent; cela a lieu dans les alvéoles pulmonaires, sur les amygdales, sur les plaques de Peyer. Les microbes entrent, cela est indubitable, mais normalement ils ne vont pas au delà du fond du tissu lymphatique sous muqueux; et dès qu'on constate leur présence, même dans les interstices des cellules épithéliales, ils sont déjà inclus dans des cellules lymphatiques. Avec ces cellules, quand parfois elles rebroussent chemin, ils peuvent gagner la profondeur du tissu lymphoïde. En général, dans ce trajet, les microbes subissent une dégénérescence qui s'accuse davantage à mesure qu'ils s'éloignent de la surface épithéliale et qui peut aller jusqu'à la mort et même à la dissolution. Certains microbes pathogènes sont capables de franchir les surfaces pulmonaire ou intestinale saines et échappent à cette destruction; mais pour le mécanisme que je viens d'indiquer, l'entrée du sang, dans les conditions normales, est interdite aux microbes si nombreux des cavités respiratoire et digestive, aux microbes non pathogènes d'abord, mais aussi aux pyogènes et au streptocoque capsulé de la pneumonie qui sont nos hôtes habituels et habituellement inoffensifs.»

BOUCHARD ontalar derefter, hurusom han experimentelt framkallat en öfvergång af mikroberna äfven till blodet genom att på olika sätt afkyla djuren, så att han hos 1 försöksdjur (marsvin) på 4, stundom 1 på 3, kunde renodla mikrober ur blodet. CHARRIN och ROGER vunno samma resultat med att låta marsvin springa i en roterande apparat under 4 timmar.

Det torde vara ganska sannolikt, så synes det mig, att i dessa fall en väsentlig del, kanske t. o. m. den öfvervägande delen af de inträngande saprofyterna härstammar från tarmkanalen, hvars rika halt af mikrober och utbredda yta torde lemna flera tillfällen för invasionen än tonsillerna och

lungorna, till hvilka senare sannolikt endast ett mindre antal mikrober föras in med respirationen, och de, som stanna i öfre respirationsvägarna, kunna i mängd ej mäta sig med tarmens.

Det hade varit af intresse att mikroskopiskt också påvisa detta, men tiden har ej tillåtit mig några försök i denna riktning. Likaså skulle det vara af stort intresse att medels insprutning i tarmen af olika kemiska substanser i lösning och särskildt steriliserade kulturer af patogena mikrober studera dessas inverkan på utvandringen af leukocyter och denna utvandrings förhållande till en eventuellt ökad invasion af mikrober.

Att dessa anförda experiment och mikroskopiska iakttagelser ega sin tillämpning äfven för människan torde med all möjlig grad af sannolikhet vara att antaga. Ännu är visserligen ej någon fysiologisk invasion af mikrober påvisad för henne, men jag behöfver väl ej påminna därom, att sådana iakttagelser med svårighet kunna vinnas angående människan, från hvilken man endast i sällsynta fall får ett material i sådant skick, att det kan bearbetas i detta syfte. Jämförelsepunkterna för öfrigt äro dock så många och öfvertygande, att man ej med fog kan antaga annat än likartade förhållanden äfven hos människan. Ett sådant antagande förklarar flere gåtor inom infektionssjukdomarnes etiologi, som annars hittills undandragit sig vårt begripande, t. ex. förkylningarnes inflytelse på predispositionen för infektion o. s. v. Det blir framtidens sak söka bevisen därför.

II.

Så länge ännu åsikten om den normala invasionen af saprogena mikrober genom lungor och tarm var oantastad, funnos ock icke några skäl att antaga, att de patogena arterna behöfde förut bildade ingångsportar, såsom epiteldefekter, sår, o. s. v., genom hvilka ensamt ett inträngande i väfnaderna och safterna var möjligt. Jag hoppas ej irra mig vid antagandet, att först med MEISSNERS, HAUSERS o. a. positiva bevis för frånvaron af mikrober i de friska animala väfnaderna och blodet samt WYSSOKOWITSCHS--FLÜGGES uttalanden om de intakta kroppsytornas ogenomtränglighet för sådana det föreliggande spörsmålet i sin nuvarande formulering blef en af de brännande frågorna.

Redan före upptäckten af de specifika infektiösa mikroberna voro många utfodringsförsök på djur anställda. Jag kan i detta stycke erinra om det lifliga intresse, som egnades frågan om utfodringstuberkulosen. Och senare, allt efter upptäckten af nya patogena mikrober hafva med dessa också nya utfodringsförsök blifvit gjorda. Sådana försök hafva vi att anteckna för de specifika mikroberna för mjältbranden, den asiatiska koleran, tyfoidfebern, svinrödsjukan, den svenska tarmdifteriten hos svin, rots m. fl. m. fl. Antalet af de patogena mikrober, för hvilka ej något effektivt resultat efter utfodring (eller därmed jämförliga infektionsmodus) finnes i litteraturen angifvet, torde vara ganska ringa. Alla dessa undersökningar hafva dock i regel äsyftat epidemiologiska

eller allmänt etiologiska spörsmål och icke eller endast i förbigående den uppgift, som här närmast afses. Af denna orsak har jag ock icke upptagit dessa arbeten i denna min redogörelse.

Under sådana omständigheter förklaras det också lätt, att vi ännu i våra allmännast brukade läro- och handböcker i allmän patologi ej finna något uttaladt öfver denna fråga. Att somliga tarminfektioner åtföljas af djupare destruktationer, andra af ytligare, eller att t. ex. slemhinnan öfver en af tyfoid- eller tuberkelbaciller infiltrerad solitär follikel i ett tidigt stadium af infektion ej företer några synliga erosioner o. dyl., allt sådant får man vid obduktioner ofta erfara. Däremot kan ej det vanliga obduktionsmaterialet gifva oss en önskad upplysning om förhållandena vid det första inträdet af mikroberna.

Det vidlyftiga arbete, *Traité de Médecine*, som under CHARCOTS, BOUCHARDS och BRISSAUDS⁵² chefskap f. n. är under utgifning, egnar dock åt denna fråga några ord, där det heter: »les épithéliums de nos revêtements cutanés et muqueux, lorsqu'ils sont intacts, ne s'opposent pas d'une façon absolue à l'entrée des microorganismes; DOBROKLONSKY l'a démontré pour l'intestin; BABES pour la peau, et les études phagocytaires ont largement mis le fait en relief.»

Rådfråga vi åter handböckerna i patomykologi, så innehålla ock dessa häröfver i allmänhet blott få uppgifter af någon allmännare natur, och där de finnas grunda de sig hufvudsakligen på experimentella undersökningar. Den mest omfattande och bestämda uppgiften lemnas oss i FLÜGGES handbok, *Die Mikroorganismen*, och för densamma har jag redan förut med hans egna ord redogjort (sidan 13). I detta sammanhang påminner jag blott därom, att denne forskare anser gröfre invasionsportar, såsom sår o. d., vara det oefter-

giffliga villkoret för förverkligandet af en infektion; sådana gröfre portar kunna dock bildas af en del mikrober själfva. Somliga mikrober kunna nämligen, om de fastna på något lämpligt ställe, ett slemhinneveck o. m. d., där föröka sig, genom afsöndringen af toxiner nekrotisera närmast liggande epitelier och sedan intränga genom den nu öppnade porten^{42b}. I den föreläsning, som BAUMGARTEN^{52a} i sin *Lehrbuch der Pathologischen Mykologie* egnar åt den allmänna infektionsläran, vidrör han också blott i största korthet denna fråga och utan att däröfver något präciseras. Under behandlingen åter af de enskilda mikroberna lemnar BAUMGARTEN på tvänne ställen så mycket mera uppmärksamhet däråt. Vi återkomma i det följande till dessa.

CORNIL och BABÈS skrifva i sin bok *Les bacteries*⁵³: »la muqueuse gastro-intestinale, même intacte, sert de porte d'entrée à certaines bacteries.» De stödja sig därvid på KOCHS utfodringsförsök med mjältbrandssporer och tillägga, att samma förhållande ock sannolikt gäller för kolera- och tyfoïdmikroberna.

Den förste, som behandlat detta ämne, är, så vidt jag kunnat finna, MORSE⁵⁴ under ledning af GRAWITZ. Därvid utfodrades kaniner med patogena mögelsvampar samt med mjältbrandssporer.

Resultatet blef dock negativt och MORSE antar, att en passage af mikrober genom det alldeles intakta epitelöfverdraget hos tarmen ej förekommer*.

* MORSE tilldelar dock äfven någon betydelse åt en del öfriga moment. Så säger han (sid. 13 l. c.), att mögelsporerna på grund af sin storlek kanske ej resorberas; kanske är deras grokraft förstörd af digestionsvätskorna; möjligen är deras fysiologiska motståndskraft för svag mot leukocyternas i kyluskärnen o. s. v. — Med sådana antaganden är det kanske förhastadt att lemna så stor betydelse åt epitelernas intakthet, som MORSE annars synes vilja göra det.

Annorlunda utföll KOCHS, GAFFKYS och LOEFFLERS samarbete^{55a} med utfodringar af får. Därvid visade dessa forskare, att mjältbrandssporer med all möjlig säkerhet infekterade de utfodrade djuren, utan att några läsioner i de öfre digestionsvägarne voro erforderliga, såsom PASTEUR⁵⁶ förut förklarat infektionssättet. Sporerna passera magsaften utan att skadas, växa i tarmen ut till baciller, och dessa infektera djuren »durch die unverletzte Schleimhaut des Darmtractus». De anatomiska tarmförändringarne visade öfvertydligt, att invasionsstället var tarmen. Villkoret för infektionens förverkligande var blott, att ej baciller utan sporer räcktes djuren; de förre dödades af magsaften. Anordningen af försöken var ock sådan, att någon infektion från de öfre digestionsvägarne ej kunde komma ifråga⁵⁷.

BAUMGARTEN^{52b} anmärker sannolikheten däraf, att det är sporerna, som resorberas genom det intakta epiteliet och sedan växa ut inom väfnaden. Därifrån komma de såväl inåt i blod- och saftbanor som också efter epitelernas förstöring återigen ut i tarminnehållet. B. stöder detta antagande på sina studier af tuberkelbacillens passage genom tarmslimhinnan.

Nu möter emellertid det i första hand oväntade förhållandet, att om kaniner, marsvin eller hvita möss utfodras med mjältbrandssporer, infekteras däraf endast ett fåtal individer. Detta funno redan KOCH, GAFFKY och LOEFFLER^{55b},

* Beskrifningen af de mikroskopiska detaljerna lemna dock rum för den möjligheten, att bacillerna, som vuxit ut i tarmen och där förökat sig, vid sitt inträngande i slemhinnan dock först nekrotisera epitelerna. Vid studiet af preparaten, ja äfven makroskopiskt kunde de nämnda förff. iakttaga substansförluster på tarmens yta. — Denna distinktion betyder praktiskt sedt och för förhållandena med denna bacill vid utfodring till får föga — då i alla fall infektion kommer till stånd —, men med afseende på den mer allmänna betydelsen är hon dock nödvändig.

utan att de kunde gifva någon tillfredsställande förklaring därför, och det har sedan konstaterats af flere experimentatorer, bland hvilka jag särskildt må nämna BUCHNER⁵⁷, som under sina omfattande studier angående möjligheten af mjältbrandsbacillernas resp. sporens passage genom de intakta lungornas epitelbeklädnad i och för kontroll äfven utfodrade en del försöksdjur*. De förr nämnda forskarena (K., G. & L.) antaga, att möjligen olika fyllnadstillstånd i magsäcken kunna förorsaka detta förhållande; möjligen predisponerar ock ett visst stadium af digestion för infektion hos dessa med enkel mage försedda djur.

Äfven PERRONCITO⁵⁸ har pröfvat möjligheterna för en infektion med mjältbrandens virus från tarmen och kommit till den slutsats, att sporer oftare infektera marsvin och möss än baciller göra det, men att äfven sporena måste träffa ställen af slemhinnan, som äro beröfvade sitt epitel, om de skola förmå att tränga sig in.

Det sista arbete, som jag har att anföra angående mjältbrandens virus i berörda afseende är af KORKUNOFF⁵⁹ och utfördt å V. PETTENKOFERS laboratorium. Enär KORKUNOFFS undersökning är riktad uteslutande på den intakta slemhinnans betydelse för en mikrobinvasion och hans experiment därför ock äro mest exakt anlagda, må jag däråt egna någon större utförlighet.

Af 13 marsvin, som erhöilo mjältbrandsbaciller genom magsond efter alkalisering med soda af maginnehållet, dogo endast 2 i mjältbrand. Bland 37 utfodrade möss (utfodrade

* Efter inhalationsförsöken följa 68,6 % dödsfall i mjältbrand, efter utfodringarne 8,9 %. Härtill kommer ytterligare, att det för att denna procent kunde nås erfordrades betydande mängder af utfodrade sporer och enligt beräkning minst 300 gånger mera än hvad, som kräfdes till inhalationerna (l. c. p. 199).

med sporer) dogo spontant 8. Anmärkningsvärdt är att i en serie på 4 utfodrade djur alla 4 dogo. 18 möss dödades på olika tider efter utfodringen, från 5 till 48 timmar därefter. I de på lämpligt sätt preparerade tarmarne kunde KORKUNOFF dock aldrig påvisa några mjältbrandsbaciller eller sporer mikroskopiskt till trots däraf, att han fann färgade baciller i riklig mängd betäcka slemhinnan. På sådana grunder anser KORKUNOFF sig ock hafva bevisat, att den intakta tarm-slemhinnan hos möss är impermeabel för mjältbrandens baciller, och han antar, att de spontana dödsfallen helt visst torde bero af tillfälliga infektioner från svalget eller huden, förvärfvade genom beröring med den infekterade födan respective virulenta tarmuttömningar*.

Äfven ett par andra mikrober pröfvades af KORKUNOFF: hönskolerans bacill och EMMERICHS Neapelbacill. Hvad den förre beträffar, så dogo alla försöksdjuren efter utfodringen. Den mikroskopiska undersökningen af tarmen förededde därvid en utbredd tarmkatarr med betydliga epitelfästningar. Tyvärr lyckades det ej KORKUNOFF att med färgning påvisa vederbörande mikrober. Emellertid anser han, att mjältbrands- och hönskoleramikrobernas förhållande till tarmväggens epitel är alltigenom olika; de senare förstöra epitelierna och därför infektera de ock. Utfodringarne af EMMERICHS bacill lemnade uteslutande negativa resultat och orsaken var densamma: de intakta epiteliernas ogenomtränglighet.

I det föregående har jag redan haft tillfälle att beskrifva WYSSOKOWITSCHS försök, såsom de skildrats af FLÜGGE, samt de därur dragna slutsatserna (sid. 12 & 13). Här återstår

* Hvad man saknar i detta KORKUNOFFS arbete är uppgiften om vidden af de mikroskopiska studierna, och särskildt gäller detta de spontana infektionerna, där dock, om tarmarne möjligen ej i större utsträckning mikroskopiskt undersöktes, den egentliga ingångsporten kanske undgått uppmärksamheten.

alltså blott att angifva arterna af de använda mikroberna. Dessa voro för tarmen *staphylococcus pyogenes aureus*, *bacillus indicus* och *bacillus subtilis* (sporer), m. fl.^{42*} I intet fall kunde för dessa en passage genom slemhinnan påvisas med undantag af i de försök, där mikrober injicerades i duodenum. Då påträffades resp. mikrober i tillhörande mesenterialkörtlar, dit vägen öppnats genom läsionen vid sprutspetsens förande genom tarmväggen⁴³.

RIBBERT⁴³ omtalar i sitt ofvan anförda meddelande om den normala mikrobinvasionen hos kaninen, att han efter injektion af *staphylococcus pyogenes aureus* i kaninens *processus vermiformis* återfann dessa kokker i snitten från denna tarmdel.

Om jag hittills har haft öfvervägande negativa eller tvivelaktiga försöksresultat att anförä, så återstår det att redogöra för några undersökningar, af hvilka det synes på allt sätt bevisadt, att tuberkelbacillen kan genomvandra en fullständigt hel tarmepitelbeklädnad. Dessa äro utförda af BAUMGARTEN och DOBROKLONSKY.

BAUMGARTEN^{52c} utfodrade kaniner med mjölk, som infekterats med renkulturer af tuberkelbaciller. Redan af en måttlig portion, 50—100 kub.cm., mjölk med måttliga mängder baciller framkallades en legitim tuberkelbildning i tarmen och med ofelbar konstans. Om djuren dödades 1—2 dagar efter utfodringen, var det omöjligt att någonstades i magens eller

* Hvilka dessa m. fl. äro angifves icke. — W:s arbete är till tiden äldre än det närmast föregående, men det har här blifvit ställt senare, för att därmed samhörande mikrober kunde afhandlas samtidigt.

** I en not (l. c. sid. 607) anför FLÜGGE RIBBERTS och BIZZOZEROS af mig förut i detta arbete refererade fynd af mikrober inom den friska kanintarmens *processus vermiformis*, men F. anser sig ej kunna gifva någon betydelse åt dessa fynd för den allmänna infektionsläran, så cnastående som de äro hos ett enda djur i ett inskränkt område af tarmen.

tunntarmens innehåll påvisa bacillerna — äfven i de fall, där mer betydande mängder räcktes djuren; ej heller återfunnos de i tarmväggen. Dödades djuren senare, men innan någon sårbildning uppstått i tarmen, så voro de lika litet att påvisa. Någon förökning af bacillerna inom kanintarmens innehåll försiggår alltså icke. De ställen, där man i tarmväggen först kan påvisa bacillerna, äro de solitära folliklarna och de PEYER-SKA plaques, framförallt inom *processus vermiformis*. Bacillerna resorberas alltså utan någon föregående förökning, hvar efter de dels fastna i tarmens lymfoida väfnad, dels följa de ock kylusströmmen till mesenterialkörtlarne, dels inträda de ock direkt i blodkärlen. Detta sista sluter sig BAUMGARTEN till på grund af den tidiga tuberkelbildningen i lefvern.

Hvad sättet för själfva invasionen beträffar, så framhåller BAUMGARTEN, att bacillerna upptagas rent mekaniskt genom den fullständigt intakta slemhinnan. Hans egna ord lyda: »weder eine Lockerung der Schleimhautelemente durch Katarrh, noch Abstossungen oder Nekrose des Darmepithels, noch Einschleppung durch Wanderzellen sind nothwendige Bedingungen der Aufnahme.»

DOBROKLONSKY⁶⁹ utförde på CORNILS laboratorium sina experiment med marsvin, som utfodrades med tuberkelbaciller. Djuren dödades mellan 4 och 40 dagar efter försökens början. Tarmslemhinnan visade de första dagarne ingen förändring, men baciller kunde dock påvisas såväl i tarmväggen som i mesenterialkörtlarne. Vid denna tid funnos ock enstaka baciller tätt inpå epitelierna i tarmlumen, men endast ytterst sällan kunde han trots noggrann uppmärksamhet uppsnappa dem bland själfva epitelierna. Någon gång syntes de med ena hälften i tarmlumen, med den andra bland epitelierna. Så mycket oftare påträffades dels baciller men framförallt de miliära tuberkelerna i själfva tarmväggen på något

afstånd från eller omedelbart under de täckande epitelierna. Vid 10:de dagen voro tuberkelerna redan makroskopiskt tydliga och efter 15 dagar funnos de också i lefvern. Sedermera fortskred processen alltfört. DOBROKLONSKYS slutomdöme öfverensstämmer i detalj med BAUMGARTENS: »le virus tuberculeux (les bacilles comme les spores) peut traverser facilement la couche épithéliale complètement normale de l'intestin. Pour que cette infection ait lieu, il n'est point nécessaire qu'il existe ni une lésion de la paroi intestinale, ni une desquamation épithéliale, ni une mortification locale quelconque, ni un processus inflammatoire antérieur.»

Om vi kasta en återblick på de nu i all korthet återgifna experimentella studierna, så finna vi, att den enda mikrob, om hvilken det kan anses bevisadt, att densamma passerar tarmslemhinnan såsom ännu alldeles oskadad, är tuberkelbacillen. Samma antagande har man ock gjort för mjältbrandens virus (bacillerna eller sporerna), om också det giltiga beviset ännu återstår. För öfrigt tala de flesta försök med denna och andra patogena mikrober tämligen afgjort mot en dylik passage.

Vid ett närmare betraktande måste det dock falla i ögonen, att de negativa resultaten hvila på något svaga skäl. Så mycket mera blir detta förhållandet, när vi besinna, att ej blott tuberkelbacillen men ock normala tarmmikrober förmå att tränga in. Det synes mig nödigt att taga i öfvervägande äfven de andra möjliga krafter och inflytelser inom tarmen, som kunna motverka en infektions förverkligande, än blott och bart denna enda, epiteliernas intakthet. Särskildt torde det vara viktigt att taga med i räkningen, om resp. utfodrade mikrober kunna föröka sig i tarmen eller ej.

Det kan ock ej förnekas, att flere af de till experimenten valda mikroberna ej varit lämpliga för de ifrågavarande

försöksdjuren. Ej heller har anordningen af experimenten alltid varit sådan, att de därur dragna slutsatserna blifva bindande. Till dessa omständigheter återkommer jag lämpligast vid kritiken af mina egna undersökningar.

III.

Innan jag framlägger de protokoll, som jag fört vid mina infektionsförsök, torde det vara lämpligt, att jag lemnar en redogörelse för de allmänna förutsättningar, från hvilka jag utgått vid valet af försöksmikrober, samt för de vid arbetet använda metoderna, så långt dessa äro gemensamma för de olika försöken.

A priori kunna vi med visshet antaga, att de olika arter af patogena mikrober, som tillföras digestionskanalen, därinom förhålla sig på de olika sätt, som utmärka de skilda saprogena mikroberna. Några förstöras af magsaften eller genom öfriga inflytelser inom mage och tarm. Andra fortleva någon tid med full eller möjligen nedsatt virulens, till dess att de aflägsnas från tarmen. Ännu andra finna i tarmen så lämplig näring, att de därinom föröka sig och i antal kanske t. o. m. nå upp emot de normala mikroberna. Det ligger i öppen dag, att under för öfrigt samma förhållanden infektionsmöjligheterna för dessa skilda grupper böra vara väsentligen olika.

Som representant för den sista gruppen valde jag höns-kolerabacillerna (*Microbe du choléra des poules*; *Bakterien der Hühnercholera, des Geflügeltyphoids*; *Bacillus cholerae gallinarum* FLÜGGE), om hvilka jag med någon sannolikhet kunde antaga, att de inom mössens tarm skulle föröka sig på samma sätt som inom tarmen hos höns o. a. fåglar; så mycket mera sannolikt som KORKUNOFS ofvan omtalade

försök visat, att de regelbundet infektera möss efter utfodring. Hönskoleramikroberna äro för öfrigt blodparasiter och kunna således äfven representera denna grupp af patogena mikrober.

En annan art af blodparasiter är mussepticæmbacillerna (*Mäusesepticæmi* KOCH, *Bacillus murisepticus* FLÜGGE). Dessa mikrobers karakteristiska förhållanden inom mössens kropp, deras talrikhet inom leukocyterna och hastiga tillväxt samt den lätthet, med hvilken de färgas med GRAMS metod, syntes mig göra dem lämpliga för ändamålet i fråga. Äfven deras af flere förmodade identitet med svinrödsjukans bacill (*Schweinerotlauf*) kunde i någon mån gifva undersökningen af dem något förhöjdt praktiskt värde. Då jag emellertid var oviss — några uppgifter i detta hänseende finnas mig veterligen icke —, huru dessa mikrober förhålla sig inom mössens digestionskanal, gjorde jag en preliminär undersökning häröfver i sammanhang med en alldeles likartad försöksanordning med hönskolerabakterierna.

Brödtärningar genomdränktes af svagt alkalisk peptonbuljong (af vanlig sammansättning), i hvilken odlats hönskolerabaciller resp. mussepticæmbaciller till masskultur (i thermostat vid 37° C. i 2 dygn). Sådant bröd räcktes åt 3 möss i tvänne serier. Af de med hönskoleramikroberna utfodrade dogo alla 3 inom ungefär 48 timmar; bland dem, som förtärt mussepticæmikroberna, dog däremot ingen. Hvilken orsaken därtill än var, hade jag här för mig tvänne blodparasiter, som sannolikt förhölle sig olika vid utfodring åt möss, och så mycket mera blef äfven mussepticæmbacillen lämplig att tjäna mitt syfte.

Bland väfnadsparasiterna kunde jag knappt finna någon lämpligare än rotsbacillen.

De resultat, till hvilka experimenten med dessa nu nämnda mikrober förde mig, gjorde det ock till en nödvändighet att ännu en gång upptaga försöken med mjältbrands-sporer, om jag möjligen skulle finna orsaken, hvarför dessa, såsom af KOCHS, BUCHNERS m. fl. utfodringsförsök framgått, endast undantagsvis infektera möss. Kunde möjligen orsaken härtill vara en annan än att epitelerna ej genomsläppte dem.

Gärna hade jag önskat, att jag bättre fått tillgodose de berättigade krafven på ett val af för människan patogena mikrober. Mjältbrandens virus har visserligen en sådan betydelse, men ännu bättre skulle tyfoïdbacillen därtill lämpat sig, då för öfrigt åsikten om dennes patogena egenskaper äfven för djur börjar att räkna allt flere anhängare. Jag har ock gjort ett fåtal försök med dessa sistnämnde mikrober, men i så liten skala att jag däraf ej kan draga några slutsatser, hvarför jag ock ej vidare meddelar dessa försök. Orsaken till min afhållsamhet från utsträckta undersökningar öfver dessa liksom ock för valet af endast för djur patogena mikrober är att söka däruti, att jag ej förfogat öfver medel att behärska desinfektionen af djurens uttömningar o. s. v.

Att jag vid mina arbeten alltid pröfvat utgångsmaterialets äkthet samt virulens faller af sig själf, liksom ock att jag, där det varit nödigt, arbetat med sterila instrument. Näringssubstraten hafva varit de vanliga efter KOCHS recept. De förkortningar, som jag gifvit åt benämningarne af kulturvätskor o. m. d., hafva så växt in i vårt språks terminologi, att de redan däraf torde finna sin ursäkt.

Infektionssättet har varit olika: enkel utfodring af infekterad föda, injektion i duodenum efter laparotomi samt genom rectum i buljonglavemang. Vid de särskilda försöken redogöres härför närmare. Laparotomierna, som gjorts endast på

kaniner, hafva verkställts under ethernarkos och med alla antiseptiska försiktighetsmått; mer än nödig läsion af tarmen har sorgfälligt undvikits.

Hvad lavemangen beträffar, så har jag visst icke varit blind för vare sig det onaturliga i infektionssättet och ej heller för de läsioner, som af sprutan lätt kunna alstras och sålunda öppna portarne för mikroberna. Denna metod, för hvars brukbarhet jag ej kan åberopa andras erfarenhet, måste jag erkänna vara en ganska rå metod, men som dock enligt min tanke gifvit mig ett svar, som jag näppeligen annars vunnit. Jag har använt densamma vid försöken med mus-septicämibacillen. Det visade sig nämligen omöjligt att på annat sätt med någon beräknelig säkerhet (genom utfodring eller duodenalinjektion) få dessa baciller med virulens in i tarmkanalen. Från rectum kunde jag visserligen nu vänta en allmän infektion genom tilläfventyrs där uppkomna läsioner af sprutan, men å andra sidan var det möjligt att äfven finna de eventuella ingångsportarne genom tarmslemhinnan, om djuren dödades tidigare än att allmän infektion hunnit inträda. Att detta infektionssätt ej nödvändigt behöfver föra till infektion genom någon läsion i rectum har jag haft tillfälle att flere gånger se af några kontrollförsök, vid hvilka jag sugit upp i sprutan det infektiösa materialet och satt in sprutspetsen i hela dess längd som vanligt. Flere så behandlade djur hafva ej affidit*. Å andra sidan har jag ett par gånger funnit själfva läsionen vid obduktionen af djuren i form af ytliga crosioner med ringa blödning.

En annan och ännu viktigare omständighet är vid dessa lavemang att öfverväga, nämligen möjligheten, att den injicerade buljongen framkallar förändringar i slemhinnan. För att i

* Jag har använt denna kontroll, endast då jag för andra ändamål afsett att annars med subkutan ympning infektera något djur.

möjligaste mån undvika detta har jag alltid använt buljong af ungefärlig kroppstemperatur och med en halt af koksalt, som motsvarat den fysiologiska koksaltlösningen. Men äfven genom mikroskopisk undersökning af så injicerade tarmar (fixation med sublimat i vattenlösning och härdning i alkohol) har jag öfvertygat mig om att åtminstone inga gröfre förändringar inom slemhinnan orsakats däraf och, så vidt jag kunnat finna, öfverhufvud inga förändringar alls inom epithelierna. Däremot tror jag mig afgjort hafva sett en lifligare utvandring af leukocyter i så behandlade tarmar.

Själftva injektionen företages naturligtvis med all försiktighet: en spruta med smal, väl slipad och afrundad spets af hårdt gummi införes varsamt och injektionen göres sakta med måttlig mängd vätska. En fullvuxen större mus tål utan något men injektionen af 3 kub. c. m. Som regel når man därmed en god del af tunntarmen, hvarom jag öfvertygat mig efter obduktion af möss. En betydlig del af lavemanget går ofta strax tillbaka, men i andra fall stannar det inne en kortare eller längre stund och alltid stannar en väsentlig del någon stund.

En betydande fara för misstag vid alla utfodringsförsök på djur ligger i de många möjligheterna för tillfälliga infektioner genom huden o. s. v. För att så vidt möjligt undgå åtminstone de gröfsta sådana har jag i regel efter utfodringarne ömsat förvaringskärlen för djuren (särskildt omsorgsfullt vid försöken med hönskoleramikroberna och mjältbrands-sporena), så att djuren ej fortfarande fått trampa i födan o. s. v. Infektionen från virulenta tarmuttömningar har jag naturligtvis ej kunnat förebygga. Djuren hafva alltid varit isolerade.

Obduktionerna företogos i regel omedelbart *post mortem*, och där detta ej varit fallet anges det särskildt. Mössens

tarm öfvergår mycket snart efter döden i förruttelse, och redan inom mindre än en timme är deras tarm omöjlig för något mikroskopiskt studium af förhållandena under lifvet.

För härdning och snittskärning af tarmarne har jag brukat samma metoder, som förr angifvits angående prepareringen af de normala tarmarne. Sättet att färga snitten angifves vid de olika försöken. I regel har färgningen företagits på objektglaset med 20—30 snitt på hvarje och ordnade i serier.

Vid undersökningen af tarminnehållet på virulens o. s. v. har jag alltid med stor omsorg öppnat tarmväggen på det sättet, att jag med en glödande glasstaf brännt hål genom tarmväggen, och jag har sålunda ej gärna fått någon tillbländning till tarminnehållet från i tarmens väfnad möjligen befintliga mikrober.

Efter denna allmänna redogörelse, för hvars möjligen tröttande omständlighet jag får bedja om läsarens benägna öfverseende, öfvergår jag till de enskilda försöken.

Försöken med hönskolerabacillerna.

Peptonbuljong af vanlig sammansättning och svag alkalisk reaktion ympades i ERLÉNMEYERS kolfvar från en renkultur af hönskolerabacillen, som i minimal mängd inympad på en dufva dödade denna efter 23 timmar. Buljongen ställdes i thermostat vid 37° C. i 2 dygn. Efter denna tid var densamma starkt grumlad af de ifrågavarande mikroberna i renkultur (kontroll med gelatinaplattor). Brödtärningar (af »skrädkaka») af en hasselnöts storlek genomdränktes med denna buljong och räcktes djuren, som förut ej fått någon föda på $\frac{1}{2}$ dygn. Alla djur utfodrades på detta sätt blott en gång, hvarefter de sattes i rena kärl och fingo vanlig föda. I 5 olika serier utfodrades på olika tider 18 hvita möss.

Djurens nummer.	Dödad efter antal timmar.	Död efter antal timmar.	Förlopp och obduktionsfynd.
1	11		Inga sjukliga symptom. Inga förändringar i inre organ; inga baciller i lever och mjälte (färgade täckglastorkpreparat och sådd på gelatinaplattdor). Magsäcken innehåller ännu en del af den utfodrade födan; detta innehåll reagerar starkt surt. Två hvita möss ympades subkutant häraf: den ena (A) ympades från de innersta delarne af kymusmassan; den andra (B) från de ytligaste, närmast slemhinnan liggande. Musen A dog efter ett dygn i allmän hönskolerainfektion; musen B öfverlefde utan några symptom.
2	16		Inga sjukliga symptom. Inre organ friska; inga baciller i lever och lungor (färgade täckglaspreparat och sådd på gelatinaplattdor). Magsäcken utan förändringar. Tarminnehållet af vanligt utseende. Från detsamma ympades tre möss (A, B och C) från resp. öfre, mellersta och nedre tredjedelen af tunntarmen. Mössen A och B öfverlefde utan några sjukliga symptom. Mus C dog efter 25 timmar i allmän hönskolerainfektion. I färgade snitt af tarmen inga påvisbara hönskolera-baciller.
3	19		Inga sjukliga symptom. Inre organ friska; inga baciller i lever och lungor (färgade täckglastorkpreparat och sådd på gelatinaplattdor). Magsäcken utan förändringar. Tarminnehållet af vanligt utseende. Från trenne olika ställen anlades af detta innehåll kulturer på gelatinaplattdor i fem utspädningar; på dessa plattor växte ett tämligen betydligt antal för hönskolera-bacillerna typiska kolonier, hvilket ytterligare konstaterades för en del kolonier medels färgning af täckglas-torkpreparat. Två hvita möss ympades subkutant från tvänne olika ställen af tunntarmsinnehållet i

Förlopp och obduktionsfynd.		
Djursnummer.	Dödad efter antal timmar.	Död efter antal timmar.
		gelatinaplattdor, och växte därpå efter vanlig tid för hönskolerabaciller typiska kolonier nästan i renkultur och till ett stort antal. I färgade snitt af tarmen: katarr och talrika baciller i blodkärlen.
6	50	Dessa tre djur utfodrades samtidigt men erhöello olika mängder virulent material. Musen 6 fick bröd genomdränkt af den ursprungliga på vanligt sätt infekterade buljongen. N:o 7 fick denna buljong utspädd med $\frac{1}{3}$ steril buljong, och till N:o 8 utspäddes ursprungsbuljongen med hälften steril buljong. Efter 30 timmar syntes alla djuren ännu krya, efter ytterligare 6 timmar voro de alla sjuka med de vanliga symptomen. Obduktionsresultatet var hos alla tre detsamma: tarmserosan lifligt injicierad, de PEYERSKA plaques svullna och hyperämiska med blödningar. Infektionsmjälte. Talrika baciller i inre organ. Hos mus 7 därjämte blödningar i lefvern. Undersökningen af tarminnehållet gaf samma resultat som i fallet N:o 5. I färgade snitt af tarmen: katarr och talrika baciller i blodkärlen.
7	52	
8	49 $\frac{1}{2}$	
9	47	Alla tre djuren, som utfodrades samtidigt och med samma material, började se sjuka ut efter 1$\frac{1}{2}$ dygn. Obduktionsfyndet ej afvikande från det i föregående serie med undantag däraf, att mus N:o 11 hade utbredda blödningar i lefvern och smärre blödningar i hjärtsäcken och i lungöfverdraget. Från respektive djur ympades subkutant med minimal mängd (en fin platinaöggla) tarminnehållet i mellersta, den andra med innehållet i nedersta delen af tunntarmen. Dessa sex möss dogo alla i typisk hönskolerainfektion; tiden mellan ympningen och döden varierade från 24 till 30 timmar.
10	51	
11	49	

Förlopp och obduktionsfynd.		
Djurens nummer.	Död efter antal timmar.	Död efter antal timmar.
12	25	Inga sjukliga symptom. Tarmserosan utan annan anmärkning än den, att kärlen rundt om de PEYERSKA plaques äro mer än vanligt injicerade, i en ring omslutande dessa, ingen svullnad eller hyperämi i själfva lymf-folliklarne. En mus ympad subkutant med innehållt i nedersta delen af tunntarmen dog efter 28 t. i hönskolerainfektion. Inre organ för öfrigt utan anmärkning, inga mikrober i lever eller lungor (ESMARCHS gelatinarör). I färgade snitt från tarmen påvisades enstaka grupper af hönskoleramikrober i villi och lymf-folliklarne.
13	32	Syntes vid dödandet redan lindrigt sjuk, satt stundtals hopkrupen. Tarmserosan i ringa mån injicerad särskildt omkring de PEYERSKA plaques, som ej synas påtagligt svullna. Från tunntarmsinnehållet i nedre delen anlades gelatinaplattor och visar sig däri efter vanlig tid ett ganska stort antal typiska hönskolerabacillkolonier. Inre organ, lever och lungor, innehålla ett ringa antal baciller (ESMARCHS gelatinarör), för öfrigt inga anmärkingar. I färgade snitt af tarmen påvisades tämligen talrika grupper af hönskolerabaciller samt enstaka i blodkärlen.
14	25	Inga sjukliga symptom. Tarmserosan utan förändringar. Från innehållet i nedre delen af tunntarmen ympades subkutant en mus, som dog i hönskolerainfektion efter 26 timmar. Inre organ utan anmärkning, gelatinaplattor från lunga och lever förblefvo sterila. I färgade snitt från tarmen påvisades enstaka grupper af hönskolerabaciller.
15	27	Inga sjukliga symptom. Tarmarne utan anmärkning. Gelatinaplattor anlades från innehållet i nedersta delen af tunn-

Förlopp och obduktionsfynd.		Död efter antal timmar.	Död efter antal timmar.	Djurens nummer.
tarmen, och visa sig däri efter vanlig tid typiska hönskolerabacillkolonier i måttlig mängd. Inre organ utan anmärkning och utan baciller (gelatinaplattdor). I färgade snitt af tarmen påvisades baciller i ringa mängd. Inga sjukdomssymptom. Tarmserosan injicerad och de PEYERSKA plaques lindrigt svullna. Gelatinaplattdor anlades från innehållet i nedersta delen af tunntarmen, och visade sig däri efter vanlig tid tämligen talrika hönskolerabacillkolonier. Lefver och lungor innehålla ett fåtal baciller (gelatinarör enl. ESMARCH). I färgade snitt af tarmen påvisades baciller i tämligen riklig mängd. Syntes tydligt sjuk. Tarmserosan injicerad, de PEYERSKA plaques svullna, hyperämiska. En minimal mängd af tunntarmsinnehållet ympades subkutant på en mus och dödade henne i hönskolerainfektion efter 24 timmar. Mjälten lindrigt svullen och innehåller likasom lefvern ett fåtal hönskolerabaciller (gelatinaplattdor). I färgade snitt från tarmen påvisades baciller i ringa mängd i blodkärlden.				
Förlopp och obduktionsfynd till alla delar lika de vid de föregående fallen af spontan död. Från tarminnehållet ympades subkutant en mus med minimal mängd och dog efter ett dygn.				

Inalles äro sålunda 18 möss utfodrade med hönskolerabaciller. Af dessa 18 djur själfdogo 8 (n:rs 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 och 18), d. v. s. alla de, som ej dödades. Vid obduktionen af dessa 8 möss visade det sig, att dödsorsaken i alla fallen var allmän hönskolerainfektion. Men äfven hos 7 bland de öfriga 10 fallen kunde en redan inledd infektion påvisas

dels genom färgning af bakterierna i snitt från tarmväggen (af mössen 4, 12, 13, 14, 15, 16 och 17) och dels genom kulturer från inre organ (i fallen 13, 16 och 17). Endast i tre fall alltså (mössen 1, 2 och 3) var det omöjligt att påvisa hönskoleramikroberna i någon af djurens väfnader inclusive tarmen. Och dessa tränne möss hade dödats så kort tid efter utfodringen som resp. 11, 16 och 19 timmar, eller, — om vi beräkna den medeltid, som födan, så vidt jag kunnat finna, kvarstannar i magsäcken hos möss, till omkring 7 à 8 timmar — resp. 3, 8 och 11 timmar från magsäcksinnehållets tömmande i tarmen.

Alla de 15 djur, som dödats eller dött senare än 19 timmar efter utfodringen, voro således infekterade, och häraf synes med all önskvärd tydlighet framgå, att man hos möss lika säkert kan åstadkomma infektion med hönskoleramikroberna genom utfodring som genom subkutan ympning.

Innan vi taga infektionsvägen i betraktande, torde vi lämpligen följa de utfodrade mikroberna i deras förhållande till magsaftens inverkan samt deras vidare öden inom tarminnehållet. Vi kunna då först konstatera, att hönskoleramikroberna ej gå under inom mössens magsäck; den för andra djur kända oförmågan hos magsaften att döda dessa mikrober gäller också mössens magsaft. Detta framgår af de undersökningar, som egnats dels magsäcksinnehållet hos mus N:o 1 och dels tarminnehållet hos alla de öfriga djuren. Såväl magsäcksinnehållet som tarminnehållet har i regel med få undantag varit fullt ut virulent och dödat därmed ympade djur. Härvid är det att märka, att, hvarhålst tarminnehållet än har tagits och om än i minimal mängd (fallen 9, 10 och 11), detsamma dock har varit uppblandadt med tillräckligt många virulenta mikrober för att döda djuren efter den vid subkutana ympningar med renkultur vanliga tiden. Om redan detta

talat för en förökning af hönskoleramikroberna i mössens tarm, så blir detta ännu tydligare vid betraktandet af resultaten från odlingarne å gelatinaplattdor, anlagda från tarminnehållet både tidigare och senare efter utfodringen (se fallen 3, 4, 5, 13, 15 och 16) samt af mikroskopiska undersökningar af tarminnehållet (se fallen 5, 6, 7 och 8).

Hönskoleramikroberna förhålla sig alltså i mössens digestionskanal på samma sätt som hos hönsfåglarne: de motstå magsaften och föröka sig i tarminnehållet.

Närmast ställer sig nu frågan: har infektionen i de ofvan anförda fallen gått genom tarmslemhinnan, eller är möjligen invasionsporten att söka annorstädes?

Förloppet vid de infektionsförsök, där djuren lemnades att själfdo, är synnerligen likformigt. Tiden mellan utfodringen och döden varierade högst obetydligt och inträffade döden 48 å 52 timmar efter utfodringen, ett förhållande, som låter sig förklaras blott med antagandet af ett och samma infektionsmodus. Den vanliga tiden mellan en subkutan ympning med minimal mängd hönskolerabaciller på möss och djurens död är ungefär 24 timmar, hvilket äfven har varit den vanliga tiden för mina subkutana ympningar med det virulenta tarminnehållet. Vid utfodringarne åter kunde jag ännu efter 24 och 25 timmar ej påvisa några mikrober i de inre organ, där man vanligen finner dem rikligast efter de subkutana ympningarne. Med en sådan regelbundenhet kan ej gärna förena sig tanken på tillfälliga kutana infektioner eller en invasion från öfre delarne af digestionskanalen, svalget o. s. v. Om så i något fall varit förhållandet, så borde man hafva haft skäl att vänta ett tidigare uppträdande af mikroberna i mjälten eller de andra parenkymatösa organen. Äfven om endast en minimal mängd mikrober inträngt t. ex. vid tonsillerna, så borde dessa efter 24 timmar hafva tillräckligt

förökat sig för att kunna påvisas, ja kanske dödat djuret. I intet enda fall har detta inträffat, och jag ser däri redan tillräckliga skäl för att antaga, att de ifrågavarande infektionerna utgått från tarmkanalen.

Ännu ett skäl finnes i de groft anatomiska förändringarne i tarmen, där det var påfallande, att de PEYERSKA plaques voro svullna och hyperämiska. Det är visserligen sannt, att man däraf ej kan draga alltför bindande slutsatser, då äfven vid subkutana ympningar tarmfolliklarne undergå dessa förändringar. Detta förhållande tror jag dock, af min egen erfarenhet att döma, gäller mera ympningarne på fåglar och mindre på möss. Jag har särskildt fäst min uppmärksamhet häråt och i regel funnit, att tarmförändringarne ej blott mikroskopiskt utan äfven makroskopiskt varit mera utpräglade efter utfodringarne än vid de många subkutana ympningar, som jag gjort på möss.

Till sist må det ock anmärkas, att den »naturliga infektionen» med hönskolera är en legitim tarminfektion med betydlig förökning af resp. baciller i tarmen. När nu detta senare också är fallet med de i mössens digestionskanal införda mikroberna, så är ju redan däraf hvarje annan infektionsport än tarmen mindre sannolik*.

Om jag ock anser dessa nämnda skäl goda nog för att visa, att tarmen ej blott hos de spontant döda men ock hos

* Till trots däraf att denna infektionsväg är den naturligaste och af ingen betvivlad, har jag dock så utförligt behandlat denna fråga. Jag har nämligen ansett, att det är en oeftergiflig plikt för den, som experimenterar på detta område (och för öfrigt alltid), att i första rummet öfvertyga sig om, huru de mikrober, med hvilka man arbetar, förhålla sig särskildt hos det försöksdjur man valt, och i föreliggande fall huru de förhålla sig inom tarmen. Om vi också känna om hönskoleramikroberna, att de föröka sig inom hönstarmen, så är därmed ej sagdt, att de ock göra det inom mössens tarm. Det ligger i sakens natur, att en mikrob, som inom tarmen förökar sig, lättare infekterar därifrån än en med motsatt förhållande. Detta torde hafva en långt viktigare betydelse än epiteliernas orubbade kontinuitet.

de dödade mössen varit ingångsporten, så bevisas detta alldeles säkert vara fallet, om vi betrakta den histologiska undersökningen af tarmen hos några individer, där ännu ingen allmän infektion fanns, medan tarmen dock redan innehöll mikrober i större eller mindre mängd (mössen 4, 12, (13)*, 14, 15, (16)*).

Det återstår nu att se till, huru denna invasion försiggår: passera bacillerna utan vidare tarmepitelierna, medan dessa först senare på grund af den allmänna infektionen eller den öfverhandtagande mängden af mikrober i tarminnehållet sekundärt förändras, eller inträder invasionen först efter det att epiteldefekter — desquamation eller nekros — öppnat portarne.

De på förr angifvet sätt förfärdigade preparaten färgades i LÖFFLERS alkaliska lösning af metylenblått under 10 minuter, hvarefter de affärgades med ättiksurt vatten med en tillsats af tropäolin-lösning 00 till uppkomsten af en rhenvingul färg, neutraliserades med mättad lithionkarbonatlösning samt spolades med destilleradt vatten. Härefter klarades snitten efter kort behandling med sprit i anilinoljexylol enligt WEIGERTS metod samt undersöktes i kanadabalsam. Med denna metod har det lyckats mig att färga hönskoleramikroberna i tarmsnitten, då jag härigenom undgick behandlingen med alkohol, som enligt KORKUNNOFF var orsaken, att han ej kunde färga dem i sina preparat från tarmen. Mikroberna färgades skarpt och mättadt blå i den för öfrigt ljusblå väfnaden.

För att bättre kunna gifva stöd åt den tolkning öfver förloppet, som jag ansett på grund af den mikroskopiska undersökningen vara den riktiga, har jag ansett skäligt meddela i korta hufvuddrag resultatet af undersökningen för hvarje enskildt fall, så länge det gäller de tidigare dödade mössen.

* Inre organ innehöllo ett fåtal baciller.

Beskrifningen af det histologiska fyndet hos de själfdöda har jag i stället sammanfört under en enda, enär dessa ej hafva erbjudit några särskilda egendomligheter.

Mus 3, dödad 19 timmar efter utfodringen; ej allmän infektion.

8 bitar af tarmen, 5 af dem innehållande PEYERSKA plaques, undersöktes*.

Ingenstädes kunna några baciller påvisas; slemhinneepitelierna utan anmärkningar; ingen hyperämi eller andra iakttagbara förändringar.

Mus 4, dödad 24 timmar efter utfodringen; ej allmän infektion.

8 stycken af tarmen, däraf 6 innehållande PEYERSKA plaques, undersöktes.

I tvänne af dessa senare finnes i ett fåtal villi en tät infiltration af typiska hönskolerabaciller, se fig. 4 tafl. II; här och hvar ligga bacillerna i periferien af villi mera spridda, medan det centrala partiet (den centrala kylusgången) utgöres af en enda sammangyttrad sträng af lymfceller och baciller, se fig. 5 tafl. II; i folliklarne finnas spridda strängformiga förtätningar af lymfceller uppblandade med rikliga mängder baciller (utvidgade intrafollikulära lymfbanor); i blodkärlen enstaka baciller.

Epitelierna öfver dessa villi och folliklar visa inga anatomiska förändringar: ej desquamation, kärnne som vanligt färgade, ej någon påtaglig förökning af utvandrande leukocyter.

De öfriga 6 tarmstyckena visa inga större anhopningar af baciller. Här och hvar synas enstaka smärre grupper. Bland epithelierna finnas enstaka baciller. På deras yta tätt inpå den ofta tydliga kutikulan ligga somligstädes större hopar af baciller, om hvilka jag på grund af deras storlek och färgning vågat antaga, att de utgjorts af hönskolerabaciller. Aldrig kunde jag öfvertyga mig om, att några baciller införts i väfnaden med lymfceller, ehuru sådana ej sällan lågo bland de baciller, som voro fasthängande vid epithelierna. Inga förändringar af epithelierna kunde med säkerhet skönjas. Särskildt anmärkes, att epithelierna, ehuru ofta tätt omgifna af till allt utscende typiska hönskolerabaciller, därunder ej visade tecken till degeneration.

Mus 12, dödad 25 timmar efter utfodringen; ej allmän infektion.

9 stycken af tarmen, af dessa omfattade 5 PEYERSKA plaques, undersöktes.

* De undersökta tarmstyckena voro i regel 4 å 5 m.m. långa.

I en enda bit af dessa (omfattande en PEYERSK plaque) anträffas våra baciller, som här äro hopade i en tät sträng af lymfceller, tydligen liggande i en preformerad bana, begränsad af endotel, en intrafollikulär lymfbana, se fig. 3 tafl. II. I ett tätt intill liggande större kärl finnes i ett ringa antal likadana baciller, såsom ock samma figur utvisar; huruvida dessa senare mekaniskt förts in i blodkärlet vid manipulationerna med snitten eller ej, detta måste naturligtvis lemnas därhän. Dock är jag böjd att tro det förra vara förhållandet dels på den grund, att i detta fall de inre parenkymatösa organen ej innehöllo några baciller (kulturer anlagda enligt ESMARCHS metod), dels ock emedan endast detta preparat visade baciller bland blodet.

Epitelierna öfver denna lymffollikel visa inga förändringar, men på deras yta finnas talrika, till allt utseende typiska hönskolerabaciller blandade med andra tarmmikrober. Lifvig utvandring af leukocyter, men inga bilder visande invasionen bunden vid dessa.

De öfriga styckena visa intet anmärkningsvärdt.

Mus 14, dödad 25 timmar efter utfodringen; ej allmän infektion.

8 stycken af tarmen, 5 af dem omfattade PEYERSKA plaques, undersöktes.

I alla dessa delar af tarmen påträffas hönskolerabaciller såväl inom villi som i folliklarne, men ej i blodkärlen annat än i enstaka exemplar.

I en PEYERSK plaque äro bacillerna hopade i en oval grupp intagande en lymfbana vid basen af en follikel tätt intill ett blodkärl, som ej innehåller några baciller. Inga anatomiska förändringar i epithelierna öfver denna follikel eller i omgifvande villi.

I en villus från annat ställe af tarmen påträffas endast den yttersta spetsen af villus tätt infiltrerad af baciller. Denna bacillnassa ligger inom själfva villusstromat, i längdgenomsnittet af villus bildande en konisk figur med den afrundade basen mot periferien och spetsen mot centrala kylusrummet. Serien af snitt var här ej fullständig, så att det tyvärr var omöjligt att bestämma epitheliernas utseende i hela sträckan, men om dem, som lågo tätt på konens bas, anmärkes, att de äro något blekare färgade än cellerna i omgifningen; någon desquamation eller något sönderfall finnes ej, ej heller någon förökning af leukocyter.

I öfriga bitar inga baciller.

Mus 15, dödad efter 27 timmar; ej allmän infektion.

9 bitar undersöktes, af dessa omfattade 6 PEYERSKA plaques.

I två PEYERSKA plaques finnes en betydande mängd mikrober dels spridda och dels i grupper eller i större anhopningar inom lymfvägar; enstaka exemplar i kärlen. Epitelierna visa mestadels inga förändringar men äro på ytan belagda af ett koaguleradt slem, som innehåller betydliga mängder bakterier; på andra ställen någon desquamation, dock ej betydlig; tämligen riklig utvandring af leukocyter.

I öfriga bitar finnas enstaka grupper och exemplar, någon gång i blodkärlen. Desquamation af epitelier synas här och hvar.

Mus 16, dödad efter 28 timmar; börjande allmän infektion.

9 bitar undersöktes, däraf 6 omfattande PEYERSKA plaques.

I alla preparat finnas baciller inom kärlen i enstaka exemplar. Inom stromat af PEYERSKA plaques och villi ligga smärre grupper och spridda exemplar i nästan alla preparat.

Rätt betydlig epiteldesquamation.

Mus 13, dödad efter 32 timmar; allmän infektion.

8 PEYERSKA plaques undersöktes.

I alla snitt finnes en måttlig mängd baciller i blodkärlen och enstaka sådana eller i grupper i väfnaden för öfrigt.

Epitelierna äro öfver villis spetsar här och hvar desquamerade likasom också öfver folliklarne samt belagda med slem, uppblandadt af bakterier och lymfceller.

Mus 17, dödad efter 34 timmar; allmän infektion.

8 PEYERSKA plaques undersöktes och företedde inga anmärkningsvärda skillnader från tarmen af *mus 13*.

Vid undersökning af tarmarne från de spontant döda mössen visade slemhinnan regelbundet betydande och utbredda förändringar. Epitelierna voro i mindre och större utsträckning desquamerade, ofta i stora hopar sammanbakade med rundceller och bakterier, som af de morfologiska karaktärerna att döma till stor del voro hönskolerabaciller; på den öfvervägande största delen af slemhinnan syntes epitelierna ännu kvarhängande såväl öfver villis spetsar som på de PEYERSKA plaques, men ofta voro de svullna, hydropiskt degenererade samt antogo dåligt färg. I LIEBERKÜHNSKA körtlarne samt utefter villis sidoränder funnos inga anmärkningsvärda förändringar i epitelierna och med få undantag ej heller några baciller i körtlarne. Blodkärlen i villi och lymffolliklarne äro blodfyllda och innehålla baciller, som öfverallt hade höns-

koleramikrobernas vanliga utseende. Dessa baciller funnos äfven utanför kärlen dels spridda dels ock i grupper inom stromat såväl i folliklarne som i villi. Härvid är dock att märka, att i dessa framskridna fall extravaskulära bacillanhopningar voro ganska sällsynta i jämförelse med hvad förhållandet visat sig vara i de tidigare stadierna, för hvilka det just var karakteristiskt, att bacillerna befunno sig extravaskulärt. Utvandringen af leukocyter var i dessa äldre fall betydlig. Inga ulcerationer eller krupösa beläggningar iakttogos någonsin.

I detta sammanhang ville jag ock fästa uppmärksamheten vid tvänne andra omständigheter, som synas mig förtjänta af att omnämnas. För det första må jag bemärka, att i dessa sist beskrifna fall, där djuren alltså själfdött, inga tecken till en permanent invasion af hönskolerabaciller visat sig. Tarminnehållet har bevisligen innehållit betydande mängder baciller. Epitelierna hafva i stora sträckor varit desquamerade. Här föreligga alltså från denna synpunkt sedt gynsamma förhållanden för en permanent invasion. Emellertid hafva de mikroskopiska bilderna ej visat någon sådan. Tvärtom har jag ofta sett stora mängder af baciller omgifva toppen af en villus eller ligga utanpå en follikel, under det att dessa varit beröfvade sitt epitel, men inga tecken hafva förefunnits till någon invasion på dessa ställen. Om förhållandet vore sådant, att en fortsatt invasion försigginge genom de sina epitelier beröfvade ställena, så hade det varit att vänta, att jag åtminstone någon gång bland den mängd snitt, som jag undersökt, skulle funnit större bacillanhopningar i spetsarne af villi eller topparne af lymffolliklarne äfven i tarmarne från de spontant döda mössen.

En andra anmärkningsvärd omständighet är denna, att jag ej heller någonsin kunnat finna bilder, som påvisat någon

ökad invandring i tarmväggen af de normala tarmmikroberna till trots af den ej obetydliga epitelialdesquamationen.

På grund af dessa båda omständigheter synes det mig sannolikt, att den transsudation, som försiggår på de ställen af slemhinnan, där epitelerna äro skadade eller borta, möjligen motverkar en fortgående invasion. I hvad mån detta förhållande möjligen kan ega någon allmänare giltighet måste jag naturligtvis lemna därhän, och jag har med denna utvikning från den egentliga undersökningen blott velat gifva ett kasuistiskt bidrag till den viktiga fråga inom den allmänna patologien, som rör sig om växelförhållandet mellan de patogena mikroberna och djurorganismen vid de förres »angrepp» på organismen och dennes utvägar till försvar.

Den histologiska undersökningen har alltså visat, att i alla de fall, där mössen dödats ett dygn eller kort tid därefter efter utfodringen med den virulenta födan, hönskolerabacillerna trängt in i tarmväggen på åtskilliga spridda punkter. I många fall var denna mikrobinvasion t. o. m. enda tecknet till en påbörjad infektion och därmed det otvetydiga beviset på sätet för infektionsporten. Invandringen af bacillerna synes ske något så nära samtidigt på flere ställen af tarmen, dels genom villis spetsar, dels ock genom de lymfoida folliklarne. Åtminstone visar det sig, att om man undersöker tarmväggen hos möss, dödade 24—28 timmar efter utfodringen, tarmens villi och folliklar här och hvar innehålla baciller, medan ännu största antalet ställen äro fria från dem, och att i de enskilda fallen invasionen på dessa olika ställen är ungefär lika långt framskriden.

Sammanställa vi dessa resultat med dem från undersökningarne af tarminnehållet, så skola vi se, att vid samma tid halten af hönskolerabacillerna inom tarmen ökat sig därhän,

att dessa baciller utgöra en väsentlig del af alla tarmmikroberna.

Först omkring 7 à 8 timmar efter utfodringen lämnar den infekterade födan magsäcken. Införda i tarmen fördelas de virulenta bacillerna på hela tarminnehållet. Tarmen torde på grund af sin peristaltiska rörelse ej lemna alltför många tillfällen åt de relativt få mikroberna att en längre stund häfta fast vid en bestämd punkt af slemhinnan. Ju mera mikroberna föröka sig, desto flere blifva dessa tillfällen, och invasionen eger rum. Af allt detta och därtill med hänsyn fastad till hvad vi lärt om den obetydliga, fysiologiska invandringen af tarmmikroberna, som dock i antal äro så många, synes det mig högst sannolikt, att den egentliga invasionen i regel försiggår, först sedan bacillerna i tarmen hunnit tillväxa till ett visst större antal. Detta utesluter naturligtvis ej möjligheten, att redan strax efter magsäckens tömmande enstaka exemplar af bacillerna kunna tränga sig in; kanske äro dessa dock för få att öfvervinna organismens motstånd, kanske de ock en annan gång taga fast fot, och kan man så förklara de fall, där döden eller den allmänna infektionen inträffar tidigare än vanligt.

Efter passagen genom epitelierna förökas bacillerna i tarmslemhinnans stroma och visa en afgjord tendens att följa kylusströmmen. Inom villi samlas det största antalet i centrala kylusgången, inom folliklarna i lymfgångar, från hvilka mikroberna till sist öfverföras i blodkärlen. Om någon direkt öfvergång till blodkärlen redan inom tarmen och utan den antyddade omvägen genom de gröfre lymfkärlen finnes, har jag ej kunnat afgöra. Detta torde dock vara möjligt. En sådan bild, som den vi ega i fig. 3 tafl. II, kan ej bevisa något i detta hänseende: de där i blodkärlet inneslutna mikroberna kunna vara mekaniskt dithörda, de kunna ock vara tecken

till ett tidigt stadium af allmän infektion. Inom lymfbanorna spridas mikroberna till god del genom sin egen förökning men kunna ock sannolikt passera lymfolliklarne med lymfströmmen. De saprogena mikroberna fastna alldeles i detta filtrum, de patogena kunna växa sig igenom detsamma, om deras vitalitet är kraftig nog.

Att denna första invasion kan försiggå utan några föregående läsioner af epitelierna anser jag, så långt man kan anatomiskt döma, af mina nyss i korthet relaterade beskrifningar från undersökningen af de enskilda tarmarne vara till fullo ådagalagdt. Där funnos ofta i villi och lymfolliklar hönskolerabaciller i större grupper, medan ännu ytans epitelier ej visade några förändringar, vare sig i kontinuitet eller utseende. Det är därvid att särskildt märka, att undersökningarne äro gjorda på seriesnitt och i ett synnerligen stort antal.

Härmed är naturligtvis ej sagdt, att epiteldefekter ej gynna en mikrobinvasion, och lika litet får en sådan slutsats dragas ur det ofvan anförda om transsudationens vid katarren möjliga betydelse som ett hinder för en fortsatt invasion. En epiteldefekt med och utan inflammation äro ej likställda.

Huru försiggår nu öfverflyttningen af bacillerna från epitelernas utsida till väfnaderna innanföre dem? Resorberas de på samma sätt, som man antager för fettkulorna, inclusive tränga de in genom sin egen motilitet, eller förmedlas transporten på ett eller annat sätt af leukocyter.

På dessa frågor kan jag till trots af flitig omvårdnad af deras studium ej lemna ett bestämdt svar. Någon gång har jag visserligen trott mig tämligen bestämdt se våra baciller i fråga i själfva epitelcellerna, men huru lätt bedrager man sig icke inför sådana minutiösa mikroskopiska bilder. Dessa enstaka exemplar kunna allt för väl vara ditförda med

knifven, de kunna hafva fastnat vid manipulationerna vid färgning o. s. v.

Större betydelse tillmåter jag de negativa fynden i detta hänseende.

Af dessa har det framgått, att epitelierna afgjort äro till hindern för invasionen, och särskildt har kutikularskifvan synts mig som så bestämd begränsning, att jag gärna ville tilldela henne den bestämmande betydelsen i detta hänseende. Försigginge en invasion genom epitelcellerna, så synes det mig, att man någon gång, då bilderna af en tät bacillmassa liggande inpå epitelierna äro så vanliga, säkert skulle se en sådan öfvergång, där baciller ock ligga i själfva epitelierna, men så är ej förhållandet. Sådana bilder synas mig tämligen bestämdt visa, att invasionen ej går genom epitelcellernas protoplasma såsom vid en resorption af fett, sådan denna i regel antages försiggå. Ej heller gifva de något stöd för den tolkningen, att bacillerna genom sin förökning erodera smärre partier af slemhinnan och bana sig genom dessa portar väg. Det är också att märka, att djuren vid denna tid ej visa några symptom af sjukdom, de äta som vanligt o. s. v. Desquamationen af epitel kommer först till, sedan den lokala eller allmänna infektionen hunnit längre än under det första dygnet.

Utan att förmå lemna bevisande bilder -- och sådana äro väl ock synnerligen svåra att lemna* -- tror jag dock, att just de negativa fynden någorlunda säkert visa, att invasionen försiggår endast af enstaka exemplar, som först efter passagen genom epitelierna inom tarmväggen föröka sig i villi och folliklar, inom dessa bildningars adenoida väfnad. Det synes mig ock sannolikt, att denna passage förmedlas genom vandringsceller, vare sig att desse tjäna som bärare af

* Jag kan i detta hänseende äfven framdraga BAUMGARTENS och DOBROKLONSKYS erfarenhet angående tuberkelbacillerna.

virus från tarmslemmet, eller att vid deras utvandring genom epitelerna portarne för bacillerna öppnas. Som stöd för detta antagande ville jag anföra dels min om den fysiologiska invasionen genom kanintarmen uttalade åsikt, dels ock den omständigheten, att vid infektionen genom tarmen med hönskolerabacillerna utvandringen af lymfceller stundom visat sig ökad. Därigenom ökas ock antalet af lämpliga portar för invasionen. I detta förhållande ligger icke beviset för att invasionen försiggår efter samma ringa måttstock och lika mekaniskt, som när det gäller saprofyter. Möjligt är att patogena mikrober kunna mera aktivt deltaga vid själfva invasionen. Dock kan man å andra sidan ej heller förneka sannolikheten af för öfrigt *i det närmaste* likartadt sätt för invasionen.

På grund af dessa nu anförda, förhållanden anser jag gången af infektionen i de föreliggande fallen vara följande:

utfodringen af hönskoleramikrober till möss framkallar en allmän infektion med lokala tarmförändringar, som torde kunna uppställas som typ för en tarminfektion med regelbundet förlopp;

de i magsäcken införda hönskolerabacillerna dödas ej, åtminstone ej alla, af magsaften;

de föröka sig i hög grad inom tarminnehållet, så att de ett dygn efter utfodringen utgöra en väsentlig part af alla mikroberna inom tarmen;

vid denna tid kan man stundom påvisa en ökad utvandring af leukocyter samt vid spridda punkter af slemhinnan en invandring af bacillerna, hvarvid detta senare fenomen möjligen står i något beroende af det förra;

de invandrade bacillerna föröka sig inom den adenoida väfnaden och föras in i lymfbanorna för att genom dessa tillföras blodet; *

* Om möjligen en del mikrober direkt öfvergå i blodkapillärerna har

sedan förökas bacillerna såväl i blodmassan som tarm-innehållet, och nu följa ock destruktjonen af tarmepitelierna jämte öfriga väfnadsförändringar: hyperämien i tarmen, svullnaden af de PEYERSKA plaques, blödningsarne o. s. v.;

några primära läsioner af tarmepitelierna äro ej nödiga i den mening, att dessa måste desquameras eller nekrotiseras, innan invasionen kan ega rum.

De resultat, till hvilka jag salunda kommit med afseende på hönskolerabacillernas förhållande vid invasionen genom mössens tarm, äro i det hufvudsyfte, som undersökningarne gällt, alldeles motsatt KORKUNNOFS ofvan anförda analoge försök. Det måste erkännas, att jag vunnit mina resultat från ett jämförelsevis ringa antal försöksdjur. Detta fel har jag sökt reparera genom en så mycket mer noggrann undersökning af de fall, som jag har haft, och tiden har ej tillåtit mig att utsträcka detta tidsödande arbete på ett större antal djur.

Att KORKUNNOF kommit till en annan åsikt torde bero därpå, att han undersökt först senare stadier af infektionen, som ej lämpa sig för den fråga, som han velat lösa. Hans försök gälla kaniner, och det kan ju tänkas, om det ock ej är sannolikt, att förhållandena hos detta djur äro annorlunda. Det bör ock märkas, att KORKUNNOF själf framkastar tanken på att epitelförändringarne äro uttrycket för den allmänna infektionen. En brist i hans undersökning, som också är af stor betydelse för ett rätt bedömande af frågan, är denna, att han ej lyckades färga hönskolerabacillerna i tarmens väfnad.

jag ej kunnat utröna. Mina undersökningar hafva ej heller varit planlagda för detta syfte. Detta skulle möjligen kunna utrönas genom jämförande undersökningar af den första importen af bacillerna till lefvern och till andra organ.

Försöken med mussepticæmiens bacill.

Af det på sidan 47 omnämnda försöket var det redan antagligt, att mussepticæmiens bacill vid utfodring till möss förhåller sig på ett väsentligen annat sätt än hönskolera-bacillerna. I dessa preliminära försök hade jag utfodrat tre möss med brödtärningar, som voro genomdränkta af buljong. Innehållande mussepticæmiens baciller i stort antal, men alla tre djuren öfverlefde utan några som helst symptom. Det var dock af nöden att ytterligare pröfva detta med ett större antal djur och med någon olika anordning af utfodringarne för att utröna, om infektionen under inga villkor med någon regelbundenhet kunde åstadkommas efter enkel utfodring.

Första försöksserien.

14 hvita möss utfodrades med bröd genomdränkt af buljongkultur af den nämnda bacillen på samma sätt, som jag vid utfodringarne med hönskolera har angifvit. Materialet var tämligen rikt på virulenta baciller (kontroll med gelatinaplattor och subkutan ympning på en hvit mus, som dog inom kortare tid än 48 timmar i mussepticæmi). Djuren utfodrades blott en gång.

Af dessa 14 möss öfverlefde 13 utan några som helst symptom.

En mus dog efter 74 $\frac{1}{2}$ timmar. Denna syntes först 60 timmar efter utfodringen sjuk, med tårade ögon och ruggig pels. Obduktion: ögonlocken sammanklibbade af var; talrika baciller, som vanligt vid subkutana ympningar, i inre organ (GRAMS färgmetod); i PEYERSKA plaques större och mindre blödningar.

1 mus, som ympades med en platinaöggla tarminnehåll från nedre delen af tunntarmen, förblef efter allt utseende frisk, dog ej.

Af de 13 öfverlevande mössen ympades två subkutan från fullvirulent mussepticæmikultur för utrönande af eventuel immunitet; bada dessa dogo efter vanlig tid.

Andra försöksserien.

8 möss utfodrades på samma sätt som i föregående serie, men 3 gånger efter hvarandra.

7 af dessa förblefvo utan några sjukliga symptom.

1 mus var sjuk 58 timmar efter första utfodringen och dog 70 timmar efter densamma.

Obduktion: ögonlocken som i föregående fall; talrika baciller i inre organ; talrika större blödningar i de PEYERSKA

plaques och i tarmväggen för öfrigt, så att tarmserosan i tarmens hela längd ser fint rödprickig ut; de PEYERSKA plaques ej afgjort förstörade.

I mus ympades subkutant med innehållet från tunntarmens nedre del och dog efter mindre än 48 timmar i typisk mussepticæmi.

I dessa tvänne serier voro alltså 22 möss utfodrade, och af dessa 22 hade blott 2 möss dött, ungefär 10 %. Obduktionerna af dessa båda möss kunna dock ej gifva någon säker hållpunkt för att bedöma, huruvida infektionen kommit till stånd genom tarmen eller om möjligen tillfälliga infektioner föreligga. En omständighet vid fallet ur andra försöksserien tydde verkligen på att tarmen vore särskildt intresserad, nämligen den rika förekomsten af utbredda blödningar, som voro så ymniga, som jag aldrig sett vid de subkutana infektionerna. Ej heller kunde den histologiska undersökningen* hjälpa mig till något afgörande bevis för infektionsporten: baciller funnos i betydande mängd inom alla blodkärl såväl i villi som i de PEYERSKA plaques, men aldrig fann jag dem extravaskulärt i sådan mängd eller sådan anordning, att jag vågade förutsätta fyndet af den primära ingångsporten; i de stora blödningarne funnos baciller, men för dem var naturligtvis källan mera sannolikt att söka i själfva blödningen. Några påtagliga förändringar i epitelierna funnos icke.

Ur resultatet af de tvänne subkutana ympningarne med tarminnehåll kan man ej heller draga några slutsatser angående virulensen inom tarmkanalen af de utfodrade mikrobarna. I det första fallet hade innehållet visat sig ej virulent (hvilket helt naturligt blott gäller den del däraf, som öfverympades); i det senare dog det ympade djuret efter 48

* De på vanligt sätt preparerade och i serier uppklistrade tarmsnitten färgades i pikrokarmilösning och GRAHS-WEIGERTS anilinvattenmetylviolet + LUGOLS lösning, allfärgades i ättiksur sprit och sprit samt klarades i anilinjexylol och xylol och inbäddades i kanadabalsam.

timmar, men *möjligen* kunde detta bero af tillblandning till tarminnehållet med baciller, som utträngt ur blodkärlen, och framförallt måste detta vara sannolikt vid betraktande af de talrika och utbredda blödningsarna inom tarmen.

Det var alltså nödigt att i första rummet tillse i hvad mån magsaften hos möss eger någon betydelse såsom desinficiens för mussepticæmbacillerna, och huru dessa förhålla sig inom tarmkanalen. För utrönande häraf anställdes på olika tider följande försök:

Försök 1.

Då det var önskvärdt att utgå från ett så bacillrikt och virulent material som möjligt, beredde jag mig sådant på följande sätt. Tvänne möss ympades subkutant med mussepticæmbaciller och dogo efter ungefär 48 timmar. Deras inälvor (hjärta, lungor, lever, mjälte och njurar), som innehöllo som vanligt en oräknelig massa baciller, sönderrefvos i mortel och blandades med en ringa mängd buljong. I denna blandning genomdränktes brödtårningar och räcktes åt 3 möss, *a*, *b*, *c*, som förut hungrat 12 timmar. Alla äto duktigt och födan fräntogs dem efter en timme, då de flyttades i rena förvaringskärl. En mus ympades subkutant med en minimal mängd af det infekterade brödet och dog efter 49 timmar.

Mus a dödades efter 7 timmar.

Obduktion: Magsäcken är starkt utspänd af en grötig massa, som reagerar starkt surt. Af dess innehåll anlades kulturer å gelatinaplattor från två olika ställen, fundus- och pylorusdelen, i fem utspädningar med en medelstor platinaöggla i första plattan. 2 möss ympades subkutant, den ena med innehåll från fundus-, den andra med sådant från pylorusdelen.

I gelatinakulturerna kunde sedermera inga för mussepticæmbacillen karakteristiska kolonier urskiljas.

Båda de subkutant ympade mössen öfverlefdes utan några symptom.

Mus b dödades efter 12 timmar.

Obduktion: magsäcken tom; inga organförändringar. Från tarminnehållet, som i de öfre delarne reagerade surt och i de nedre nästan otydligt alkaliskt, ympades subkutant från fyra ställen, motsvarande de olika fjärdedelarne af tunntarmens längd, fyra möss: alla öfverlefdes utan några symptom.

Mus c dödades ej och förblef utan några sjukliga symptom.

Försök 2.

Hackadt nötkött utrördes med vatten till gröts konsistens och gjordes svagt alkaliskt med sodalösning samt steriliserades, fördelat på ERIENMEYERS kolfvar, i strömmande vattenånga.

Sedermera infekterades köttet från kultur af mussepticämbacillen och ställdes i thermostat 2 dygn.

Efter denna tid innehöll köttet otaliga mängder af baciller i renkultur och af full virulens. En olägenhet var, att köttet blef så luckert, att det lätt söndersmulades och därför beredde svårigheter vid själfva utfodringen, hvarjämte jag gick förlustig af den fördel, som jag hade beräknat, nämligen att få bacillerna inneslutna i något större köttklumpar, hvarigenom möjligen magsaftens åverkan i någon mån skulle motarbetas. 2 möss, *d*, *e*, utfodrades med detta material, som de motvilligt åto.

Mus d dödades efter 8 timmar.

Obduktion: magsäcken ännu fullproppad af en starkt sur, grötformig massa; täckglastorkpreparat, färgade efter GRAMS metod, visade jämte andra otaliga mikrober äfven till sitt utseende typiska mussepticämbaciller i måttlig mängd; 2 möss ympades subkutant med innehållet från fundus- och pylorusdelen, men båda öfverlefdes; kulturer anlades från samma ställen å gelatina, och utvecklade sig däri ett ringa antal typiska kolonier, hvarifrån gjordes en renodling (stickkultur i gelatina).

Mus e dödades efter 28 timmar.

Obduktion: magsäcken tom; i täckglaspreparat från olika delar af tarminnehållet, färgade efter GRAMS metod, upptäcktes inga baciller. 2 möss ympades subkutant med innehållet i nedersta delen af tunntarmen, och dog den ena af dessa efter mer än 3 dygn i typisk mussepticämi, den andra öfverlefdes utan några symptom.

Försök 3.

Utfodringsmaterialet var detsamma som i föregående försök, men det infekterade köttet hade stått i thermostat 3 dygn. 4 möss, *f*, *g*, *h*, *i*, utfodrades.

Mus f dödades efter 25 timmar.

Obduktion: från inre organ intet att anmärka; gelatinarör från mjälte enligt ESMARCS metod förblefvo sterila; 2 möss ympades subkutant från resp. mellersta och nedre delen af tunntarmen; den från mellersta delen ympade dog i typisk mussepticämi efter något mer än 2 dygn, den senare förblef frisk.

Mus g dog spontant efter 49 timmar.

Obduktion: i inre organ talrika baciller (gelatina plattor); tarmens serosa hyperämisk och tarmväggen genomslagen af tätta blödningsar såväl inom de PEYERSKA plaques som annorstädes. Med glöd-

gad sax genomklipptes tarmen på tvänne ställen, nedre och mellersta delen af tunntarmen; af dess innehåll ympades subkutant två möss, som båda dogo i typisk mussepticæmi efter resp. 47 och 60 timmar. Den sedan uppklippta tarmen företedde inga ulcerationer.

Mus h dödades efter 96 timmar.

Obduktion: inga förändringar i inre organ. 4 möss ympades med innehåll från resp. mellersta och nedre delen af tunntarmen, men alla öfverlefde utan några symptom.

Mus i syntes svårt sjuk på 3:dje dygnet efter utfodringen med blödning genom rectum. Med utträngande blod ympades en mus subkutant och dog i mussepticæmi på 5:te dygnet efter ympningen; *mus i* dog senare (vid slutet af 3:dje dygnet) men kunde ej vidare undersökas på grund af inträdd förruttnelse.

Försök 4.

Innefvorna af en i mussepticæmi död mus utrördes med 15 kubcm. buljong, hvaraf genom rectum insprutades 3 kubcm. till hvardera af 4 möss, *k, l, m, n*. För att den virulenta vätskan ej strax skulle tränga ut, tilltrycktes analöppningen en stund på lämpligt sätt.

Mus k dödades efter 18 timmar. Obduktionen visade inga förändringar. Från tarminnehållet ympades tvänne möss subkutant (från mellersta och nedre delen af tunntarmen); den förra förblef frisk; den senare fick på 4:de dygnet varig flytning ur ögonen och dog på 5:te dygnet i legitim mussepticæmi. Tarminnehåll från 3 ställen såddes å gelatinor: originalplattan flöt sönder och kunde ej mera undersökas; i de öfriga utspädningarne inga för mussepticæmibacillen typiska kolonier.

Mus l dödades efter 20 timmar. Obduktionen visade inga förändringar. 1 mus ympades subkutant med innehåll från nedre delen af tunntarmen men förblef frisk.

Mus m dödades efter 28 timmar. Obduktionen visade inga förändringar. Gelatinaplattor såddes med tarminnehåll (nedre och mellersta delen); inga kolonier.

Mus n dog efter 50 timmar.

Obduktionen: typisk mussepticæmi; i tarmens vägg talrika och stora blödningar. En mus ympades subkutant från nedersta delen af tunntarmens innehåll och dog efter 4 dygn i typisk mussepticæmi.

Försök 5

anordnades på samma sätt som det föregående försöket och med samma antal djur, *o, p, q, r*.

Mus o dödades efter 26 timmar. Obduktionen visade inga

förändringar. Från tarminnehållet besåddes gelatinaplattor, inga kolonier.

Mus p dog efter 48 timmar. Obduktionen: typisk mussepticæmi med betydliga tarmförändringar, blödningar. Från tarminnehållet besåddes gelatinaplattor: 2 typiska kolonier urskildes.

Mus q dog efter mindre än 48 timmar. Obduktionen några timmar efter döden: typisk mussepticæmi med betydliga tarmlödningar. 1 mus ympades subkutant från innehållet i mellersta delen af tarmen och dog efter 4 dygn i mussepticæmi.

Mus r dog efter mindre än 48 timmar. Obduktionen några timmar efter döden: typisk mussepticæmi med tarmlödningar. 1 mus, ympad subkutant från nedersta delen af tunntarmen, dog ej. Gelatinaplattor, som besåddes med innehåll från ungefär samma ställe, visade enstaka kolonier.

Af dessa försök synes det framgå med all säkerhet, att mussepticæmibacillerna ganska väsentligt påverkas af mössens magsaft, samt att de ej föröka sig inom tarmkanalen, åtminstone endast i ej nämnvärd grad. I det första försöket var detta förhållande till magsaften särskildt tydligt. Redan 7 timmar efter utfodringen förmäde ej magsäcksinnehållet infektera de tvänne därmed ympade mössen. Tunntarmsinnehållet hos den andra på samma sätt utfodrade musen visade sig 12 timmar efter utfodringen overksam på 4 därmed ympade möss. Detta kunde naturligtvis bero därpå, att inga baciller i detta fall med virulens trotsat magsaften, och det visar icke, att ingen förökning försiggår i tarmen, hvilket återigen framgår af några bland de andra försöken.

Att resultaten inom denna serie utföllo så öfverensstämmande med hvarandra, medan försöken inom serierna 2 och 3 visa några afvikelser, synes mig sannolikt bero på den räckta födas egenskap: i ena fallet ett poröst bröd, som lätt genomtränges af magsaften; i det andra kött, som möjligen ej låter detta försiggå lika lätt, hvartill ytterligare tillkommer, att det ägghviterika utfodringsmaterialet kanske i någon mån nedsatt magsaftens anticeptiska verkan.

I det andra försöket var maginnehållet efter 8 timmar oskadligt vid subkutan ympning på 2 djur, medan det utfodrade köttet var synnerligen, ja, öfvermåttan rikt på baciller. Samtidigt kunde jag dock i färgade preparat påvisa bacillerna samt ur kultur från maginnehållet renodla dem. Här måste det alltså med stor sannolikhet vara frågan om en blott försvagad eller tillintetgjord virulens hos mikroberna, medan de dock ännu voro utvecklingsdugliga på de vanliga döda näringssubstraten. Så visade det sig ock vid senare företagna ympningar med denna renkultur vara förhållandet. Från den renkultur, som afstacks ur dessa plattor, ympades senare inalles 5 möss subkutant, och af dessa dogo 3 efter ungefär 4 och 1 efter 5 dygn i mussepticämi, medan den 5:te musen visade ett egendomligare förhållande. Denna femte mus syntes nämligen på 3:dje dygnet efter ympningen tydligen sjuk, ögonen tårades, pelsen var ruggig, och hon åt ogärna; på 4:de och 5:te dygnet såg hon på allt sätt och vis ut att åter vara kry, men hon fanns mot min förmodan död på morgon af det sjette dygnet, och obduktionen visade: mussepticämi.

Efter 28 timmar (mus e, försök 2) befanns tarminnehållet på ett ställe virulent och dödade en mus efter mer än 3 dygn, på ett annat icke virulent. I gelatinakulturer samt färgade täckglaspreparat kunde jag ej påvisa några kolonier eller typiska baciller. Detta förklaras väl lämpligast genom att antaga, att ett visst antal baciller kunnat passera magsäcken inneslutne i någon större köttbit och att desse vid ympningen påträffades. Det kan ju ock vara möjligt, att mussepticämibacillen i någon mån förökar sig inom tarminnehållet. Detta vågar jag ej bestrida, men att icke någon väsentligare förökning eger rum, torde vara ganska säkert.

Vore så förhållandet, skulle bacillen otvifvelaktigt med

någon regelbundenhet låtit renkultivera sig ur tarminnehållet, och detta borde, när i alla fall virulent material visat sig finnas inom detsamma, på den relativt långa tiden efter utfodringen blifvit virulent i tarmens hela längd, om någon nämnvärd förökning af bacillerna egde rum.

Det tredje försöket fick ett annat utscende därigenom, att 2 möss spontant dogo, mössen g och i. Hvad de andra båda (f och h) beträffar, gäller med smärre ändringar samma reflexion, som nyss förts öfver andra försöket: hos den ena, dödad efter 25 timmar, var tarminnehållet på ett ställe virulent, på ett annat icke; hos den andra, dödad efter 96 timmar, befanns detsamma på 4 olika ställen oskadligt. Betrakta vi därefter de spontana dödsfallen, så befinnes det, att i båda fallen blödningarne inom tarmens vägg voro synnerligen starka, i det ena t. o. m. med utträngning af blod genom anus. I båda fallen var tarminnehållet virulent, så att alla de 3 möss, som därmed ympades, dogo, — om ock efter något längre tid än vid rena subkutana ympningar. Det är dock omöjligt att här afgöra, huruvida dessa baciller någonsin passerat magsäcken; möjligen voro de af blödningarne uttömda i tarmen.

Om också redan af dessa försök det göres sannolikt, att ingen väsentligare förökning af den mera omnämnda bacillen försiggår i mössens tarmkanal, så bevisas detta af de 4:de och 5:te försöken. Låt vara att den injicerade virulenta buljongen endast en kortare stund blef kvar inom tarmen, så kan man dock med all möjlig sannolikhet antaga, att några baciller af fullgod virulens där stannade. Vid undersökningarne af tarminnehållet 18, 26 och 28 timmar efter injektionen lyckades det mig icke att därur renodla bacillen. Den mus, som ympades subkutant med tarminnehållet 18 timmar efter injektionen, mus k, dog först på 5:te dygnet, medan

den från mus 1 (dödad 20 timmar efter injektionen) ympade förblef frisk.

Från de djur, som spontant dogo, kunde visserligen enstaka typiska kolonier renodlas, likasom ock af de 3 med tarminnehåll subkutant ympade mössen tvänne dogo i mussepticämi, men det kan dock vara möjligt, att det här var fråga om ett virus, som kommit ut i tarmen genom blödnigarne i dess vägg. I hvarje fall finnas inga stöd för att antaga en nämnvärd förökning.

På grund af dessa försök tror jag mig alltså berättigad till den slutsatsen, att mussepticämibacillerna inom mössens magsaft menligt åverkas och inom deras tarm ej nämnvärdt föröka sig.

Af detta försök framgår dock en annan sak, nämligen att man genom utfodring med ett material af sådan rikedom på baciller som det i 3:dje försöket använda kan infektera möss, och det syftar äfven åt en sannolikhet, att infektionen förmedlas genom tarmen. Så har jag aldrig vid subkutana ympningar med mussepticämi på möss funnit blodiga öppningar och ej heller så betydande blödnigar i tarmslemhinnan och särskildt dess PEYERSKA plaques, som jag i dessa fall från 3:dje försöket fann dem. Ett annat sammanhang än en tarminfektion kunde ju tänkas: en tillfällig infektion t. ex. genom tonsillerna med häftigare tarmlödnigar än vid subkutana ympningar på grund af möjligen befintliga giftiga substanser i köttet. Hvilketdera må vi här tills vidare lemna.

Jag anställde nu en serie af försök på så sätt, att mussepticämibaciller odlades på nötkött till masskultur. Köttet preparerades såsom förr är angifvet. Försöksdjuren hade före försökens början under ett par dygn inöfvats att förtära så-

dant ej infekteradt kött och togo därefter i regel till sig äfven det infekterade köttet någorlunda begärligt.

Tillfälliga infektioner torde i dessa fall hufvudsakligen vara att befara från huden vid beröringen med den virulenta födan eller från tonsillerna. Af det föregående att döma går det största antalet af de utfodrade bacillerna under i magsaften, och någon förökning eger ej rum i tarmen. Tarmutömningsgarnes virulens bör alltså vara relativt obetydlig. För att i någon mån kompensera de felslut, som kunna bero på tillfälliga infektioner, har jag i fyra försöksserier låtit två och två möss vara tillsammans i hvarje kärl, hvaraf den ena musen förut utfodrats med bröd som vanligt och därför ej förtärde det kött, som räcktes det andra djuret, medan hon återsamtidigt var utsatt för nästan lika många tillfällen att infekteras från huden. Af 20 sådane kontrolldjur har ingen dött i mussepticæmi.

Emellertid hafva dessa försöksserier visat, att infektion ej regelbundet kan åstadkommas, och jag anser därför ej nödigt att meddela protokollen *in extenso*. Följande utdrag torde vara tillräckligt, allra helst som den anatomiska undersökningen ej kunnat leda i full bevisning, att infektionsvägen gått genom den friska tarmslemhinnan.

I 7 olika serier med 4 till 9 djur i hvarje serie utfodrades tillsammans 41 stycken möss. Hvaraf dogo 21 djur. Sjukdomsförloppet liksom ock dödsorsaken var dock i dessa 21 fall ej alltid densamma. Lämpligen kunna dessa döda djur delas i tvänne grupper.

I den ena gruppen, som omfattar tillhopa 5 djur, inträdde tidigt, redan efter ett halft dygn, tydliga sjukliga symptom: förlust af aptiten, de vanliga tecknen till allmänt lidande, tränne gånger svår kramp med förhöjda reflexer, (ej varflytning från ögonen), och döden följde efter 24 timmar. Vid

obduktionen funnos inga eller endast få mussepticämibaciller i inre organ; tarminnehållet, som annars hade det vanliga utseendet efter köttutfodring, var i ett par fall blödblandadt, så att nästan rent blod i det ena fallet trängde ut genom anus. Detta tarminnehåll, såväl med som utan blödningar, visade sig, när det öfverympades subkutant på några möss, vara virulent, men djuren dogo regelbundet först efter 4 å 5 dygn. Inre organ voro parenkymatöst degenererade («grumlig svullnad»).

Det torde väl ej vara något tvifvel om att vi här hafva för oss mera eller mindre rena intoxicationer («köttförgiftningar»).

Det var nu af stort intresse att utforska det mikroskopiska utseendet af dessa tarmar. De förändringar, som här funnos, voro dock mindre framträdande än jag af de betydande blödningarne väntat mig; någon hyperämi fanns, men inga hårdformiga hæmorrhagier förekommo; blödningarne inåt tarmen måste alltså till stor del vara af kapillär natur; en liflig utvandring af leukocyter visade sig utefter tarmens hela längd; att döma af de mer än annars talrika skrumpningsfenomenen af tarmluddets stroma och deraf följande utträde af väfnadssaft mellan detta och epiteliet fanns äfven något ödem i tarmslemhinnan*; epitelierna voro här och hvar afstötta, dock saknades någon egentlig desquamation. Det mest i ögonen fallande var den fullständiga frånvaron af de utfodrade bacillerna i tarmväggen.

I den andra gruppen, som utgjordes af de återstående

* Vid undersökning af äfven normala tarmar finner man mycket ofta epitelcellagret upplyttadt från tarmluddets stroma och mellanrummet innehållande en kornig massa. Detta är enligt HEIDENHAIN (l. c.) blott en konstprodukt och den korniga massan utpressad och af härdningsvätskorna utfälld parenkymsaft.

16 djuren, visade omkring 24—30 timmar efter utfodringen) några af mössen obestämda tidiga symptom af allmänt lidande. En del kryade sedan till sig för att senare återigen blifva sjuka med de vanliga symptomen för mussepticæmi; andra öfvergingo omedelbart i detta tillstånd, och döden inträffade efter 2 till 5, hos ett individ 6 dygn efter utfodringen, mestadels efter 3—4 dygn. Obduktionerna visade det vanliga fyndet vid mussepticæmi, dock med regelbundet mer framträdande blödningar i tarmväggen än vid de öfliga subkutana ympningarne. En del PEYERSKA plaques voro alldeles blodröda *.

Den mikroskopiska undersökningen af tarmarne visade följande. Epitelierna äro till allra största delen väl behållna; ingen nekros kan påvisas och ej heller någon desquamation, däremot är möjligen utvandringen af leukocyter ökad i någon mån. Som ett allmänt omdöme vågar jag uttala, att dessa tarmar ej kunna skiljas från friska — om jag undantager närvaron af de talrika blödningarna och de mäktiga massorna af baciller, som finnas inom tarmens vägg. Dessa baciller finnas till allra största delen inom de smärre kärlen, men här och hvar äfven i något mer betydande antal extravaskulärt **.

* I träme-föl finnas därjämte ärtstora och större nekrotiska härdar i levern, liknande dem vid infektion med *micrococcus tetragenus*, en förändring, som jag ej sett omätnad och aldrig själf iaktagit efter subkutana ympningar med mussepticæmi-baciller. Dessa äro möjligen beroende på den relativt kroniska infektionen.

** Ofta finnas rikligt bacilliförande vandringceller inom epiteliell-zonen eller någon gång äfven utanför denna, ännu hufvudsakligen vid anatomiskt fullständigt oskadade epitelier. Dessa bacilliförande leukocyter äro sannolikt stadda på vandring ut i tarm-lumen, och om jag med dessa undersökningar ej med bestämdhet kunnat bevisa en bacill-invasion genom oläskad epitel, så är det däremot tydligt, att en utvandring från blodkärlen in i tarm-lumen kan försigga utan någon anatomisk destruktion af slemhinnan, ett förhållande, som jag i förbigående ansett lämpligt att påpeka, da därmed fogas ännu ett

Ingenstades påträffades dock sådana förändringar och ej heller någon sådan anordning af bacillerna, att jag vågar antaga mig hafva funnit en markerad primär invasionsport. Om dessa infektioner kommit till stand genom tarmen, så kan detta förhållande endast förklaras så, att mussepticæmibacillerna lätt öfverga i blodbanorna, hvarför de första invasionsställena ej längre markeras genom någon anhopning af dessa till sin karakter öfvervägande blodparasiter och inga sär eller dylikt lemnas som märken efter denna första invasion.

Men äro dessa infektioner tarminfektioner? Fullt bevisande äro ej försöken i detta hänseende, men dock synes denna infektionsväg mig vara den allra sannolikaste, och jag tror mig på uteslutningens väg kunna se denna sannolikhet något större.

De förut beskrifna försöken för utrönande af dessa bacillers förhållande inom magsäcken och tarmkanalen hafva visat, att om utfodringarna göras med ett så bacillrikt (och ägghviterikt?) material, som masskulturerna på kött äro, tarminnehållet dock kan blifva virulent. Så visade subkutana ympningar med sådant innehåll 28 t. (mus c) och 25 t. (mus f) efter utfodringen, att detsamma var virulent. Det är också tydligt att denna virulens sträcker sig utom de särskildt undersökta ställena. Om man med detta i minnet jämför med hvarandra sannolikheterna för infektion från de ball, från hvilka en sådan kan tänkas, så torde sannolikheten för tarminfektionen vinna företrädet.

Hade djuren i allmänhet infekterats genom huden af beröringen med födan, så hade dödlighetssiffran äfven i de tvänne första försöksserierna sannolikt varit större och därjämte borde sannolikt något af de kontroldjur, som höllas i samma kärl med

bevis till de andra många, att det ej erfordras djupare destruktions på slemhinnaus yta för att mikrober inifrån väfnaden kunna genomtränga dessamma.

de utfodrade mössen, hafva infekterats. Samma förhållande gäller äfven eventuella kutana infektioner af tarmutttömningsarna. En infektion från munhålan är svårare att utesluta och kan ej heller definitivt uteslutas. Om vi dock erinra oss, att det kräfvos blott ett synnerligen ringa antal af musseptiämibaciller, för att de, inokulerade på möss, skola döda dessa, och att det material, som här passerat tonsillerna, där invasionen sannolikt lättast kommer till stånd, har haft en konstant virulens*, så synes det mig antagligt, att infektionerna hade bort förlöpa mer likformigt och ej med så stor växling i tid som 2—6 dygn, o. s. v., om de utgått från svalget.

Detta antagande af tarmen som ingångsport styrkes af den rika förekomsten af blödningar inom tarmväggen. Dessa voro synnerligen starkt framträdande, och flere gånger har jag för enskilda fall antecknat, att en eller annan PEYERSK plaque varit en enda blödningshärd, hvarjämte tarmutttömningsarna några gånger varit starkt blodiga.

Svinrödsjukans och mussepticiämiens mikrober äro såväl till sin morfologiska som kulturella egenskaper hvarandra synnerligen lika. De antagas ock af många för identiska, af andra åtminstone för nära besläktade. Den naturliga infektionsvägen vid svinrödsjukan anses gå genom tarmkanalen, där dock de anatomiska förändringarna mestadels inskränka sig till blödningar samt en hyperplasi inom lymföflikelapparaten. Denna förändring inom lymföflikarne är dock gemensam för lymfkörtlarna i hela kroppen. Andra anatomiska förändringar äro: hudroscol, akut mjälttumör och parenkymatösa degenerationer i hjärtkött och de stora bukörtlarna. Hela sjukdomen förlöper som en ren septicämi utan särskildt framträdande lokala förändringar.

* Jag har för hvarje försöksserie konstaterat utfodringmaterialets virulens genom ympning på en mus. Döden har inträffat synnerligen konstant efter omkring 48 timmar.

Så har också förhållandet med de ofvan anförda utfodringarna på möss varit och jag tror, att de däraf följande infektionerna enklast låta förklara sig som tarminfektioner. På grund af flera omständigheter kunna vi dock ej med denna bacill vänta oss någon sådan regelbundenhet i förloppet som vid infektionerna med hönskoleramikroberna. Mus-septicæmiens baciller kunna, äfven om de i någorlunda virulent tillstånd nå tarmen, där ej nämnvärdt föröka sig. Det ligger då också nära till hands att med goda skäl antaga, att de till största delen passera digestionskanalen utan att komma i sådan beröring med tarmslemhinnan, att en invasion ens är möjlig. De dela samma öde som det utan jämförelse största antalet af de normala tarmmikroberna. I ju större mängd de tillföras tarmkanalen, med desto större sannolikhet kommer en invasion till stånd.

Om vi antaga detta infektionssätt, så måste vi också anse, att några epiteldefekter ej äro nödvändiga eller åtminstone att det ej kan anses bevisadt, att sådana äro erforderliga. I hvarje fall hafva dessa undersökningar ej lemnat några motskäl mot den åsikt om den oskadda slemhinnans permeabilitet för mikrober, som jag på grund af min erfarenhet från försöken med hönskoleramikroberna och studiet af den normala invasionen vunnit.

Det syntes mig dock möjligt att genom injektioner i rectum af dessa baciller kunna utröna detta förhållande*. Att anställa större försöksserier och döda djuren efter skilda antal timmar syntes mig som ett alltför planlöst arbete, då man aldrig på förhand kunde beräkna att träffa ett sjukt djur, där infektionen vore stadd i ett så tidigt stadium, att ännu ej den allmänna infektionen försvårade tolkningen af

* Några försök med injektion i duodenum misslyckades.

preparaten. Jag valde därför det förra sättet. Här måste man taga med i räkningen, att de flesta, om ej alla djur skulle kunna infekteras vid själfva operationen. Därför har jag vid det mikroskopiska studiet fäst den hufvudsakliga vikten vid de fall, där ännu medels kulturers anläggande från mjälten inga mikrober kunde pavisas i detta organ. Sålunda injicerades på förr angifvet sätt i buljong fint sönderrifna organ af i mus-septicæmi efter subkutana ympningar döda djur. Med våld kvarhölls inom tarmen den injicerade vätskan ett par minuter, hvarefter densamma inom kortare eller längre stund droppvis utsipprade. I hvarje händelse kunde man säkert antaga, att ett visst antal baciller blifva kvar i tarmen.

Inalles behandlades på detta sätt 22 stycken möss. Af dessa dogo 10 individ spontant, efter synnerligen regelbunden tid, 47, 48, 49- 52 timmar; tvänne dogo efter nära 3 dygn.

De öfriga 12 djuren dödades efter resp. 19, 20, 21, 23, 24, 26 (2 djur), 28, 30 (2 djur) och 40 (2 djur) timmar. Obduktion företogs omedelbart efter döden och företedde inga anmärkningsvärda omständigheter.

Angående halten af mikrober hos dessa möss inom mjälten, pröfvad medels sädd från mjältsaft i LESMARCHE'S rullade gelatinarör, meddelas:

Röret från mus död efter 19 tim.: 0 kolonier.

" " " "	20	" 0
" " " "	21	" 0
" " " "	23	" 0
" " " "	24	" enstaka kolonier.
" " " "	26	" någorlunda talrika.
" " " "	28	" 0 kolonier.
" " " "	30	" mycket talrika kolonier.
" " " "	40	" oräkneliga kolonier.

Tarmarne från de tidigast dödade mössen undersöktes på det noggrannaste. Redan vid 24—26 timmar efter insprutningen är allmänna infektionen påvisbar med kulturförfarandet. Största uppmärksamheten förtjäna alltså mössen, som dödats efter resp. 19, 20, 21 och 23 timmar.

I tvänne af dessa tarmar lyckades det nuig ock att finna smärre grupper af strödda typiska baciller till ett antal af resp. 11—20 stycken, liggande extravaskulärt, medan i hela snittserien ej funnos några defekter i slemhinnan öfver dessa ställen. Dessa bilder funnos i toppen af en PEYERSK plaque från mus död 19 t. efter injektionen och i en villus från mus död 23 t. efter densamma, se fig. 6, tafl. II. I ett tredje fall, mus död efter 20 timmar, fann jag också tvänne tätt under epitelierna liggande baciller, som hade allt utscende af att vara mussepticæmiens mikrober. När de dock voro så få, kan man ej utesluta möjligheten, att de voro invandrade normala tarmmikrober.

Det måste dock falla i ögonen, att dessa båda grupper ej räknar ett större antal mikrober. Och än vidare, jag fann aldrig några sådana bilder som i mina undersökningar af tarmarna från hönskolerautfodringarna: inga större anhopningar och ingen tidig lokalisation inom lymfbanor. — Äro da dessa bilder verkligen tecknet till den lokala invasionen och ej snarare tecknet till den påbörjade allmänna infektionen? Ingendera af dessa båda möjligheter kan absolut säkert bevisas. Vi veta emellertid, att kulturförfarandet är mycket palitligare för att påvisa mikrober än hvad färgningsmetoden är. Det vore därför en egendomlig tillfällighet, om jag här i färgade snitt af tarmen skulle finna det bevis för en allmän infektion, som genom anläggande af kulturer från mjalten ej kunde vinnas. Härtill kommer, att dessa grupper lägo extravaskulärt. På dessa grunder är det sannolikt,

att bilden bör tolkas såsom tecken till en invasion genom friskt epitel.

Tarmarna från de senare dödade mössen och de själfdöda visade allt efter framskriden infektion ett stigande antal af baciller inom kärlen, ofta så talrika, att baciller nästan utfylla kärlets lumen. Tarmepitelierna förete ändock inga påfallande förändringar, ej nämnvärd desquamation, ej nekros o. s. v.

Aldrig fann jag äfven i dessa något mer avancerade fall en sådan tydlig spridning af bacillerna med lymfbanor som i tarmar efter hönskolerainfektion.

Detta olika förhållande för invasionen hos hönskoleramikroberna och mussepticämibacillerna är, om för öfrigt min vunna åsikt om dessa senares invasion är den riktiga, i ögonen fallande. Kanske kan det dock förklaras med deras olika förhållande till leukocyterna. Hönskoleramikroberna upptagas aldrig (i fullt virulent tillstånd) i leukocyter. De äro sålunda vid sitt framskridande i tarmväfnaden bundna af kylusströmmen eller sin egen tillväxt. Det karakteristiska för mussepticämibacillen åter är just det rikliga upptagandet i leukocyter. Därmed är också deras fortskaffande mera oberoende af rent mekaniska krafter, och det kan lättare tänkas, att de med hvita blodkroppar snart och direkt nå blodbanorna.

I detta hänseende är jag böjd att tillämpa det förlopp, som BUCHNER^{57a} på grund af sina undersökningar med inhalation antagit. Enligt BUCHNER skall möjligheten vara gifven för blodparasiter att oberoende af en förökning inom lymfbanor och transporten inom dessa nå blodet: blodparasiter kunna själfva alterera kapillärväggarne, så att de där kunna inträda direkt. Ännu mycket mera synes mig detta kunna vara förhållandet med en mikrob, hvilken som mussepticämi-

bacillen så talrikt upptages i de genom kapillärerna in- och utvandrade hvita blodkropparna.

Sammanfattas försöken med utfodringarna af mussepticämibacillerna, så framgår därur följande:

mussepticämibacillerna skadas inom mössens digestionskanal, så att de alldeles förstöras eller åtminstone blifva mindre virulenta;

inom själfva tarminnehållet föröka sig de, som kunnat passera magsäcken, ej eller åtminstone blott i ringa grad;

på denna grund kan man ej vänta någon regelbunden infektion; infektionen kommer säkrare till stånd med stigande antal af utfodrade virulenta baciller, så att om djuren utfodras med bröd dränkt i buljongkultur dö ungefär 10 0/0, utfodras de med kulturer på kött, dö däraf ungefär 50 0/0; infektionerna måste ock förlöpa oregelbundet, då virulensen är olika;

inga skäl finnas, som bevisa, att det fordras några defekter i epitelierna för bacillernas genomträngande;

den anatomiska undersökningen har tvärtom visat, att äfven de framskridna stadierna af infektion ej följas af några påtagliga förändringar i slemhinnans beklädnad med undantag af en ökad utvandring af leukocyter, som ej sällan föra med sig baciller ut genom den friska slemhinnan.

Försöken med rotsbacillerna.

Ursprungsmaterialet var en renkultur på glycerin-agar-agar, som dödade ett därmed subkutant ympadt marsvin efter 12 dygn i rots. Från rotssvulster i mjälten hos detta djur odlades bacillen i masskultur på potatisskifvor. Dessa stodo 6 dygn i thermostat vid 37° C. De växande kulturerna visade det typiska utseendet för rotsbacillen. Härmed utfodrades djuren i

Första försöksserien.

3 fullvuxna kaniner erhöilo hvar och en en ärtstor portion. Därvid gick jag till väga så, att infektionsmaterialet ströks ut på spetsen af morötter, som jag med handen räckte djuren, och allt efter som detta äts bort breddes nytt material på morötterna. På detta sätt kunde jag öfvertyga mig om, att djuren förtärde allt och att intet spilldes omkring. Djuren höllos isolerade och fingo härefter sin vanliga föda.

Kaninen n:o 1 var sjuk efter 14 dagar med symptom af snufva och heshet. Han afmagrade och dog på 24:de dygnet efter utfodringen.

Obduktion: purulent sekret i näshålan, men ej några sår eller ärr; läpparna och munhålan utan anmärkning, likaså lungorna, trachea och svalget; lymfkörtlarne vid lunghilus, å halssn samt i axillerna äro friska; matstrupen och magsäcken äro utan anmärkning.

Bukhinnan har vanligt utseende. Mjälten är tätt genomsett af miliära till ärtstora hvitgrå, ostiga knotttror. Njurar och lefver utan anmärkning.

Under tarmserosan synas här och hvar utefter tunntarmens hela utsträckning spridda miliära och större knotttror af ett gråhvitt utseende, som i antal ökas neråt tunntarmens öfvergång i blindtarmen, så att de i *sacculus rotundus* samt äfven i *processus vermiformis* ligga synnerligen tätt med endast smärre delar af slemhinnan dem emellan frisk. Efter uppklippning af tarmen anmärkes, att slemhinnan på midten af tunntarmen är ulcererad i en längd af 1½ cm. ända intill muskulaturen; sårets botten och ränder äro ostigt infiltrerade. Förutom detta sår finnes intet spår till någon förändring af slemhinnans yta. Mesenterialkörtlarne innehålla talrika ostiga knotttror; smärre sådana synas ock i mesenteriet utefter kärlen. Lymfkörtlarne i ljunskarne äro friska.

Från mjälten och lymfkörtlar i mesenteriet anlades kulturen på potatisskifvor och växte härpå för rotsbacillen typiska vegetationer.

De tvänne andra djuren öfverstodo utfodringen utan några symptom (observerades sedan flere veckor).

Andra försöksserien.

Tre dagar efter hvarandra, men i öfrigt på samma sätt, utfodrades 3 fullvuxna kaniner (n:o 4, 5 och 6).

Dessa tre djur dödades efter 12 dagar. Vid denna tid funnos de i förra fallet omtalade symptomen redan svagt antydda.

Obduktionsfyndet var i alla tre fallen ungefär detsamma. Från öfre respirations- och digestionsvägarne finnes intet att anmärka. Lungor, hals-, axillar- och bronchiallymfkörtlar äro friska.

I tunntarmens hela utsträckning finnas smärre gråhvit, i snittet ostiga knottor under tarmserosan; vid uppklippning af tarmen finnas ej tecken till någon katarr, ej heller några sår. I *sacculus rotundus* och *processus vermiformis* är infiltrationen synnerligen tät (på en kvadratcentimeter 8—10 knottor). I mesenterialkörtlarne synas enstaka knottor. I ett af fallen ligga två sådana också i mjälten; i de andra båda finnas inga knottor i andra inre organ än tarmen. För öfrigt är intet att anmärka.

I täckglaspreparat från innehållet af svulsterna i tarmen färgades enligt LÖFFLERS metod rotsbacillen. Från mesenterialkörtlar anlades kulturer på potates med positivt resultat.

Tredje försöksserien.

Af dessa båda serier hade det redan visat sig, att så betydande mängder af utfodrade baciller, som där användes, infekterade djuren från tarmen, men det hade ock visat sig, att ännu ett så onaturligt rikligt antal baciller som i en ärtstor portion ej regelbundet framkallade en sådan infektion. Kunde detta möjligen bero af magsaftens desinfekterande förmåga? För att eliminera detta hinder gjorde jag i denna serie försök med injektioner i duodenum.

Härvid utrördes en portion rotsbaciller, ungefär $\frac{1}{3}$ så stor som de förr utfodrade, med peptonbuljong; efter laparotomi insprutades denna blandning till hvardera af 3 kaniner (nr:is 7, 8, 9).

Kanin 7, dödad efter 10 dygn. Inga sjukliga symptom.

Obduktion. Från halsens och bröstets viscera finnes intet att anmärka. Tunntarmen är i sin öfversta del å ett inskränkt parti sammanlödd med omgifvande tarmslyngor; vid deras särskiljande öppnas en atkapslad mindre håla, som innehåller en torr ostig massa. I själfva tarmväggen motsvaras detta ställe af ett djupt sår, rundt om hvilket tarmens vägg visar en ärrig skrumpling. Nedanför detta område finnas talrika små ostiga knottor i tarmens hela längd, mest i *sacculus rotundus* och *processus vermiformis*. Inga sår finnas längre ner i tarmen. I mesenterialkörtlarne talrika ostiga knottor; likaså i mjälten.

Kulturer på potatis från svulsterna i mjälten gäfvö positivt resultat.

Kanin 8, dödad efter 11 dygn. Inga sjukliga symptom.

Obduktion. Halsens och bröstets organ förete inga förändringar. I tunntarmens öfre del ett mindre sår med ostigt infiltrerade ränder, ingen reaktion i omgifningen; i tarmslemhinnan enstaka spridda ostiga knottor, som i *sacculus rotundus* bilda en tät infiltration, öfver hvilken slemhinnan förete ett mindre ytligt sår; i *processus vermiformis* enstaka sådana knottor utan någon ulceration.

I mesenterialkörtlarne talrika ostiga knottor; likaså i mjälten.

Kulturer på potatis från mjälten gäfvö positivt resultat.

Kanin 9, dödad efter 12 dygn. Symptom af snufva; för öfrigt kry.

Obduktion. Halsens och bröstets organ förete inga förändringar. I öfre delen af tunntarmen är dess slemhinna i en utsträckning af nära 10 cm. blodigt infiltrerad och svullen samt på sin yta uppluckrad och på några smärre fläckar ytligt ulcererad; ett sår, som mäter ungefär 5 mm. i omkrets, är i sina ränder ostigt sönderfallande. I slemhinnan i *sacculus rotundus* och *processus vermiformis* finnes ett flertal ostiga knottor, dock färre än i något af de föregående fallen (på det förra stället inalles 5, på det senare ungefär ett tjugotal).

I mesenterialkörtlarne och mjälten ett flertal dylika knottor.

Kultur på potatis gaf positivt resultat.

Därefter öfvergick jag till försök med marsvin. Utfödringarne åt dessa företogs på samma sätt, men med mindre mängd material.

Fjerde försöksserien.

15 smärre platinaögglor af en rotskultur på potatis breddes ut på morötter och räcktes åt 3 jämnåldriga marsvin (syskon af 3 $\frac{1}{2}$ månads ålder), hvart och ett fick en sådan portion. Djuren höllos isolerade och fingo sedermera vanlig föda.

Marsvinet 1 visade inga påtagliga sjukliga symptom annat än afmagring, till dess att det efter 7 dygn fanns döende.

Obduktion företogs omedelbart p. m. Från nosen, tungan och munhålan finnes intet att anmärka, halslymfkörtlarne hafva vanligt utseende; inga förändringar i larynx, trachea eller lungorna. Lefvern och njurarne utan anmärkning.

Mjälten är något blodrikare och större än vanligt. Tarmen och magsäcken förete i sin slemhinna eller de öfriga vägghinnorna inga förändringar, inga sår eller dylikt. Inga svullna eller annars förändrade tarmfolliklar eller mesenterialkörtlar kunna anträffas.

I lefvern och mjälten gjordes insnitt med sterila instrument, och från tränne olika ställen ströks parenkymsaft på snedt stelnade glycerin-agar-agar-rör och ställdes i thermostat. — Två dygn senare voro 2 af rören från lefvern och alla 3 från mjälten bevuxna af en mikrobmassa i en gråhvit glänsande, i kanterna genomskinande strimma. Medels färgning af täckglastorkpreparat samt kultur på potatis och ympning af ett marsvin konstaterades diagnosen: rots.

Marsvin n:o 2 dog efter 9 dygn. Symptom: afmagring.

Obduktionsresultatet var annars fullständigt liknande det förra men med följande undantag:

I mjälten finnas två knappnålshufvudstora, skarpt begränsade, ostiga knottor; färgade täckglaspreparat därifrån visa sig innehålla rotsbaciller.

Tarmslemhinnan i öfre delen af tunntarmen visar någon rodnad, men inga sår eller andra förändringar.

Kultur anlades på glycerin-agar-agar i sneda rör, 3 från lefvern och 3 från mjälten; i alla rören växte rotsbaciller i renkultur.

Marsvin n:o 3 magrade och dog efter 10 dygn.

Obduktionen visade inga förändringar på nosen, inom näsan eller munnens hålör, ej heller i struparne eller lungorna. I mjälten finnes en knappnålshufvudstor rotsknöl. Från tarmen och öfriga bukviscera inga anmärkningar. Kultur från mjälte gaf positivt resultat.

Femte försöksserien.

6 marsvin utfodrades med rotsbacillkultur på sned agar (från mjälte af mus 3 i föregående serie); åt 3 djur (n:is 4, 5 & 6) rätktes 10 mindre platinaögglor, däraf åt ett djur (n:o 7) 8 sådana ögglor och åt 2 djur (n:is 8 & 9) 5 sådana.

Marsvin n:o 4 dog efter 5 dygn.

Obduktionen visade: afmagring; nosen, näs- och munhålan utan anmärkning, likaså larynx, lungor, lefver och njurar; inga förändringar inom halsens eller bukens lymfkörtlar, ej heller sådana i magsäck eller tarmar.

Från lefver och mjälte renodlades på samma sätt som i föregående fallen rotsbaciller.

Marsvin n:o 5 dog efter 15 dygn, men hade dessförinnan afmagrat, hade snufva och var hest.

Obduktionen visade: afmagring; näsborrarna fyllda af ett segt, varigt sekret: munhålan, struparne och lungorna oförändrade, likaså mjälte, lever och njurar:

tarmserosan börjar ungefär 10 ctm. ofvan tjocktarmen att få ett hyperämiskt utseende med insprängda snärrer hæmorrhagier: slemhinnan öfver hela detta parti lifligt injicerad och på ett ställe ulcererad af ett nära 1 ctm. bredt, nästan gördelformigt sår med ostigt belagd botten och rand; 5 ctm. ofvanför detta område finnes en PEYERSK plaque lifligare röd än ofvanför lifgande men utan andra förändringar, inga erosioner.

Mesenterialkörtlarne äro svullna, ej halskörtlarne.

Från mesenterialkörtlar, lever och mjälte renodlades rotsbaciller. Från tarmsårets rand urklippes en bit och ympades subkutant på 1 marsvin, som dog i rots efter 6 dygn.

Marsvin n:o 6 dog på 14:de dygnet, efter några dagars symptom af afmagring, snufva och hosta.

Obduktion visar: på högra näsvingen ett långsträckt sår med ostigt infiltrerade kanter, ett dylikt mindre sår å högra ögonlocket: halslymfkörtlarne betydligt svullna med ett flertal ostiga knottorr; i näshålan varigt slem: inga förändringar inom bukviscera för öfrigt men en rotsknöl i mjälten. Kulturer från mjälten visa positivt resultat.

Marsvin n:o 7 dog på 21:a dygnet efter en veckas symptom af snufva, heshet och afmagring.

Obduktion: från halsviscera inclusive lymfkörtlarne finnes intet att anmärka; lungorna friska.

2 ctm. från pylorusvalfveln är duodenum abnormt fastlödd vid en mesenterialkörtel medels en ödematöst genomdränkt bindväfsmassa, som befinnes vara en skrumpen mesenterialdlök. I själfva lymfkörteln ligga tvänne ärtstora, ostiga härdar: färgade täckglaspreparat därifrån innehålla rotsbaciller af typiskt utseende, hvilket ytterligare visades genom anläggande af kultur på potatisskiffr: efter uppklippning af duodecan finnes här motsvarande ofvan nämnda fastlödning ett 4—5 mm. bredt sår med ostiga kanter och botten: tarmslimhinnan är rundtom detta sår hyperämisk men visar för öfrigt i tarmens hela längd inga förändringar.

Från mjälte och lever, som annars ej företeckla några förändringar, gafs kulturer på sned glycerin-agar-agar positivt resultat i några af rören.

Marsvin n:o 8 dog efter 8 dygn.

Var 2 dygn förut allmänt sjukt, ej snufva.

Obduktionen visar inga förändringar inom munhålan, respirationsorganen eller bukviscera: lymfkörtlarne på halsen och i mesenteriet äro utan anmärkning.

Kulturer från mjälte och lever och två mesenterialkörtlar gäfvö positiva resultat; från tvänne andra sådana körtlar samt från halslymfkörtlar, lungor och hjärtblod blefvo agar-agar-rören sterila.

Marsvin no 6 öfverlefde utan några symptom.

Dessa försök erbjuda i flere hänseenden anmärkningsvärda egendomligheter.

Hvad vi först anmärka är den väsentliga skillnaden i den anatomiska utbredningen af rotsprodukterna hos kanningarna och marsvinen. Hos de förre förlopp infektionen efter typen af en primär lokal sjukdom i tarmen med sekundär allmän infektion, hos de senare ofta som en kryptogen septicæmi, där i några fall rotssvulster hunnit utbildas i mjälten. I några andra fall, som voro af ett mera kroniskt förlopp, funnos äfven hos marsvinen tarmsår.

I första försöksserien dog blott en af de utfödrade kanningarna, och denne hade förutom rotsknölar i tarmen utesfver dess hela längd ett större tarmsår på midten af tarmen, som också otvifvelaktigt var af samma natur. I andra serien, där djuren utfödrats 3 dagar efter hvarandra, funns hos alla djur en rotseruption utesfver tunntarmens hela längd men ännu ingen sårbildning och blott i ett fall generalisering af rotsgiftet. Blott till mesenteriala lymfkörtlarne hade detta hunnit sprida sig och endast i ett fall hunnit lokalisera sig i mjälten. I denna serie var sjukdomen ock afbruten i sin utveckling, därigenom att djuren dödats.

I dessa anförda få fall är förloppet dock ganska regelbundet och visar en omisskännelig likhet med tuberkulosen efter utfodring af dess baciller. Äfven här utbildas först i tarmväggen rotssvulster, i ett senare stadium finnas sådana i mesenterialkörtlarne och slutligen i mjälten. I intet enda fall

har jag funnit någon rotssvulst i lefvern, och jag kan därför ej yttra mig om, vid hvilken tid rotsbacillen nått detta organ, som synes ega en viss indisposition för utvecklingen af rots-svulster. Sådan är tydligen infektionens gång i dessa fall. Det är naturligtvis ej min mening att därmed vilja påyrka en sådan gång såsom allmängiltig för utfodringsrots till kaniner. Därtill äro mina experiment för få.

Kommer så frågan: skola rotsbacillerna räknas bland de mikrober, som i tarminnehållet ej föröka sig och ej förstöras af magsaften. Af flere skäl har jag därför ej anställt några större undersökningar. Sådane skulle hafva kräft ett stort antal försöksdjur, då det möter stora svårigheter att i kulturer arbeta med dessa mikrober, och jag knappt kunde ens tänka på att i en längre serie försöka deras renodlande ur tarminnehållet, och när till sist för dessa baciller ej såsom för tuberkelbacillerna någon metod för isolerad färgning finnes. Att de kunna passera magsäcken visar sig tillfylles, ty inga anledningar finnas att antaga, att rotseruptionerna i tarmen hafva ett hämatogent ursprung. Det är mig intet fall bekant, där man ens efter intravenösa injektioner af rotsbaciller funnit rotssvulster i tarmen. Bacillerna måste alltså i dessa fall hafva infekterat från tarminnehållet. Vi veta dock, att rotsbacillen eger stora anspråk på de kultursubstrat, på hvilka den låter sig odlas, och att densamma äfven under de mest gynnsamma temperaturförhållanden ej växer i infusioner på hafre, hvete, hästspillning, hö o. s. v. På grund däraf torde det möjligen vara berättigadt att antaga, att den ej inom tarmen väsentligen förökas. Större är sannolikheten för ett analogt förhållande med tuberkelbacillen, en sannolikhet som kan ega ett stöd däri, att medan i första serien af 3 en gång utfodrade djur blott ett djur dog, så dogo i andra serien, der djuren utfodrades med 3 gånger större mängd, alla 3. Om

bacillerna förökade sig i tarmen, vore det sannolikt, att äfven den mindre utfodrade mängden varit tillräcklig för framkallandet af regelbundna infektioner.

Den tredje serien, i hvilken jag afsåg att genom injektioner i duodenum eliminera magsaftens möjligen förstörande betydelse, gaf mig i stället en annan komplikation, hvars betydelse omöjliggjorde en slutsats angående magsaften. I denna serie uppstodo i alla fallen sår i tarmslemhinnan, som ganska sannolikt böra lokaliseras till stickkanalen för sprutan vid injektionerna. Från dessa sår måste vi antaga, att bacillhaltiga väfnadsrester afstötas, och därmed är en källa gifven för fortsatt infektion från tarmlumen. Under sådana omständigheter betyder det intet, att endast en mindre mängd af baciller injicerades. De tvänne negativa resultaten i första serien kunna bero därpå, att inga af de utfodrade bacillerna inträngt genom tarmen eller blott ett så ringa antal, att infektion uteblifvit. I det tredje fallet i första serien bildades ett sår, hvarigenom möjligen en fortsatt invasion längre ner i tarmen genom inträngande af från såret afstödda baciller egde rum, på samma sätt, som jag antagit för den tredje serien, medan i den andra de betydande massorna af utfodrade baciller voro tillräckliga för att infektera alla djuren.

Hvad till sist beträffar sättet för denna invasion, så kan jag yttra mig kort. Om jag fränser de vid obduktionerna iakttagna såren i slemhinnan och blott tager med de delar af tarmen, där slemhinnan innehöll svulster, medan dess yta var hel, så visar den mikroskopiska undersökningen af serie snitt genom flere sådana partier af slemhinnan en alldeles hel yta utan några epitelfästningar, utan nekros, utan karr, m. a. o. slemhinnans yta visar sig alldeles oskadd. Härvid bör jag dock meddela, att det ej lyckats mig att färga rotsbacillerna i snitten mer än i enstaka exemplar, som där-

jämte voro ojämnt och svagt färgade. Orsaken därtill var den, att jag först ett halft år efter utfodringarne fick tillfälle att vända mig till den histiologiska undersökningen. Efter en så lång tid färgas enligt erfarenhet dessa baciller dåligt eller ej alls. Jag pröfvade både de af LOEFFLER och KÜHNE angifna metoderna. Detta förhållande kan dock ej inskränka värdet af mina iakttagelser, när jag på andra sätt visat, att infektionen varit rots. Det är också att märka, att dessa rotssvulster ligga på långt afstånd från såren, hvadan en lymfogen spridning åt detta hållet kan uteslutas.

Af dessa undersökningar synas mig följande slutsatser kunna dragas:

rotsbaciller infektera, åtminstone om de utfodras i större mängd eller om de efter en sårbildning i tarmen alltfört afstötas från detta sår, kaniner från tarmen; sannolikt överkas denna bacill af magsaften hos dessa djur knappt mer än tuberkelbacillen och tör liksom denna ej föröka sig i tarmen;

denna infektion försiggår genom den fullständigt friska slemhinnan utan några förut öppnade portar genom nekros o. s. v. i epitelierna, och den försiggår lättare i de delar af tarmen, där fysiologiskt invandringen af tarmmikrober är lifligast;

från tarmen gå bacillerna med lymfkärlen till mesenterialkörtlarne; om en direkt öfvergång i blodbanorna finnes är ej afgjort, kanske förmedlas denna först genom lymfbanorna.

Epikrisen öfver försöken med marsvin är däremot ej så klar.

9 marsvin utfodrades och af dessa dogo 8 i rots; ett djur öfverlefde utan att hafva haft några symptom af sjukdom efter utfodringen. Döden inträffade hos 5 djur, nris 1, 2, 3, 4, och 8 resp. 7, 9, 10, 5 och 8 dygn efter utfodringen;

hos 3 inträffade döden först efter 15, 14 och 21 dygn, djuren 5, 6 och 7.

I de förra fallen var ingen primär invasionsport påvisbar och hvarje slutsats angående infektionssättet blir därför ock hypotetisk. Äfven för marsvin gäller hvad ofvan yttrats om kanin, att tarmen vid de vanliga infektionssätten med intravenös injektion eller subkutan ympning med rots visar en viss oemottaglighet. Bland de här utfodrade marsvinen funnos dock tarmsår i tränne fall, de mer kroniska fallen. Detta visar alltså, att dessa mikrober kunna passera magsäcken hos marsvin och att de kunna infektera från dessa djurs tarm. Från denna sida möter alltså icke några hinder för antagandet, att tarmen äfven i fallen utan synlig invasionsport varit ingångsporten. Antaga vi återigen detta, så återstår blott ett sätt att förklara infektionen. Denna måste då hafva tillgått så, att bacillerna tämligen direkt nått blodbanorna för att sedan i inre organ och i första rummet mjälten föröka sig och under formen af en septicæmi döda djuren.

Äro dock förhållandena sådana, att en dylik gång är möjlig? Rotsbacillen är en väfnadsparasit, och man kan därför vänta en lokal väfnadsförändring vid dess invasionsport, såsom vi ock sett förhållandet vara vid de föregående utfodringarne till kaniner.

Det är dock möjligt, att rotsbacillen för marsvin, åtminstone om den eger en viss grad af virulens, ej är en ren väfnadsparasit. Huru olika har den ej förhållit sig vid de föreliggande utfodringarne på marsvin och kaniner.

Synnerligen intressant synes mig i detta hänseende ett meddelande af BUCHNER^{57b} att vara. I sitt förr omtalade arbete öfver inhalation med patogena mikrober omtalar B. tvänne fall af rots efter inhalation, som i detta sammanhang må refereras. Han lät två marsvin inandas i vatten upp

slammade agarkulturer af rotsbacillen, fint fördelade genom spray. Det ena djuret dog efter 14, det andra efter 39 dagar*. Vid obduktionen fann han i det förra fallet rotssvulster i mjälten utan någon primär härd. Där fanns ej någon förändring i lungorna och ej heller någon förändrad lymfkörtel vid deras hilus. B. säger: „es bleibt daher nur übrig, eine Infektion von der Lunge her anzunehmen, von der ich mir nur vorstellen kann, dass sie auf dem Lymphwege, und zwar unabhängig von jeder primären Lokalisation im Lungengewebe, zu Stande gekommen ist. — Sohin wäre die primäre Localisation in der Lunge keine *conditio sine qua non* für den Durchtritt inhalirten Rotzbacillen ins Blut und die innere Organe, — — —.“ Det andra fallet visade, att invasionsporten låg i lungan, i det att där funnos en härd i lungparenkymet samt förstörade hiluslymfkörtlar. Organismens motstånd mot det mindre virulenta materialet hade här fördröjt infektionen. B. anser hvarje infektion i dessa fall från tarmen kunna uteslutas.

Om de positiva resultaten af mina utfodringar äro tarminfektioner, så kunna de förklaras på samma sätt som BUCHNER angifvit för sina fall efter inhalation. Och i själfva verket synes mig denna invasionsväg också vara den sannolika-
ste. Allt annat än afgjort är dock detta, och den närmare utredningen får framtiden lemna. Möjligen äro såväl mina dödsfall efter utfodring som BUCHNERS efter inhalation att tillskrifva en invasion från tonsillerna; därtill står för BUCHNERS fall möjligheten öppen, att de voro tarminfektioner.

Man kan fråga sig efter orsaken, hvarför icke särskildt i de fall, där tarmsår funnos hos marsvinen och därmed också afstötning af baciller i något större antal mäst ega

* De af B. använda kulturerna egde enligt B:s egen uppgift svag virulens.

rum, rotssvulster bildats på andra ställen af tarmen, såsom fallet var hos kaninerna. Detta kan bero på flere omständigheter: möjligen eger tarmen hos marsvin på samma sätt som lefvern någon lokal immunitet för rotsbacillens fäste och väfnadsproducerande förmåga; det är ock möjligt, att tiden mellan denna sårbildning och döden var för kort för utvecklingen af svulster längre ner i tarmen.

När ej någon som helst hållpunkt gafs mig för en misstanke på en primär, ej ulcererad härd i tarmen, så måste jag afstå från en mikroskopisk undersökning därpå, helt säkert ett arbete utan ände och lön.

I hvarje händelse kvarstår det experimentella fyndet af en allmän rots hos marsvin utan någon påvisbar invasionsport; möjligen kan invasionen dock hafva gått genom tarmslimhinnan.

Försöken med mjältbrandssporer*.

Ursprungsmaterialet var en agar-agar-kultur, som vid flere subkutana ympningar på möss visat en synnerligen konstant virulens; mössen dogo efter 23 å 24 timmar. Genom odling på potatisskifvor vid 30° C. skaffade jag mig sporerne.

* Dessa försök äro så få och de därur vunna resultaten så föga utredda, att jag fördenskull möjligen borde utesluta dem ur detta arbete. Å andra sidan måste det förhållandet, att så många försök gjorts af andra med dessa sporer och fört till den bestämda uppgiften, att mjältbrandssporer ej infektera från oskadd tarm, betraktas som en så väsentlig inskränkning på mina oöfvan dragna slutsatser, att jag ej kunnat lemna åsido ett kontrollförsök med dessa sporer. Dessa experiment företogos tyvärr så sent, att jag hittills ej hunnit fullfölja dem. De må därför betraktas blott som några preliminära försök, som dock synas mig gifva en god antydan om att de utblifna tarminfektionerna hos möss efter utfodring med dessa sporer sannolikt bero af mer komplicerade förhållanden inom tarmen än blott den af flere förlämnade antagna ogenomträngligheten hos den friska slimhinnan. Med denna reservation öfverlemnas också dessa försök.

Första försöksserien.

En ärtstor portion sporer uppslammades i så stor kvantitet vatten, att detta till största delen uppsögs af de tre brödtärningarna, som uppblöttes däri och hvilka räcktes en åt hvarje af 3 möss, A, B och C, som förut ej hungrat. Alla äto begärligt.

Mus A dödades 20 timmar efter utfodringen.

Obduktion. Från inre organ intet att anmärka; lefver och mjälte innehålla inga baciller (ympning å agar-agar-rör, som ställdes i thermostat).

Tunntarmen öppnades på 3 ställen: strax ofvan, 7 och 11 ctm. ofvan coecum. Från dessa ställen utbreddes tarminnehåll på täckglas, färgades med GRAMS metod och undersöktes. Här anträffades ett mindre antal typiska mjältbrandsbaciller; i regel lågo de enstaka och sällan i kedjor af 3 å 4 stycken tillsammans. Agar-agar-plattor gjötos med tarminnehållet från alla 3 ställena och ställdes i thermostat. Här växte ett betydande antal kolonier af mjältbrandsbacillens karakteristiska utseende, ytterligare konstateradt med färgade täckglaspreparat.

3 möss (1, 2, 3) ympades subkutant med samma innehåll, 1 från hvarje ställe: n:o 1 från nedersta, n:o 2 från mellersta och n:o 3 från öfversta stället.

Mus n:o 3 dog efter 48 $\frac{1}{2}$ timme.

Obduktion 3 timmar senare. I inre organ inga anatomiska förändringar. Täckglaspreparat med parenkymsaft från mjälte och lefver, färgade med GRAMS metod, visa, att inga mjältbrandsbaciller finnas i dessa organ; vid färgning med gentianaviolett-lösning färgas däremot en bacill, som är något kortare och tjockare än tuberkelbacillen och som finnes i tämligen stort antal både i mjälten och lefvern*.

Samma bacill finnes äfven i det utbredda hæmorrhä-

* Här och i det följande har jag alltid öfvertygat mig om att jag hade för mig en och samma bacill, genom kulturer å gelatina, agar-agar-plattor, undersökning i hängande droppe och färgning af täckglaspreparat samt genom flere gånger anställda subkutana ympningar på möss, som dött efter 24 --30 timmar. Vid obduktionen har jag anträffat samma bacill i betydande antal i alla inre organ. — Då jag ej hunnit studera bacillens biologi något närmare och sålunda är urständsat att identifiera den med någon förr känd mikrob (dock hör den helt säkert ej till någon af de vanliga för djur patogena mikroberna) och ej heller kan gifva den ett betecknande eget namn, så har jag i detta sammanhang kallat den helt enkelt "tunntarmsbacillen". Den är tydligen en vanlig parasit i mössens tunntarm, hvarifrån jag flere gånger renodlat densamma.

giska ödem, som omgifver ympningsstället och därifrån sträcker sig öfver hela ryggen och bukens betäckningar; ej heller här funnos några mjältbrandsbaciller.

Agar-agar-plattor gjötos med parenkymsaft från mjälte, lefver och det nyss nämnda ödemet. Här växte i renkultur en bacill, som i färgade täckglaspreparat visade samma utseende som i preparaten från de inre organen.

Mus n:o 2 hade efter ungefär 58 timmar purulent konjunctivit, fanns död 72 timmar efter utfodringen.

Obduktion några timmar efter döden. Ryggens och bukens betäckningar betydligt ödematösa; i färgade täckglaspreparat från detta ödem påvisas i måttligt antal en bacill af samma utseende som i föregående fall, men icke några mjältbrandsbaciller. Mjälten ej förändrad och innehåller inga mjältbrandsbaciller (färgade täckglaspreparat) men däremot »tunntarmsbacillen».

Agar-agar-kulturer från mjälte och underhudsödem visa i renkultur samma bacill.

Mus n:o 1 fanns död efter 72 timmar.

Obduktion några timmar efter döden. Ryggens och bukens betäckningar betydligt ödematösa; i färgade täckglaspreparat påvisades samma bacill som i föregående fallen men ej mjältbrandsbaciller; kulturer å agar-agar-plattor visade den förre i renodling. I mjälte och lefver finnes en blandning af mjältbrandsbaciller och den ofvan nämnda bacillen, den senare fanns i större antal än den förre (täckglaspreparat och kulturer). På snedt koagulerade agar-agar-rör gjordes från mjälten streckkulturer, som ställdes i thermostat. Efter 10 timmar syntes en kultur af det vanliga utseendet för mjältbrand, efter 24 timmar hade »tunntarmsbacillen» tagit så öfverhand, att kulturerna fått samma utseende som de vanliga renkulturerna af densamma*.

Mössen B och C dödades icke och visade ej heller några som helst symptom.

Denna undersökning har alltså visat följande. I tunntarmen hos en mus, som utfodrats med en betydlig mängd mjältbrandssporer, kunde jag 20 timmar efter utfodringen återfinna dessa utvuxna till baciller, i regel liggande enstaka, men

* Som det synes af protokollet måste jag göra dessa obduktioner först några timmar efter döden. Det kunde därför vara möjligt, att dessa baciller voro tecknet till den redan inträdande förruttnelsen. I följande försök visas dock att så ej varit förhållandet.

också i kedjor (med GRAMS metod färgade preparat). Dessa voro dock till antalet ej så många, som kulturerna å agar-agar-plattor sedan visade antalet af kolonier vara, ty på dessa plattor växte ett stort antal mjältbrandsbacillkolonier ut. Sådant var förhållandet på alla de tre ställen af tarmen, där innehållet undersöktes; möjligen finnes därför ett ej obetydligt antal outvuxna sporer kvar i tarminnehållet vid denna tid. Från samma tre ställen ympades 3 möss subkutant, och dessa dogo' alla tre efter 48—72 timmar. Vid obduktionen af dessa erhöles emellertid ett oväntadt fynd. Hos tvänne af dessa möss (n:is 3 & 2) kunde ej några mjältbrandsbaciller påvisas, hvarken i ödemet kring ympningsstället och ej heller i inre organ. Däremot fanns i dessa båda fall såväl i ödemet som i mjälten och lefvern en annan bacill, som ej färgades med GRAMS färg, och denna bacill fanns i renkultur. I det tredje fallet (mus n:o 1) fanns samma bacill i renkultur i ödemet vid ympningsstället, medan i de inre organen densamma åtföljdes af ett mindre antal mjältbrandsbaciller (en »blandningsinfektion»).

Bevisligen innehöll tunntarmsinnehållet rikliga mängder mjältbrandsvirus (säkert baciller men kanske också sporer), men detta innehåll dödade ej längre subkutant därmed ympade möss i mjältbrand.

Det var nu af intresse att pröfva virulensen hos de ur tarminnehållet renodlade mjältbrandsbacillerna och från den renodlade patogena tunntarmsbacillen, hvar för sig och med hvarandra sammanblandade. Till den ändan gjorde jag följande försök. En platinaöggla af minsta storlek ympades subkutant vid svansroten på

I mus (α) från renkultur af full virulent mjältbrand;

I » (β) » » » » mjältbrandsbaciller renodlade ur tarmen på mus α ;

1 mus (7) från renkultur af den renodlade patogena »tunntarmsbacillen»;

1 » (8) » blandning af full virulent mjältbrandskultur och »tunntarmsbacillen», som odlats tillsammans på agar-agar-rör 2 dygn*.

Mus α dog efter 23 timmar i typisk mjältbrand,

» β » » 49 timmar i » »

» γ » » 26 timmar; obduktionen påvisade i inre organ samma bacill, som inympades, i riklig mängd,

» δ var efter 36 timmar mycket sjuk med purulent konjunctivit och funnen död 48 timmar efter ympningen: obduktionen gaf samma fynd som hos mus γ .

Häraf finna vi alltså, att de i detta fall ur tarminnehållet renodlade mjältbrandsbacillerna mist i virulens, så att de behöfva mer än dubbelt så lång tid för att efter subkutan ympning döda en mus; för det andra att om en blandning af »tunntarmsbaciller» och mjältbrandsbaciller, odlade tillsammans 2 dygn, inympas, så dör djuret i infektion af den förre, medan återigen mjältbrandsbacillen ej mera kan påvisas. Därvid bör det anmärkas, att jag genom undersökning af täckglaspreparat öfvertygade mig om, att äfven mjältbrandsbacillen fanns närvarande i tillräckligt stort antal för att under vanliga förhållanden kunna infektera.

Andra försöket.

3 möss (D, E och F) utfodrades på samma sätt som de föregående**.

*) Detta försök har jag senare gjort om två gånger med samma resultat. Däremot hafva subkutana ympningar med mjältbrandsbaciller ur renodlingar från tarminnehåll ej alltid utfallit lika; ibland hafva dessa kulturer visat sig fullt virulenta, andra gånger var virulensen nedsatt (djuren hafva dött först efter 2—4 dygn). Kan detta möjligen bero därpå, att somliga kolonier härstamma från sporer, andra från mindre virulenta baciller?

**) Härvid användes naturligen icke de tvänne från föregående försöket öfverlevande.

Mus D dödades efter 18 timmar.

Obduktion. Från inre organ inga anmärkningar och inga mjältbrandsbaciller i färgade täckglaspreparat.

Tunntarmsinnehållet undersöktes på 3 ställen. 1, 5 och 10 cm. ofvan cecum, i färgade täckglaspreparat. Därvid påvisades mjältbrandsbaciller i mindre mängd. På agar-agar-plattor, som gjötos med sådant innehåll, växte ett synnerligen stort antal kolonier, rikligare än i förra fallet. 3 möss (4, 5 och 6) ympades från samma ställen.

Mus 4 funnen död efter 40 timmar. Obduktion. Lindrigt purulent ödem omkring ympningsstället; i färgade täckglaspreparat påvisas ett stort antal baciller, som likna fullständigt de i förra fallet funna tunntarmsmikroberna, samt enstaka exemplar af mjältbrandsbaciller. På agar-agar-plattor härifrån växte endast kolonier af den förra. Mjälten innehåller i renkultur mjältbrandsbaciller (täckglaspreparat och kultur å gelatinaplattor).

Mus 5 död efter 48 timmar. Obduktion. Vid ympningsstället finnes en mer än linsstor abscess, som innehåller utom varkroppar ett ringa antal mjältbrandsbaciller samt rika massor af »tunntarmsbacillen»; rundtom abscessen ett utbredt ödem. Mjälten innehåller mjältbrandsbaciller i renkultur.

Mus 6 död efter 49 timmar. Obduktionen visade alldeles samma fynd som hos *mus 5*.

Mus E dog spontant efter 1½ dygn. Obduktionen visade förutom det vanliga fyndet vid mjältbrand följande tarmförändring. Tarmens serosa i allmänhet mer rödgrå än vanligt och flertalet af de PEYERSKA plaques förstörade samt starkt röda med punktförmiga blödningar i serosan. Vid mikroskopisk undersökning af tarminnehållet visar sig däri ett synnerligen stort antal mjältbrandsbaciller.

Den mikroskopiska undersökningen af tarmen* visade, att de allra flesta PEYERSKA plaques, och endast med undantag af några närmast pylorus liggande, voro förvandlade i djupa sår, som gingo ända inemot serösa öfverdraget. En sådan bild är återgifven i fig. 7 tafl. II. Alla dessa sår hade samma utseende, och de friska folliklarne visade ej flere baciller än vanligt i sina blodkärl. De tillhörande kärlen till de förstörda delarne af slemhinnan innehöllo icke någon ökad mängd baciller; tvärtom kunde jag ofta konstatera, att kärl ligga midt inne uti täta bacillhopar och ändå ej innehålla flere baciller än kärlen i allmänhet.

Mus F öfverlefde utan att hafva visat några symptom efter utfodringen.

* Snitten färgades i WEIGERTS pikrokarmün och GRAMS bakteriefärg.

I fallet E anser jag mig ega ett bevis för att mjältbrandens virus kan infektera möss från tarmen. Dessa sår i de allra flesta PEYERSKA plaques kunna ej gärna tänkas beroende af kapillära embolier af mjältbrandsbaciller med därpå sekundärt följande sårbildning. Vid subkutana ympningar på möss har jag aldrig iakttagit sådana tumförändringar och ej heller sett sådana omnämnda af andra. Och än vidare, här kunde jag mycket ofta se, att kärlen i dessa delar ej voro utfyllda af baciller mer än vanligt. Jag anser det därför otvifvelaktigt, att denna infektion utgått från tarmen. I det följande får jag meddeia ytterligare två sådana fall, där jag i det ena af en tillfällighet fann flere mjältbrandssår i tarmen nästan lika långt framskridna som i detta fallet, men där ännu i mjälten, levern och lungorna baciller endast i ringa antal funnos; där visas alltså tydligt att tarmsåren äro de primära, från hvilka sedan en allmän infektion utgått. Detta må än mera styrka antagandet af tarmen som ingångsporten äfven i detta fall E.

Under denna mikroskopiska undersökning fann jag ytterligare, att de oläderade ställena af tarmslemhinnan ofta voro belagda med en tät sammanfiltad bacillmassa afstött från sårren, men aldrig — och mina snitt kunna här räknas i ett stort antal — kunde jag se en bacill på väg in genom slemhinnan. Redan af detta är jag böjd att antaga, att bacillerna (kanske på grund af sin storlek?) svårare än sporena intränga från tarmens innehåll. Möjligen kunna båda tränga in; sporena dock sannolikt förr än bacillerna. Fordras därför defekter i slemhinnan? De preparat, som jag här fick, kunna naturligtvis ej visa detta, då sårbildningen redan var långt framskriden. Det maste dock erkännas, att det vore ett synnerligen egendomligt sammanträffande, om här hos ett och samma djur skulle finnas någon preformerad invasions-

port, alltså en substansförlust, i de allra flesta PEYERSKA plaques, medan hos flertalet andra utfodrade djur ej en enda sådan finnes. Det synes mig mer sannolikt, att någon annan, om ock ej ännu känd kraft här har betydelse.

Se vi på resultatet af undersökningen af tarminnehållet hos mus D, som dödades 18 timmar efter utfodringen, så framgår däraf i det närmaste ett likartadt förhållande med det från mus A. Öfverallt där tarminnehållet pröfvades fanns mjältbrandsvirus i riklig mängd och, såsom det vill synas, i större mängd än i fallet A. Ympadt på djur framkallade detta innehåll lokala abscesser, som innehöllo den patogena »tunntarmsbacillen», samt en allmän infektion af mjältbrandsbacillen. Döden inträffade dock efter två gånger den tid, som åtgår mellan inympningen af renkultur af mjältbrandsbacillen och döden.

Tredje försöket.

5 möss (G, H, I, K, L) utfodrades på samma sätt som i föregående försök.

Mus G dog spontant efter ungefär 40 timmar. Obduktionen visade, att i mjälten, levern och lungorna funnos talrika baciller som vanligt vid allmän infektion med mjältbrand. Ingen invasionsport kunde anträffas.

Kulturer anlades från mellersta delen af tunntarmen: där isolerades 18 kolonier, typiska för mjältbrand; 1 mus ympades subkutant med tarminnehåll men dog ej däraf. 10 dygn senare ympades denna mus subkutant med full virulent mjältbrandskultur, hvaraf hon dog efter nära 3 dygn i mjältbrand. En viss grad af immunitet syntes alltså förvärfvad.

Från de isolerade kolonierna ur tarminnehållet af mus G ympades 1 mus och dog efter 20 timmar. Dessa voro alltså virulenta.

Mus K var död efter 48 timmar. Obduktionsfyndet täcker i allo fyndet vid obduktionen af mus E, alltså: allmän infektion med primära tarmsår.

Mössen H, I och L öfverlefdes utan några symptom.

Angående detta fall af spontan död. mus K, kan jag i alla delar tillämpa hvad som ofvan sades angående fallet L, till hvilket jag därför hänvisar.

Mus G dog ock spontant, men här kunde ingen invasionsport påvisas. Vid betraktande af förhållandet inom tarmkanalen synes det mig ock sannolikt, att denna infektion möjligen utgått från annat håll. Tarminnehållet synes nämligen här fattigt på baciller. *Möjligen* hafva de utfodrade sporena passerat sin väg och de renodlade kolonierna, som egde full virulens, kunna förskrifva sig från ur blodkärlen genom tarmslimhinnan genomsläppta exemplar. Att detta innehåll öfverrympt på en mus ej dödade denna kan förklaras på ett annat sätt, hvartill jag sedermera återkommer.

Fjerde försöket.

4 möss (M, N, O, P) utfodrades på vanligt sätt.

Mus M dödades efter 24 timmar. Obduktion. Ej allmän infektion (kulturer från mjälten blefvo sterila).

Tunntarmsinnehållet från nedre och mellersta delen undersöktes i färgade täckglaspreparat, hvarvid påvisades ett ringa antal (0—2—10) baciller i olika preparat. Agar-agar-plattor från mellersta delen gjötos och växte därpå ungefär 50 kolonier, från nedersta delen nära 100 kolonier. 2 möss ympades subkutant från dessa båda ställen, men de dogo ej.

Hos båda bildades små abscesser vid ympningsstället, hvart 24 timmar efter ympningen funnos i riklig mängd stafbakterier af samma morfologiska karakterer som den ofvan flerstädes omtalade »tunntarmsbacillen», hvilket ock konstaterades genom kultur i gelatina- och agar-agar-plattor.

Efter ytterligare 24 timmar äro abscesserna omvandlade till en torr ostig massa, som ännu innehåller samma bacill. Efter 4 dygn är processen läkt i det närmaste.

Mus N dödades efter 48 timmar. Obduktionen visade, att i mjälten funnos enstaka mjältbrandsbaciller, likaså i lever och lungor.

Tarmserosan lifligt gräröd med stora, blodröda PEYERSKA plaques i nedre delen af tarmen. Tarminnehållet innehåller synnerligen talrika mjältbrandsbaciller, och efter odling å agar-agar-plattor öfverväxas dessa helt och hållet af mjältbrandskolonier.

Den mikroskopiska undersökningen visade tarmsår i 5 plaques af samma utseende som hos mus E.

1 mus ympades subkutant med en medelstor platinaöggla af detta innehåll och dog efter 4 dygn i allmän mjältbrandsinfektion. 24 timmar efter ympningen fanns en abscess vid ympningsstället, som innehöll i betydande mängd en bacill, i allo lik »tunntarmsbacillen», och ett ej obetydligt antal mjältbrandsbaciller: 48 timmar efter ympningen påträffades inga mjältbrandsbaciller i varet men däremot den förra bacillen.

Mus O dödades efter 26 timmar. Obduktion: ej allmän infektion (gelatinarör från mjälten enl. ESMARCHS metod).

Tunntarmsinnehållet undersöktes med ett stort antal täckglaspreparat, som färgades enl. GRAMS metod. Härvid konstaterades ett ej ringa antal mjältbrandsbaciller, som ofta voro förenade i långa kedjor. Att de voro mjältbrandsbaciller besannades förutom af deras form efter kultivering, hvarvid därjämte befanns, att bacillerna voro långt talrikare i nedre delen af tunntarmen än högre upp.

1 mus ympades subkutant och visade samma förhållande som efter ympningen från mus M*.

Musen N i denna serie dödades för att undersökas med afseende på virulensen hos tarminnehållet, och tillfället skänkte där i stället beviset för en tarminfektion. Här funnos i 5 PEYERSKA plaques djupa tarmsår, belagda med talrika mjältbrandsbaciller, medan ännu i inre organ endast ett fåtal sådana kunde påvisas. Detta fall är därför ock det bästa beviset för att äfven de andra fallen af spontan död med tarmsår äro primära tarminfektioner.

Af de båda andra fallen visar det sig, att mjältbrands-sporenna i mustarmen kunna växa ut till baciller. Om emellertid sådant innehåll ympas på möss subkutant, så uppstå där abscesser, till en början innehållande en blandning af mjältbrandsbaciller och en i antal dem öfvervägande tarmmikrob. Denna abscess går smaningom tillbaka och *resolutio ad integrum* inträder. Äfven tarminnehållet hos den

* Dessa djur lefva ännu en månad efter detta försök.

med tarmsår behäftade musen, där kultur visade öfvervägande antal mjältbrandsbaciller, var mindre virulent än hvad man på grund af rikedomens på mjältbrandsbaciller kunnat vänta; en därmed ympad mus dog först efter 4 dygn och under bildandet af en lokal abscess, som till en början innehöll en blandning af mikrober.

Sammanfattas dessa försöksresultat till ett, så framgår däraf följande. Till möss utfodrade mjältbrandssporer kunna i tarmen växa ut till baciller. Häraf är en naturlig följd, att sporens antal minskas och ju längre efter utfodringen dess mera. Det antagandet synes mig därför berättigadt, att efter en viss tid inga sporer finnas kvar: en del har växt ut till baciller och en annan del har med tarmkontenta lemnat tarmen. Sporena såsom sådana måste alltså närmast jämföras med sådana vegetativa former af mikrober, som inom tarminnehållet minskas i antal.

Om man dödar de utfodrade mössen på olika tider efter utfodringen, såsom jag här gjort, 18, 20, 24 och 26 timmar därefter, och undersöker tarminnehållet, finner man att detta i regel innehåller utvecklingsdugliga sporer eller baciller; se mössen D, A, M och O. Så långt man möjligen kan döma af så få experiment synes också detta antal aftaga, ju längre man aflägsnar sig från tiden för utfodringen. Men ympas sådant material subkutan på möss, så framkallar det ej alltid någon mjältbrandsinfektion. De möss, som ympades från mus dödad efter 18 timmar, mus D, dogo alla i mjältbrand, dock efter längre tid än vid ympningarne med renkultur af ursprungsmaterialet. De, som ympades från mus dödad 20 timmar efter utfodringen, mus A, dogo efter 48-72 timmar, men icke i mjältbrand, utan i en annan form af septicæmi. De, som ympades från mössen efter 24 och 26 timmar,

mössen M och O, reagerade med lokala abscesser, men dogo ej.

Virulensen inom tarminnehållet synes alltså minskas med tiden, hvarpå än detta må bero. Till en förklaring häraf ger den första försöksserien möjligen ett uppslag, ty här dogo tre subkutant ympade möss (ympade med tarminnehåll, som bevisligen var rikt på utvecklingsdugligt virus) ej i mjältbrand, utan i annan form af sepsis. Här var alltså mjältbrandens virus för svagt för att öfvervinna »den patogena tunntarmsbacillen».

Detta egendomliga förhållande kan möjligen förklaras, om vi sammanställa det med det ympningsförsök, som gjordes å mus δ , där en blandning af mjältbrandsbacillen och »den patogena tunntarmsbacillen» inympades subkutant, och där djuret dog af septicæmi på grund af denna senare bacill. Det synes mig högst antagligt, att vi i denna bacill har en antagonist till mjältbrandsbacillen och en ofta starkare antagonist. Ett sådant antagande låter mycket väl tänka sig med stöd af andra fullständigt analoga förhållanden. Så t. ex. veta vi, att en injektion af *bacillus pyocyaneus* tillsammans med eller t. o. m. senare efter ympningen af mjältbrandsbaciller på mottagliga djur kväfver mjältbrandsinfektionen. Sådana exempel gifvas som bekant flere. Jag vill ej påstå, att detta är den enda förklaringen till fenomenet, men det synes mig vara det, som ligger närmast tillhands. Möjligen kan ock den af de främmande tarmmikroberna framkallade reaktionen med varbildning hämma utvecklingen af de inympade eller ur sporerne framväxande mjältbrandsbacillerna.

Här är den största luckan i dessa mina försök och jag vill därför ej draga annan slutsats därur, än att det synes tämligen sannolikt, att vi i tarminnehållet hos möss hafva en antagonist till mjältbrandsbacillen. Där kan möjligen sökas

orsaken till den minskade virulensen hos dessa baciller. Kanske inverka äfven andra moment gynnsamt för en sådan minskning i virulens.

Visa framtida studier, att det ligger sanning i detta, så kunna såväl de positiva som negativa utfodringsresultaten med mjältbrandssporer förklaras. Infektioner kunna inträda ibland — detta är otvifvelaktigt på grund af de beskrifna fallen, mössen E, K och N —, när sporer tillföras tarmen i mer än vanlig mängd*, då de möjligen ej hinna att så snart allesamman växa ut till baciller; tillföras de i ringa mängd, så äro de att förlikna vid inom tarmen sig ej förökande mikrober, därför kan man ock ej vänta regelbundna infektioner; sedan de vuxit till baciller, så förmå dessa svårare än sporrerna bana sig väg in mellan epitelierna; kanske förlora de ock till den grad sin virulens, att om en sådan passage är möjlig, de dock ej längre infektera.

Ett synnerligen viktigt stöd för min tro, att andra krafter än den friska slemhinnans eventuella ogenomtränglighet här ega betydelse, ser jag i följande förhållande. Det är ej blott utfodringarne till möss, som ofta blifva utan resultat. Äfven kaniner kunna utfodras med betydande mängder sporer utan att de därpå dö. Nu veta vi emellertid, att särskildt hos dessa djur försiggår en storartad invasion af tarmmikrober fysiologiskt och af arter, som till storlek fullt ut äro mjältbrandsbacillens gelikar och således många gånger större än mjältbrandssporerna. Dessa senare kunna dock ej gärna antagas framkalla någon särskild reaktion från väfnaderna, så länge åtminstone de befinna sig i sporstadiet och sannolikt också ej heller sedan. När nu emellertid äfven utfodringarne

* BUCHNER (l. c. sid. 199) anser, att utfodringen af ett halft (snedt koaguleradt) agarrör, bevuxet af mjältbrandssporer sannolikt infekterar ett kraftigt marsvin.

till kaniner i regel förlöpa utan infektion, är det då ej långt sannolikare, att vi hafva att söka orsaken därtill i andra förhållanden än i skyddet af epitelierna. Allra mest tvingas man till denna tanke, då man besinnar hvad som allmänt antages, nämligen att vid utfodringarne af får med mjältbrands-sporer fåren i regel infekteras på denna väg. Annars nödgas man antaga en särskild vulnerabilitet hos fartarmens epitelier eller en särskild ogenomträngbarhet hos kanintarmens just för dessa sporer eller baciller. Båda dessa antaganden sakna lika mycket några stöd.

På grund af dessa omständigheter kan jag ej anse några bindande motskäl finnas mot ett antagande, att äfven mjältbrandens sporer kunna infektera genom en oskadd slemhinna. Ett positivt bevis för detta har jag å andra sidan ej kunnat lemna. Det synes mig dock särskildt på de grunder antagligt, att jag i tränne fall af utfodringsmjältbrand hos möss (mössen E, K och N) funnit flertalet PEYERSKA plaques angripna, och att det är osannolikt, att just i dessa fall finnes på flere ställen af tarmen sådana preformerade portar, som hos flertalet djur ej äro tillfinnandes på något ställe. Spår till någon sjukdom för öfrigt i dessa tarmar fanns ej. Dessa djur hade ej heller några inellevemaskar.

Tid och medel hafva ej tillåtit mig att utsträcka dessa undersökningar på kaniner och får, undersökningar, som synas mig särskildt lockande, då man därur möjligen kan vinna uppslag till lösning af flere för tarminfektionerna viktiga frågor

Sammanfattning och slutord.

Vid betraktelsen af de slutresultat, som jag efter försöken med de enskilda patogena mikroberna för hvar och en af dessa sammanfört till ett, framgår det, att jag i afseende på betydelsen af den intakta tarmslemhinnan såsom skydd för invasionen af patogena mikrober kommit till en åsikt, som är motsatt några andra forskares. För tvänne patogena mikrober, hönskolera- och rotsbacillerna, anser jag mig hafva visat, att de kunna komma in från tarmens lumen genom slemhinnans oskadade yta; för en tredje, mussepticæmiens bacill, har jag framhållit sannolikheten af ett sådant infektionssätt; för mjältbrandens virus har jag påvisat möjligheten af att andra moment än den oläderade tarmslemhinnans af somliga antagna ogenomtränglighet för mikrober vålla, att infektion så ofta uteblir efter utfodringarne med detta virus.

BAUMGARTENS och DOBKROKLONSKYS åsikt om tuberkelbacillernas passage stämmer väl öfverens med dessa mina resultat. Så göra äfven de undersökningar, som visat, att det normalt förekommer en invasion af tarmmikrober i flere djurs tarmvägg. Men huru kunna då de motsatta uppgifterna förklaras?

Det är redan förr antydtt*, att KOCHS, GAFFKYS och LOEFFELERS undersökningar vid mjältbrandsutfodringarne ej fullständigt klargjort den föreliggande frågan. De antaga

* Sidan 39 i noten.

dock, att invasionen försiggår genom en oskadad slemhinna. Deras arbete var emellertid egentligen ej riktadt därt. KOKKUNOFFS experiment med mjältbrandssporer* asyftade däremot denna fråga just i den formulering, som vi här gifvit åt henne. Jag tror dock, att K. i någon mån ensidigt betraktat sina resultat. K. betonar starkt alla sina negativa fynd, men de positiva afärdas i största korthet med förklaringen, att dessa tämligen få dödsfall i mjältbrand tvifvelsutan äro tillfälliga infektioner. Vid den mikroskopiska undersökningen af tarmar från de 18 möss, som af honom dödades från 5-48 timmar efter utfodringen, fann K. aldrig några mjältbrandsbaciller i tarmväggen, medan dock baciller ligga i täta massor utanpå epithelierna.

Mina utfodringar af mjältbrandssporer omfatta ett mindre antal djur, och jag har dock haft tillfälle att hos 3 individer finna tarmsår belagda af oräkneliga mjältbrandsbaciller, om hvilka sår man med största sannolikhet, och i ett fall af dem var det alldeles otvifvelaktigt, kan påstå, att de äro primära tarmsår. K. fann i intet af sina preparat från de dödade djuren någon bacill; de spontant i mjältbrand döda tycks han ej hafva undersökt närmare; åtminstone nämner han intet därom.

Det är i allo sannt, att mjältbrandsbaciller kunna ligga äfven i stort antal tätt in på epitheliernas kutikula, utan att en enda synes vara på väg genom denna. Därmed är dock icke sagdt, att aldrig en spor eller en bacill kan tränga in mellan epithelierna, där i en viss punkt dessa cellers kontinuitet är fysiologiskt upphäfd genom utvandringen af vandringsceller.

Jag har i det föregående flere gånger haft tillfälle att framhålla min förmodan, att epithelierna, och kanske särskildt deras kutikula, är ett afgjort hinder för mikrobernas in-

* Sidan 40-41 i detta arbete.

trång. I denna mening är det naturligtvis rätt att tala om de intakta epiteliernas ogenomtränglighet. Men så har dock K. lika litet som någon annan fattat sammanhanget; en sådan inskränkning vore dessutom utan all betydelse, om man samtidigt erkände en invasion i de luckor, som normalt bildas af utvandrande leukocyter.

I sammanhang med mina egna undersökningar med hönskolerabacillerna omnämnde jag äfven KORKUNOFFS i min mening ej bevisade påstående, att dessa baciller infektera från tarmen, emedan de förmå att förstöra epitelierna. Jag framdrog som skäl för denna min mening, att K. undersökte sina fall i ett för sent stadium, då man ej kan döma något om den första invasionen. Hvad till sist valet af EMERICHIS Neapelbacill beträffar, så kan man sätta i fråga, om detta val är lyckligt. WEISSERS⁶¹ infektionsförsök hafva visat, att t. o. m. de våldsamma infektionssätten att intraperitonealt och subkutant injiciera ända till 5 kub.cm. buljongkultur af denna bacill allt annat än regelbundet föra till djurens död. Å andra sidan fick han ett dödsfall, med denna bacill i inre organ, efter injektion i magsäcken af 8—10 kub.cm. dylik buljong, hvarvid bacillerna äfven funnos i tarmen. 4 andra djur öfverlefde. Under sådana omständigheter är det möjligt, att äfven KORKUNOFFS försök med denna bacill lenna utvägar för annan tolkning, än den K. har gifvit dem.

Om valet af dessa sist nämnda mikrober ej är fullt lämpligt, så gäller detta kanske i högre grad valet af *staphylococcus pyogenes aureus*, hvars virulens för våra vanliga försöksdjur ej ens vid blodigare infektionssätt är synnerligen stor. Det var dock icke de uteblifna infektionerna efter utfodringen med dessa mikrober, som förestafvade WYSSOKO-WITSCHS-FLÜGGES ofvan omtalade sats⁶².

* Sidan 13 i detta arbete.

WYSSOKOWITSCH utfodrade (enligt FLÜGGE) djuren med dessa kokker samt *bacillus indicus* och *subtilis*-sporer; någon återkan af magsaften förekom icke. Om sedan de inre organen af de dödade djuren undersöktes, så funnos de utfodrade mikroberna icke där. Däraf slöto desse forskare till att de utfodrade mikroberna ej förmådde passera den oskadade tarmslimhinnan. Det är dock påtagligt, att denna slutsats är för vidsträckt. Det låter mycket väl tänka sig, att ej blott exemplar af *bacillus indicus* och sporer af *bacillus subtilis* utan ock den för försöksdjuren mindre patogena varkokken passerat epitelierna men fastnat inom tarmens folliklar, då dessa mikrobens för svaga motstånd mot här mötande mikrobödande krafter ej längre tillät deras spridning. Någon undersökning af själfva tarmväggen omnämnes icke.

De lika lydande slutsatser, som FLÜGGE gjorde gällande för lungorna, hafva af flere forskare visats ohållbara. Så hafva BAUMGARTEN^{52d}, BUCHNER⁵⁷ o. a. för detta organ bestämdt bevisat, att patogena mikrober kunna passera genom oskadadt lungalveolärepitel. Allmän likasom ock lokal infektion kan på denna väg uppstå utan någon föregående läsion af dessa organ. Ett villkor är dock, att resp. mikrober inom lungan finna villkoren för sin existens.

Man har för flere mikrober påvisat eller antagit en passage äfven genom oskadade yttre slimhinnor, särskildt öfver tonsillerna, och genom huden.

För tarmen finnas hittills blott få studier öfver denna fråga, och jag hoppades därför, att ett sådant arbete kunde vara af intresse. De svårigheter, som alla bakteriologiska arbeten med tarminnehåll bjuda, samt den tidsödande mikroskopiska undersökningen af ett så långsträckt organ som tarmen, som särskildt för sådana frågor som den föreliggande måste undersökas i lång utsträckning, hafva kräft mera tid,

än hvad det möjligen kan synas af det ringa material, hvarpa jag stöder mina slutsatser.

Den enda mikrob, efter hvars utfodring djuren i mina försök alltid dött, är hönskolerabacillen. Det är också den enda mikrob, för hvilken jag kunnat bestämdt påvisa en väsentlig förökning inom tarmen. Mussepticæmiens bacill dödar ett olika antal djur, om den utfodras i större eller mindre mängd, och om den räckes i olika vehikel (kött eller bröd): om i riklig mängd och i kött dö omkring 50 %, om i mindre mängd och i bröd ungefär 10 %. Dessa infektioner äro sannolikt också tarminfektioner, men framkallade af en mikrob, som i magsaften kan förändras i virulens och minskas i antal och som i tarmkanalen ej förökar sig. Därför blifva ock infektionerna ej regelbundna. Rotsbacillerna torde ega större motståndskraft mot magsaften, äfven de föröka sig sannolikt icke i tarminnehållet; därför kunna de, om de tillföras tarmkanalen äfven i ringa mängd, möjligen infektera enstaka individer, tillföras de i riklig mängd blir infektionen allt mera regelbunden. Mjältbrandssporerna minskas sasom sådana i antal i tarmen och de ur dem utvuxna bacillerna skadas därinom; äfven med dessa kunna alltså ej regelbundna infektioner väntas. För ingen af dessa mikrober har det bevisat sig, att de behöfva några förut bildade portar i tarmens slemhinna, för att de där, och endast där, skola kunna tränga in i tarmens väfnad.

Om vi sammanställa detta med den af mig och andre påvisade normala invasionen af tarmmikrober hos flere af i detta syfte undersökta djur, så torde det ock vara högst antagligt, att några sådana förut bildade portar, genom en katarral desquamation, en nekros o. a. d. ej äro oundgängliga för en invasion af patogena mikrober. Däremot är

det så mycket sannolikare, att vi hafva att söka skyddet mot infektioner från tarmen i alla de olika förhållanden inom tarmen, som kunna motverka mikrobers existens därstädes. Den riktiga vägen för vidare studier angående tarminfektionerna bör alltså först afse detta och ej blott sökandet efter hvilka mikrober kunna förstöra epiteliet och hvilka icke.

Dessa slutsatser och antaganden gälla endast våra vanliga försöksdjur, och det kan ej vara min mening att utan särskilda studier tillämpa dem på människans patologi. Analogierna äro likväl så många, att man gärna föres till tanken på ett likartadt förhållande äfven hos henne. För tuberkelbacillen är det ock allmänt antaget, att densamma kan infektera genom oskadad tarmslemhinna. I hvad mån samma infektionssätt också är möjligt för tyfoidfebern och mjältbrandens baciller samt för andra mikrober få kommande studier afgöra. En särskild vikt eger denna fråga äfven för förklaringen af kryptogena, septicämiska infektioner och därmed jämförliga sjukdomar utan synlig primär ingångsport.



12767

Förklaring till taflorna.

Taflan I.

Fig. 1. Skematisk tvärsnittsbild af tarmväggen af *processus vermiformis* hos kanin; *a* = de centrala fälten, där företrädesvis makrofagera ligga; *b* = sidoränderna af folliklarnes fria toppar; detta parti är återgifvet i figg. 2 & 3 i större förstoring; *c* = toppen af en follikel (här äro cylinderepitelierna mer regelbundna och innehålla ej så talrika vandringsceller som i sidoränderna); *d* = den direkt inåt tarmlumen vettande delen af slemhinnan, hvaraf några celler finnas tecknade i fig. 5; *e* = lumina af körtlar i de mellan de enskilda folliklarna belägna slemhinneveckan; *f* = den mot folliklarna vettande, af bägarceller beklädda delen af detta veck.

Fig. 2. Tvärsnittsbild af den fria sidoranden från en follikel i samma tarmdel, färgad i pikrokarmin och GRAMS färg. Förstoring: HARTNACKS oljeimmersionslins II och okular n:o III. *a* motsvarar en af de talrika vandringscellerna (de mörkare tecknade runda cellerna); *b* afbildar 2 fritt mellan dessa celler och epitelcellerna liggande stafbakterier; *c* motsvarar en af epitelcellerna, som äro blekare tecknade och här och hvar skjuta in mellan vandringscellerna i tunna bryggor.

Fig. 3. En tvärsnittsbild som i fig. 2, med samma förstoring och färgning som denna. De mörkare tecknade runda cellerna motsvara vandringsceller, som här ligga ovanligt talrika utanför de blekare tecknade epitelcellerna. *a* = en vandringscell, som innehåller 2 stafbakterier; *b* = en dylik med ovanligt många mikrober; *c* = en epitelcell; *d* = en vandringscell bland epithelierna med ena hälften af en mikrob stickande utanför vandringscellen.

Fig. 4. Bild från en del af ett centralt fält i en follikel, innehållande ett stort antal makrofager jämte några inom dessa makrofager liggande mikrofager, dessa senare dels friska, dels degenererade; i de flesta celler finnas blåfärgade mikrober; här och hvar i cellerna synas oregelbundet formade och ofärgade mikrober. Kärnorna i makrofagerna äro blekare än mikrofagerna, där kärnorna ej äro särskildt markerade. Sålunda afbildas i: *a* en makrofag, som innesluter en mikrobförande mikrofag; mikroberna äro dels blåfärgade, dels ofärgade — bleka punkter och streck; *b* makrofager, som innehålla en grupp mikrober; dessa ligga hos den ene i ett ljusare parti af protoplasman (en sönderfallen mikrofag?); *c* makrofager inneslutande dels mikrober, dels hyalina stora klumpar af någon degenerationsprodukt; *d* degenerade mikrober, ojämnt färgade och oregelbundna, i en makrofag; *e* en sönderfallande mikrofag inom en makrofag. Färgning och förstoring såsom i föregående figurer.

Fig. 5. En grupp af epitel- och vandringsceller (de förra blekare, de senare något mörkare färgade; från den mot tarmlumen direkt vettande delen af slemhinnan (*d* i fig. 1). *a* motsvarar tvänne från mikrober fria vandringsceller, den ena liggande intraepitelt och stadd i degeneration; *b* afbildar en mikrobförande vandringscell mellan epitelierna.

Förstoring och färgning lika med föregående figg.

Taflan II.

Fig. 1. *a* och *b* motsvara makrofager innehållande mikrober från olika snitt af samma PEYERSK plaque hos en mus; i *b* ligger en mikrob utanför den ena fagocyten.

Förstoring och färgning desamma som i figg. 2-5 i taflan I.

Fig. 2. Makrofager från PEYERSKA plaques af marsvin innehållande mikrober; i *b* finnes en svagt och oregelbundet färgad mikrob.

Förstoring och färgning — föregående.

Fig. 3. Bild från det inre af en PEYERSK plaque från mus dödad 25 timmar efter utfodring med hönskolerabaciller,

mus 12. Den högra randen af bilden ligger i preparatet inat slemhinnan. Bilden är tecknad vid samma linssystem som i föreg. figg. men är förminskad. Färgning: se texten sidan 60! *a* = blodkärl med röda och hvita blodkroppar samt i ena kanten några få baciller; *b* = en delvis af baciller tätt genomsett lymfgång.

Fig. 4. Längdgenomsnitt af en tarmvillus från mus dödad 24 timmar efter utfodring med hönskolerabaciller (mus 4). De små mörkbla strecken äro baciller; de stora punkterna = kroppar af obekannt ursprung (degenererade kärnor?).

Förstoring och färgning = föregående.

Fig. 5. Tvärsnitt nära toppen af en tarmvillus från mus dödad 24 timmar efter utfodring med hönskolerabaciller (mus 4); *a* = inmot centrum en tätare anhopning af bacillerna. Den ena hälften af villusstromat innehåller blott få baciller.

Förstoring och färgning: se fig. 3.

Fig. 6. En grupp af extravaskulära celler inom en tarmvillus från mus dödad 23 timmar efter injektion genom rectum af mussepticämibaciller. En del baciller ligga inom, en annan del utanför cellerna.

Förstoring och färgning: se fig. 1 å denna taffla.

Fig. 7. En ulcererad PEYERSK plaque från mus efter utfodring med mjältbrandssporer (mus N. sidan 110). Allt blatt är baciller, den röda delen tarmvägg. Förstoring: HARTNACKS objektiv n:o 1 och okular n:o 1. Färgning: pikrokamin och GRAMS färg.



Litteraturförteckning.

1. *Bostrom*, Untersuchungen über die Actinomykose des Menschen. Beitr. z. pathol. Anat. und Allg. Pathologie v. E. *Ziegler*. Bd. IX. S. 73—87.
2. *Friedberger* und *Fröhner*, Lehrbuch d. spec. Pathol. und Therapie der Hausthiere. Stuttgart 1887. II Bd. S. 508.
3. *Hucpfe*, Zur Aetiologi der Cholerae. Berl. klin. Wochenschrift. Jahrg. 1887. No 32.
4. *Gilbert* et *Girode*, Soc. méd. des Hôp., 6 fevr. 1890, enligt uppgift i Traité de Médecine par MM. *Charcot*, *Bouchard* et *Brissaud*. T. I. Paris 1891, p. 937, och i följande arbete af *Malvoz* p. 596.
5. *Malvoz*, Le bacterium coli comm. comme agent habituel des péritonites d'origine intestinale. Arch. de Médecine expér. et d'anatomie pathol. publ. s. la direct. de M. *Charcot*, Tom III No 5, Paris 1891, p. 593—614.
6. *Gärtner*, Ueber die Fleischvergiftung in Frankenl. am Kyffhausen u. den Erreger derselben. Correspond. Bl. d. allg. ärztl. Vereins v. Thüringen No 9, 1888. Sonderabdruck.
7. *Karlinski*, Zur Kenntn. des Bacillus enteritidis *Gärtner*. Centrbl. f. Bacteriologie u. Parasitenkunde. Bd. VI. No 11. S. 289.
8. *Gaffky* und *Paak*, Ein Beitrag z. Frage der sog. Wurst- und Fleischvergift. Arb. aus d. Kais. Gesundheitsamt, 1890. Sonderabdruck.
9. *Hildebrandt*, Exp. Untersuchungen über das Eindringen pathog. Mikroorganismen v. d. Luftwegen u. d. Lunge aus. Beitr. z. Pathol. Anat. u. Physiologie v. E. *Ziegler* u. C. *Nauwerck*. Bd. II. S. 411—450.
10. *Sicher*, Ueber die antisept. Wirkung der Säuren. Journ. f. prakt. Chemie, Neue Folge, v. *Kolbe* u. v. *Meyer*. Bd. 16. Leipzig 1879. S. 433—444.
11. *Miquel* i Centrbl. f. allg. Gesundheitspflege. Bd. 2. 1881. S. 403, enligt uppgift i *Bunges* Lehrb. der Physiol. u. Patholog. Chemie. Leipzig 1886. II. Aufl. S. 143.
12. *Bunge*, Lehrb. d. Physiol. u. Pathol. Chemie. II Aufl. Leipzig 1889. S. 145.
13. *Falk*, Ueber das Verhalt. v. Infektionsstoffen im Verdauungskana. *Virchows Archiv*. Bd. 93. 1883. S. 177—203.
14. *Frank*, Ueber das Verhalt. v. Infektionsstoffen gegen d. Verdauungssaften, Deutsch. med. Wochenschr. Jahrg. 1884. No 24.
15. *Hucpfe*, Ueber die Wildseuche und ihre Bedeut. f. Nationalökonomie und Hygiene. Berl. kl. Wochenschr. 1886. No 44. S. 733.

16. *Flügge*, Die Mikroorganismen. Leipzig 1886. II Aufl. S. 590 und 607.
17. *Müller*, Ueber Gährangsvorg. im Verdauungstract. u. die dabei theil. Spaltpilze. Dents. med. Wochenschr. 1885. Jahrg. XI. No 49. S. 843—846.
18. *Bayer*, Bidrag till kännedom om bakterierna i människans tarmkanal. Upsala Läkareförenings Förh. Bd. 21. Hft. 3.
19. *Macfadyen, Nenci, Sieber*, Research into the chemical processes in the small intestine of Man. The Journal of Anat. and Physiol. norm. and pathol. by *Humphry, Turner and McKendrick*. Vol. XXV. Edinburgh 1891. p. 390.
20. *Honburger*, Ueber die Wirkung d. Magensaftes auf pathog. Bakterien. Centralbl. f. klin. Med. 1890. No 24. S. 436.
21. *Kabrhel*, Ueber die Einwirkung des künstl. Magensaftes auf pathogene Mikroorganismen. Arch. f. Hygiene v. *Forster, Hofmann, v. Pettenkofer*. Bd. X. 1890. S. 382.
22. *Leubuscher*, Einfluss von Verdauungssécraten auf Bakterien. Zeitschr. f. klin. Medicin. 1890. Bd. XVII. S. 472—489.
23. *Hensen*, Bemerkungen z. d. Aufsatz "Ueber Abstammung und Entwicklung von *Bacterium termo*". Arch. f. mikrosk. Anatomie v. *Max Schultze*. Bd. III. 1867. S. 342. [Den uppsats, som här åsyftas, finnes i samma arbete strax före *Hensens* och är författad af *Joh. Lüders*.]
24. *Billroth*, Untersuchungen über die Vegetationsformen v. *Coccobacteria septica*. Berlin. 1874. S. 58—60.
25. *Tiegel*, Ueber *Coccobacteria septica* (*Billroth*) im gesund. Wirbelthierkörper. *Virchows Archiv*. Bd. LX. Berlin. 1874. S. 453—470.
26. *Rindfleisch*, Untersuchungen über niedere Organismen. *Virch. Arch.* Bd. LIV. Berlin. 1872. S. 406.
27. *Pannu*, Das putride Gift, die Bakterien, die putride Infektion oder Intoxication und die Septicæmi. *Virch. Arch.* Bd. LX. 1874. S. 347.
28. *Klebs*, Beitr. z. Kenntniss der Micrococcen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacologie. Bd. I. 1874. Hft. 1. S. 39.
29. *Pasteur*, Etudes sur la bière. Paris. 1876. p. 46—52.
30. *Koch*, R. Untersuchungen über die Aetiologie d. Wundinfektionskrankheiten. Leipzig 1878. S. 22.
31. *Lewis* and *D. Cunningham*, Eighth Annual Report of the Sanitary Commissioner with the Government of India. Calcutta 1872. Enl. uppgift i *Buchners* arbete "Untersuchungen über d. bacterienfeindl. Wirkungen des Blutes und Blutserums. Arch. f. Hygiene v. *Forster, Hofmann, v. Pettenkofer*. Bd. X. 1890. S. 90.
32. *Traube* und *Gschidlen*, Versuche über die Fäulniss und den Widerstand des lebendl. Organismus gegen dieselbe. 52 Jahresb. d. Schles. Gesellschaft f. vaterl. Cultur. Breslau 1875. S. 179—181.
33. *Meissner*, Enl. referat i ett arbete: "Ueber einige fundamentale Fragen in d. Lehre v. den chirurg. Infektionskrankheiten von Prof. *Rosenbach*. Deutsch. Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. XIII. Leipzig 1880. S. 343—364.
34. *Zahn*, Untersuchungen über das Vorkommen von Fäulniskeimen im Blut gesunder Thiere. *Virch. Arch.* Bd. 95. S. 401—407.

35. *Hauser*, Ueber das Vorkom. v. Mikroorganism. im lebend. Gewebe gesunder Thiere. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XX. Leipzig 1886. S. 162—202.
36. *Cohnheim*, Vorlesungen über Allg. Pathol. Berlin. 1882. Bd. II. S. 223.
37. *Hiller*, Kritische Bemerkung. über die Schizomykose des Digestionsapparates etc. *Virch. Arch.* Bd. LXXII. S. 345.
38. *Arnold*, Untersuchung. über Staubinhalation u. Staubmetastase. Leipzig. 1885. S. 171.
39. *Heidenhain*, Beitr. z. Histologie und Physiol. der Dünndarmschleimhaut. Arch. f. d. ges. Physiol. v. *Pflüger*. Bd. 43. Bonn. 1888. a. S. 99; b. S. 22; c. S. 38.
40. *Fodor*, Bakterien im Blute lebender Thiere. Arch. f. Hygiene v. *Forster*, *Hofmann*, v. *Pettenkofer*. 1886. Bd. IV. S. 129—148.
41. *Wyssokowitsch*, Ueber die Schicksale der in's Blut injicirten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschrift f. Hygiene von *Koch* und *Flügge*. 1886. Bd. I. p. 3—45.
42. *Flügge*, Die Mikroorganismen. II. Aufl. Leipzig 1886. S. 608.
43. *Ribbert*, Ueber das Vorkommen von Spaltpilzen in der normal. Darmwand des Kaninchens. Deutsch. med. Wochenschr. No 13. 1885.
44. *Bizzozero*, Ueber das constante Vorkommen von Bakterien in d. Lymphknoten des Kaninchendarmes. Centrabl. f. d. med. Wissenschaft 1885. No 45. S. 801.
45. *A. Ruffer*, On the phagocytes of the alimentary canal. Quart. Journ. of microscopical science. Vol. XXX. New. ser. p. 481—506.
46. *Manfredi*, Sulla presenza di batteri morti nei follicoli dell' intestino di coniglio. Giornale internaz. dell. scienz. med. 1886. fasc. IV. p. 318. Ref. i *Baumgartens* Jahresberichte für 1886. p. 376.
47. *Koch*, Conferenz z. Erörterung der Cholerafrage. Deuts. med. Wochenschr. No. 37 A. S. 5—6.
48. *Eberth*, Würzburger naturwissenschaftl. Zeitschr. 1864. S. 23. Enl. *Causaltats* Jahresbericht ü. d. Fortschr. d. Ges. Med. im J. 1864. S. 48.
49. *Stöhr*, Ueber Mandeln und Balgdrüsen. *Virch. Arch.* 1884. Bd. 97. S. 213; Lehrb. d. Histologie. Jena 1889. S. 149.
50. *Renaut*, Sur l'épithélium fenêtré des follicules clos de l'intestin du lapin et de ses stomates temporaires. Gazette méd. de Paris 1883. No. 33. p. 389.
51. *Bouchard*, Théorie de l'infection. Verhandl. des X. internat. med. Congresses Berlin, 4—9. Aug. 1890. Herausgeg. v. d. Redaktions-Comité. Berlin 1891. Bd. I. S. 51.
52. Traité de Médecine, publ. sous la direct. de Mm. *Charcot*, *Bouchard*, *Brissaud*. Tom I. Paris 1891. p. 68.
- 52a. *Baumgarten*, Lehrb. d. pathol. Mykolog. Braunschweig 1890. a. S. 78; b. S. 458; c. S. 602; d. 407.
53. *Cornil et Babès*, Les bactéries. III. Ed. Tom. I. Paris 1890. p. 258.
54. *Morse*, Eingangspforten der Infektionsorganismen. Dissert. Berlin 1881.
55. *Koch*, *Gaffky*, *Loeffler*, Exper. Stud. über die künstl. Abschwächung der Milzbrandbacillen und Milzbrandinfektion durch Fütterung. Mittheil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte. Berlin 1884. II Bd. a. S. 168. b. S. 170.

56. *Pasteur*, Nouvelles recherches de M. *Pasteur* et de M. *Toussaint* sur le charbon spontané. Gazette méd. de Paris 1879. No. I. p. 117.
 57. *Buchner*, Untersuchungen über den Durchtritt von Infectionserregern durch die intacte Lungenoberfl. Arch. f. Hygiene v. *Forster*, *Hofmann*, v. *Pettenkofer*. Bd. VIII. S. 199 und S. 218; a. S. 231. b. S. 237.
 58. *Perroncito*, Trasmissione del carbonchio col mezzo delle vie digerenti. Arch. per le scienze med. VII. No. 21. Ref. i Virchows-Hirschs Jahresb. XIX. Jahrg. f. 1884. Bd. I. S. 220.
 59. *Koikunoff*, Zur Frage der intestinalen Infection. Arch. f. Hygiene. v. *Forster*, *Hofmann*, v. *Pettenkofer*. Bd. X. S. 485.
 60. *Dobroklonsky*, De la pénétration des bacilles tuberculeux à travers la muqueuse intestinale et de développ. de la expér. Arch. de méd. exper. et d'anat. patholog., 1890. No. 2.
 61. *Weisser*, Ueber die *Emmerich'schen* sogen. Neapler Cholera-bacter. Zeitschr. f. Hygiene v. *Koch* und *Flügge* 1886. Bd. I. 356.
-

Rättelser.

Pag.	2 rad	12	nedifrån	står: <i>actinomyces</i>	läs: <i>actinomykos</i>	
"	4	"	10	uppfifrån	" men ock	" och
"	7	"	2	"	FALK ¹⁴	" FALK ¹⁴
"	9	"	11	"	meda framförallt	" dels och framför allt
"	10	"	14	"	MEISSNERS	" MEISSNERS
"	15	"	12	"	BIZOZERO	" BIZOZERO
"	17	"	8	nedifrån	BIZOZERO	" BIZOZERO
"	18	"	4--5	uppfifrån	gangen, där	" , huru
"	28	"	5	"	färgade	" färgbara
"	"	"	12	"	färgade	" färgbara
"	32	"	18	nedifrån	i tarmen	" i tarmväggen
"	"	"	13	"	RENAULT	" RENAULT
"	43	"	4	uppfifrån	att påvisa.	" att påvisa i tarminne hållet
"	57	"	5	"	väfnader	" organ
"	70	"	11, 18, 23	"	KORKUNOFF	" KORKUNOFF
"	83	"	15	nedifrån	<i>utgår</i> dock	
"	93	"	12	"	<i>står:</i> mus	" marsvin
"	95	"	5	uppfifrån	6	" 9
"	96	"	6	"	till kaniner	" hos kaniner

Fig. 1.

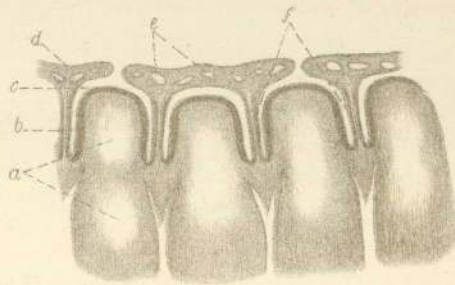


Fig. 2.

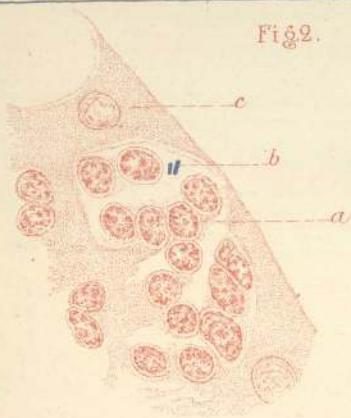


Fig. 3.

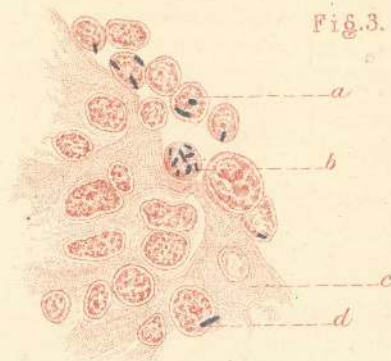


Fig. 5.

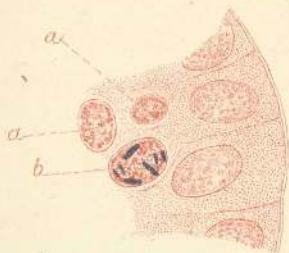


Fig. 4.

