

# DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Einundzwanzigster Jahrgang.

Verantwortlicher Redacteur: Prof. Dr. A. Eulenburg, Berlin. — Verlag: Georg Thieme, Leipzig-Berlin.  
Lichtensteinallee 3. Postadresse: Leipzig, Seeburgstr. 31.

## I. Aus dem hygienischen Institut in Hamburg. Zum Stande der bacteriologischen Cholera- diagnose

unter besonderer Berücksichtigung der Pfeiffer'schen  
specifischen Choleraeaction.

Von Professor Dr. Dunbar.

Die im Verlauf der letzten Jahre in Bezug auf die Cholera-vibrionen und andere ihnen ähnliche Vibrionen gemachten Erfahrungen haben uns mehr und mehr zu der Ueberzeugung gebracht, dass die bisher zur Identificirung des Cholera-vibrio benutzten Merkmale nicht genügend charakteristisch waren, um die Sicherheit der bacteriologischen Cholera-diagnose in jedem Falle zu gewährleisten.

Diese Thatsache wird zwar zur Zeit noch nicht von allen Autoren zugegeben, vielmehr sprechen sich berufene Forscher auch heute noch dahin aus, dass ein geübter Bacteriologe die Unterscheidung der Cholera-bacillen von anderen ähnlichen Vibrionen-arten recht wohl zu ermöglichen imstande sei. Allerdings werden auch die Grenzen dieser Aufgabe recht ungleich abgesteckt. Der eine will alles, was nicht vollständig in den Rahmen des typischen Bildes des Choleraerregers hineinpasst, von vornherein ausscheiden, der andere will sich darauf beschränken, nur die in den Dejectionen klinisch ausgesprochener Cholerafälle gefundenen typischen Vibrionen als echte Choleraerreger anzuerkennen.

Bei einer derartigen Definition der Aufgabe schliesse ich mich der Ansicht unbedingt an, dass die bacteriologische Cholera-diagnose ausserordentlich leicht und sicher ist. Ich kann aber die Richtigkeit der Auffassung nicht anerkennen, dass eine derartig willkürliche Abgrenzung der vorliegenden Aufgabe allen Anforderungen genügt, die an die bacteriologische Cholera-diagnose zu stellen sind.

Wenn man genöthigt gewesen wäre, alle atypischen Vibrionenculturen als der Cholera nicht zugehörig zu betrachten, so wären, wie ich später darlegen werde, Fälle der Beobachtung entgangen, die von grösstem epidemiologischen Interesse sind.

Die Beziehungen, welche die eingehend studirten Cholera-epidemien der letzten Jahre zu den Flussläufen gehabt haben, nöthigen uns den Versuch zu machen, unsere Kenntnisse über die Art der Verbreitung des Choleraerregers im Wasser zu erweitern.

Wollte man bei den Wasseruntersuchungen die Forderung zur Richtschnur nehmen, dass alle atypischen Culturen als der Cholera nicht zugehörig auszuschliessen seien, so müsste man vorher festgestellt haben, dass die Cholera-vibrionen bei längerem Verweilen im Wasser ihr typisches Aussehen bewahren. Versuche, welche ich seit Jahresfrist über diesen Gegenstand anstelle, bringen mich zu der Ueberzeugung, dass echte, anfangs durchaus typische Vibrionen sich durch längeres Verweilen im Wasser in ihren morphologischen und culturellen Eigenschaften derartig zu verändern vermögen, dass sie vom typischen Verhalten der Koch'schen Cholera-bacillen viel weiter abweichen als die meisten der in verschiedenen Gewässern unsererseits gefundenen Vibrionen, die man zur Zeit nicht mehr als identisch mit den echten Cholera-vibrionen ansehen kann. Ich werde diese Beobachtungen, welche zeigen, wie viel schwieriger die Identificirung der Koch'schen Cholera-vibrionen wird, so bald man weiter geht und sich nicht auf die Untersuchung der Dejectionen von Cholera-kranken beschränkt, später näher besprechen.

Unser Institut ist im Besitz von circa 150 aus verschiedenen Gewässern isolirten Vibrionenculturen, bei denen die Frage über ihr Verhalten zu dem Koch'schen Cholera-bacillus seiner Zeit offen gelassen werden musste. Ausserdem hatten die Untersuchungen von cholera-verdächtigen Stühlen und Wasserproben im Jahre 1893 und 1894 in einigen Fällen zu Ergebnissen geführt, welche infolge der bisher unzureichenden diagnostischen Merkmale für die Cholera-vibrionen nicht mit der erwünschten Präcision und Sicherheit beurtheilt werden konnten.

Nun hat R. Pfeiffer kürzlich Beobachtungen mitgetheilt, nach denen es gelingt, mit Hilfe des Blutserums gegen Cholera-culturen hoch immunisirter Thiere durch einen Versuch am Meerschweinchen innerhalb kurzer Zeit sicher zu erkennen, ob eine gegebene Vibrionencultur identisch sei mit dem Koch'schen Choleraerreger oder nicht.

Angesichts der bedrängten Lage, in welcher sich die bacteriologische Cholera-diagnose befand, mussten diese Mittheilungen, die uns ein Mittel zur Identificirung der Cholera-vibrionen in Aussicht stellten, das sich durch eine derartige Einfachheit und Sicherheit auszeichnete und sozusagen direkt auf das Ziel, auf die Ausnützung der specifischen Producte des Choleraerregers selbst, zwecks Erkennung desselben, losging, das allergrösste Interesse erregen. Für uns schien es durchaus geboten, die Methode näher kennen zu lernen und wir haben dementsprechend eine Anzahl von Versuchen damit angestellt.

Die Aufgabe, welche ich mir vorgenommen hatte, nämlich alle die oben erwähnten Culturen nach der Pfeiffer'schen Methode zu classificiren, habe ich noch nicht erledigt, weil uns die Mittel zur Fortsetzung der Versuche zur Zeit fehlen. Ich habe nun gesehen, dass sämtliche Forscher, welche sich kürzlich über die Pfeiffer'schen Arbeiten betreffend die Specificität der Cholera-gifte und der Cholera-immunität, auf welcher die in Frage stehende Differenzirungsmethode beruht, ausgesprochen haben, eine solche Specificität nicht anerkennen, während meine Befunde auf das Bestimmteste für das Vorhandensein einer solchen sprechen. Da das Pfeiffer'sche Diagnosticum meiner Ansicht nach berufen ist, eine eminente praktische Bedeutung zu erlangen, so halte ich es für angezeigt, meine Untersuchungen, soweit sie abgeschlossen sind, dem Urtheil derjenigen zu unterbreiten, die sich mit dieser Frage beschäftigen.

R. Pfeiffer hat gefunden, dass Cholera-bakterien, wenn sie mit einer Spur von hochwirksamem Blutserum, das von Thieren gewonnen ist, die mit Cholera-bakterien vorbehandelt worden sind, gemischt in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingespritzt werden, dort innerhalb etwa einer halben Stunde vollständig aufgelöst werden, während andere Vibrionen bei derselben Versuchsanordnung völlig unbeeinflusst bleiben. Er schliesst daraus, dass diese Thatsache sich zur Cholera-diagnose in schwierigen Fällen, z. B. zur Identificirung von aus Wasser gezüchteten Vibrionenculturen mit Vortheil wird verwenden lassen.

Ich habe bei den Untersuchungen, über welche unten berichtet werden soll, folgende von Pfeiffer besonders empfohlene Versuchsanordnung gewählt. Eine bestimmte Menge des Serums cholera-immuner Thiere, welche in der Regel 20—40 mg betrug und in keinem Falle 50 mg überschritt, wurde mit 1 ccm einer Aufschwemmung von etwa 3 mg Vibrionencultur gemischt, die ungefähr 24 Stunden lang auf schrägem Agar bei 37° C gewachsen war. Die Mischung wurde einem Meerschweinchen intraperitoneal

beigebracht, während ein gleich grosses Controllthier dieselbe Menge Vibrionenaufschwemmung ohne Serum erhielt.

Die Abmessung der Cultur geschah weder nach Oesen noch nach Bruchtheilen von Agarculturen, sondern mit Hilfe der chemischen Waage. Nachdem ich mich durch Nachwägungen überzeugt hatte, dass ich nicht imstande war, die Culturmasse mit Oesen genügend sicher zu taxiren, stellte ich mir Platinösen von bestimmtem Gewicht her. Diese wurden bei der Wägung auf der Waage in ein Drahtgestell von ebenfalls bekanntem Gewicht gestellt, dann mittels Pincette in einen mit Schraubkopf versehenen Griff gebracht. Man taxirt vorher die mit der Oese aufgenommene Masse und kann dann innerhalb weniger als 1/2 Minute das Gewicht bis auf 1/10 mg feststellen, ohne dass Fehlerquellen infolge einer Wasserverdunstung zu befürchten sind. Mit dem Taxat nach Oesen allein würde ich, wie ich durch vielfache Vergleiche mit den Wägungsergebnissen festgestellt habe, häufig relativ beträchtliche Fehler in der Dosirung begangen haben. Die Wichtigkeit der genauen Dosirung kommt nun zwar bei den zu schildernden Versuchen nicht so sehr in Betracht wie bei anderen Versuchen, welche ich bei den überlebenden Thieren angestellt habe und über welche ich an anderer Stelle zu berichten gedenke.

Nach Verlauf von ungefähr einer halben Stunde nach der Injection wurde den Meerschweinchen mittels Glascapillare Flüssigkeit aus der Bauchhöhle entnommen und im hängenden Tropfen untersucht.

Die zur Untersuchung verwandten Culturen stammten zum Theil aus der Hamburger Epidemie von 1892 und 1893, und zwar habe ich nur solche Culturen gewählt, welche von unzweifelhaft echten Cholerafällen stammten. Um die Untersuchungen auch auf Culturen möglichst verschiedener Herkunft ausdehnen zu können, hatte ich mir den übrigen Theil des Versuchsmaterials von Herrn Prof. R. Pfeiffer erbeten, der mich zu Dank verpflichtet hat durch Uebersendung von Culturen, die aus Danzig, Thorn, Berlin, Italien und Marseille stammten.

Aus folgender Zusammenstellung, welcher an anderer Stelle ein detaillirtes Versuchsprotokoll folgen wird, ist ersichtlich, dass sämtliche Choleraulturen, die überhaupt für den Versuch brauchbar waren, die von Pfeiffer beschriebene Reaction zeigten. Bei den Controllthieren entwickelten sich die Vibrionen zur Zeit der Untersuchung der Peritonealflüssigkeit ungestört weiter, während bei den mit Choleraserum behandelten Thieren alle Vibrionen in Granula verwandelt waren. Hin und wieder zeigten sich bei diesen Thieren ausser den Granula noch einige Vibrionen, welche gequollen erschienen und sich nicht mehr bewegten.

Als ungeeignet wurden die Culturen bezeichnet, bei denen auch die Controllthiere nur Granula oder gequollene Bacterien aufwiesen, die also die Eigenschaft verloren hatten, sich im Thierkörper weiter entwickeln zu können. Dass ein ziemlich hoher Procentsatz unserer Culturen ungeeignet war, mag damit zusammenhängen, dass dieselben zum Theil schon zwei Jahre hindurch auf künstlichem Nährboden gewachsen waren.

Zahl der mit Choleraserum geprüften Choleraulturen . . . . .	49
Davon für die Untersuchung ungeeignet . . . . .	10
Es verhielten sich gegen die Pfeiffer'sche Choleraeaction positiv . . . . .	39
	49

Die Versuche sind nun nicht alle so glatt abgelaufen, wie es nach obiger kurzer Zusammenstellung den Anschein haben könnte.

Bei acht Culturen war die Reaction bei den ersten Versuchen negativ. In allen Fällen erklärte sich dieses Verfahren dadurch, dass eine zu geringe Menge des Choleraserums angewendet worden, oder dass die Untersuchungszeit zu kurz bemessen worden war. Spätere Untersuchungen derselben Culturen ergaben stets ein positives Resultat.

Bei anderen Culturen erzielten wir übrigens unter denselben Versuchsbedingungen, die sich hier als ungenügend erwiesen hatten, von vornherein ein positives Resultat.

In einem Falle waren die Vibrionen nach 60 Minuten noch nicht vollständig abgetödtet, und erst nach 90 Minuten konnte festgestellt werden, dass bei dem mit Serum behandelten Thier nur noch Granula vorhanden waren, während sich die Vibrionen beim Controllthier noch unbeeinflusst zeigten.

Ohne Controllthier sind die positiven Befunde überhaupt nicht werthbar. Das ergibt sich daraus, dass wir bei einer Cultur, die vor nicht langer Zeit isolirt war, feststellen konnten, dass sie bald nach den ersten Prüfungen, wo sie sich gut geeignet gezeigt hatte, das Vermögen verloren hatte, im Meerschweinkörper zu existiren, indem auch in dem Controllthier schon nach etwa 1/2 Stunde nur noch Granula vorhanden waren. Bei älteren Culturen ist von uns eine derartige schnelle Veränderung der Culturen mehrfach beobachtet worden.

Das Ergebniss der oben mitgetheilten Versuche lässt sich dahin zusammenfassen, dass kein einziger Befund gegen die Richtig-

keit der Pfeiffer'schen Auffassung spricht. Obgleich wir Blutserum verwandten, welches aus Thieren stammte, die jedes mit einer anderen echten Choleraeulture vorbehandelt worden waren, fiel die Reaction stets in derselben Weise aus. Bei den meisten der erwähnten 49 Culturen wurden die Versuche mehrfach, bei einigen bis zu zehn mal ausgeführt, wobei festgestellt werden konnte, dass die Reaction mit einer Sicherheit eintrat, die derjenigen einer chemischen Reaction nicht nachstand.

Die Untersuchungen wurden nun auch auf solche Vibrionenculturen ausgedehnt, deren Zugehörigkeit zu den Choleraeacillen von vornherein zweifelhaft erschien. In erster Linie habe ich die aus verschiedenen Flussläufen isolirten phosphorescirenden Vibrionen zum Vergleich herangezogen. Hiervon wurden im ganzen 22 Culturen gegen Choleraserum geprüft. Das Ergebniss war folgendes:

Zahl der gegen Choleraserum geprüften phosphorescirenden Vibrionenculturen . . . . .	22
Ungeeignet erwiesen sich . . . . .	3
Mit Controllthier geprüft stets negativ . . . . .	14
Ohne Controllthier geprüft stets negativ . . . . .	5
	22

Daraus ist ersichtlich, dass das Verhalten dieser Vibrionen gegen Choleraserum entschieden ein anderes war, als dasjenige der echten Choleraeulturen. Die ohne Controllthier erzielten Resultate können hier als einwandfrei mitgerechnet werden, weil bei negativem Ausfall des Versuchs der Beweis, dass die Vibrionen im Thierkörper zu gedeihen vermögen, erbracht wird.

Dass die Versuche nicht als erledigt angesehen werden konnten, ehe man das Verhalten echter Choleraeulturen gegen Blutserum von Thieren, die mit solchen leuchtenden oder anderen Culturen vorbehandelt waren, geprüft hatte, lag auf der Hand. Es wurde deshalb eine Anzahl von Thieren jedes mit einer besonderen leuchtenden Vibrionencultur vorbehandelt und das von acht dieser Thiere gewonnene Blutserum zuerst in Bezug auf seine Einwirkung auf leuchtende Vibrionenculturen geprüft. Alle diese verschiedenen Serumproben übten, wie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich ist, auf die phosphorescirenden Culturen, einerlei welcher Herkunft dieselben waren, dieselbe Wirkung aus, wie das Choleraserum bei den Choleraeulturen.

Zahl der phosphorescirenden Culturen, die mit Blutserum von mit phosphorescirenden Culturen vorbehandelten Thieren geprüft wurden . . . . .	18
Es reagirten davon positiv . . . . .	18

Diese Versuche sind insofern nicht vollständig einwandfrei, als bei 16 Culturen keine Controllthiere verwandt worden sind. Obgleich es sich um Culturen handelte, welche sich bei anderen Versuchen stets als sehr virulent erwiesen haben und demnach anzunehmen ist, dass sie alle für die Versuche gut geeignet waren, so ist doch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen, dass eine oder die andere Cultur auch ohne den Einfluss des Serums eventuell im Thierkörper in Granula verwandelt worden wäre.

Nunmehr wurden 26 echte Choleraeulturen mit diesen Blutserumproben mit folgendem Resultat geprüft:

Zahl der echten Choleraeulturen, die mit Serum von leuchtenden Culturen geprüft worden sind . . . . .	26
Davon erwiesen sich ungeeignet . . . . .	7
Mit Controllthier geprüft negativ . . . . .	4
Ohne Controllthier geprüft negativ . . . . .	15
	26

Die ohne Controllthier geprüften 15 Culturen können, weil sie alle negativ reagirten, also trotz des Serums im Thierkörper weiter lebten, als völlig einwandfrei mit in Rechnung gezogen werden.

Das Serum, welches die phosphorescirenden Vibrionen sämtlich innerhalb kurzer Zeit in Granula verwandelt hatte, hat demnach die Choleraeacillen gänzlich unbeeinflusst gelassen.

Nach den oben ausgeführten Beobachtungen ist ein Einwand dagegen, dass die hier in Betracht kommenden phosphorescirenden Vibrionen verschieden sind von den Koch'schen Choleraeacillen, kaum noch zu erheben. Dass infolge der Vorbehandlung der Blutserum liefernden Thiere mit Giften der Choleraeacillen einerseits und mit Giften der phosphorescirenden Culturen andererseits, specifische, je nach der verwandten Cultur verschiedene Substanzen im Blute derselben aufgetreten sind, ist auch kaum noch anzuzweifeln. Dass die dadurch erlangte Immunität der Thiere eine entsprechende specifische, d. h. eine solche ist, die nur gegen die betreffende Bacterienart zur Geltung kommt, werde ich an anderer Stelle durch eine grössere Versuchsreihe bestätigen können.

Nachdem wir festgestellt hatten, dass die Unterscheidung der phosphorescirenden Culturen von den echten Choleraeacillen mit Hilfe der Pfeiffer'schen Choleraeaction mit Sicherheit gelingt, sofern die Culturen überhaupt eine genügende Widerstandsfähigkeit bei Thierversuchen zeigen, konnten wir an die Prüfung der-

jenigen Wasservibrionenculturen gehen, bei denen wir eine Phosphorescenz nie beobachtet hatten.

Die Untersuchungen haben bis jetzt noch keinen grossen Umfang erreicht. Die bislang erzielten Resultate erscheinen aber lehrreich genug, um eine Mittheilung zu rechtfertigen.

Zahl der mit Choleraserum geprüften nicht leuchtenden Wasservibrionen . . . . .	24
Es erwiesen sich als ungeeignet . . . . .	2
Mit Controllthier geprüft negativ . . . . .	8
Ohne Controllthier geprüft negativ . . . . .	5
Mit Controllthier geprüft positiv . . . . .	9
	24

Da die ohne Controllthier geprüften und negativ ausgefallenen Versuche mitgerechnet werden können, so haben sich 13 dieser Wasservibrionenculturen als der echten Cholera nicht zugehörig erwiesen. Dagegen spricht das Ergebniss bei neun Culturen dafür, dass es sich um echte, aus Wasser isolirte Cholera-vibrionen handelt. Das Nähere über die Herkunft dieser Culturen werde ich nach Abschluss sämtlicher Prüfungen im Zusammenhang veröffentlichen.

So wichtig mir die Erledigung der Frage über die Bedeutung meiner früher mitgetheilten Vibrionenbefunde in Flussläufen erscheint, so sind die Versuche an Meerschweinchen, wenn sie einen derartigen Umfang annehmen, wie es hierzu erforderlich ist, so kostspielig, dass ein Institut schon recht gut dotirt sein muss, um sie ohne Verzug erledigen zu können.

Mit solchen nicht phosphorescirenden Wasservibrionenculturen, die sich negativ gegen Choleraserum verhalten hatten, wurde eine Anzahl von Thieren vorbehandelt. Bislang haben wir nur an einer Cholera-cultur Versuche mit dem Blutserum dieser Thiere anstellen können. Bei wiederholter Prüfung zeigte sich stets, dass die Cholera-vibrionen durch dieses Serum ganz unbeeinflusst blieben. Es konnte weiter festgestellt werden, dass dieses Serum die Vibrionenculturen, mit welchen die Vorbehandlung der Thiere vorgenommen war, prompt in Granula verwandelte. Somit scheint erwiesen zu sein, dass dieses Serum also auch specifisch anders wirkte als das Choleraserum.

Das Serum der mit nicht phosphorescirenden Wasservibrionen vorbehandelten Thiere liess, wie andere Versuche zeigten, die phosphorescirenden Wasservibrionen ebenso unbeeinflusst, wie die Cholera-vibrionen, es zeigte sich demnach auch specifisch anders als das von phosphorescirenden Culturen stammende Serum.

Schliesslich wurden noch Versuche über den Einfluss des Blutserums mit phosphorescirenden Culturen vorbehandelter Thiere auf die nicht phosphorescirenden Wasservibrionen angestellt.

Diese ergaben folgendes Resultat.

Zahl der mit Serum von phosphorescirenden Culturen geprüften nicht phosphorescirenden Wasservibrionen . . . . .	6
Mit Controllthier geprüft negativ . . . . .	2
Ohne Controllthier geprüft negativ . . . . .	4
	6

Da die ohne Controllthier ausgeführten Versuche auch in diesem Falle mitgerechnet werden können, so ergibt sich, dass sämtliche in dieser Richtung geprüften, nicht phosphorescirenden Culturen unbeeinflusst blieben durch das Serum der mit phosphorescirenden Culturen vorbehandelten Thiere. Das ist ein weiterer Beweis für die Specifität der Bacteriengifte und Gegengifte.

Es lag nahe, sich mit diesen Untersuchungen nicht auf die Vibrionenculturen zu beschränken, sondern sie auf andere Bacterien-gruppen auszudehnen, um eine breitere Grundlage zu gewinnen für die Theorie der Specifität der Wirkung des Blutserums der Thiere, welche durch Bacterienprodukte immunisirt worden sind.

Die Differenzialdiagnose zwischen dem Typhusbacillus und dem Bacillus coli communis hat bekanntlich bislang grosse Schwierigkeiten bereitet. Da die Möglichkeit einer sicheren Unterscheidung dieser beiden Bacterienarten unter Umständen für klinische sowohl als auch für epidemiologische Studien ein grosses Interesse gewinnt und deshalb bereits viele Forscher seit Jahren beschäftigt hat, so habe ich mit dem Serum von Meerschweinchen, die von Herrn Dr. Bieling auf meinen Wunsch für andere Zwecke mit Typhusbacillen mehrfach vorbehandelt worden waren, Versuche angestellt, die ergeben haben, dass auf dem oben beschriebenen Wege auch die sichere Unterscheidung dieser beiden Bacterienarten ermöglicht ist. Von meiner Absicht, die an nur drei Typhusculturen verschiedener Provenienz gemachten Erfahrungen auf Culturen auszudehnen, die aus möglichst weit von einander entfernten Gegenden stammten, habe ich vorläufig abgesehen, nachdem R. Pfeiffer<sup>1)</sup> durch eine vorläufige Mittheilung bekannt gegeben hat, dass er mit denselben Untersuchungen beschäftigt ist.

Ich habe die in Frage stehenden Untersuchungen noch in

anderer Weise modificirt. Der Kürze halber stelle ich sämtliche zur Ausführung gekommenen Versuche unter Wiederholung der schon mitgetheilten in folgender Tabelle zusammen.

Die Ergebnisse sind für die einzelnen Gruppen an der Hand recht ungleich zahlreicher Einzeluntersuchungen gewonnen. Nachdem aber die Richtigkeit des denselben zugrunde liegenden Princips an einer Bacterienart durch genügend zahlreiche Beispiele erwiesen ist, erscheint die Beobachtung, dass alle bisher in dieser Richtung untersuchten Bacterienarten sich ganz specifisch verhalten, nicht unwichtig.

Man wird natürlich mit der Verallgemeinerung der bisher gewonnenen Resultate nicht weiter vorgehen können, bis an der Hand genügend grosser, zweckentsprechend angeordneter Versuchsreihen die Richtigkeit des Princips für den Einzelfall, d. h. für jede einzelne Bacterienart erwiesen ist.

Art der Cultur	Art des Serums, das Serum ist gewonnen von Meerschweinchen, welche vorbehandelt waren mit:	Ergebniss
Koch'sche Cholera-vibrionen	Koch'sche Cholera-vibrionen	+ <sup>1)</sup>
"	Phosphorescirende Wasservibrionen	- <sup>2)</sup>
"	Nicht phosphorescirende Wasservibrionen	-
"	Typhusbacillen	-
"	Pyocyaneusbacillen	-
Phosphorescirende Wasservibrionen	Phosphorescirende Wasservibrionen	+
"	Nicht phosphorescirende Wasservibrionen	-
"	Koch'sche Cholera-vibrionen	-
"	Typhusbacillen	-
"	Pyocyaneusbacillen	-
Nicht phosphorescirende Wasservibrionen	Nicht phosphorescirende Wasservibrionen	+
"	Phosphorescirende Wasservibrionen	-
"	Koch'sche Cholera-vibrionen	-
Typhusbacillen	Typhusbacillen	+
"	Pyocyaneusbacillen	-
"	Koch'sche Cholera-vibrionen	-
"	Phosphorescirende Wasservibrionen	-
Pyocyaneusbacillen	Pyocyaneusbacillen	+
"	Typhusbacillen	-
"	Koch'sche Cholera-vibrionen	-
"	Phosphorescirende Wasservibrionen	-
Bacterium coli commune	Typhusbacillen	-
"	Pyocyaneusbacillen	-

Versuche, welche ich gemacht habe, die oben beschriebene Methode auch bei anderen billigeren Thierarten oder ohne Verwendung von Thieren zur Anwendung zu bringen, haben Resultate ergeben, die zwar zur weiteren Verfolgung der Aufgabe auffordern; die Versuchsanordnung ist aber noch nicht genügend ausgebildet, um eine praktische Verwendung schon jetzt als angezeigt erscheinen zu lassen. Auf die Frage über die Lebenserhaltung resp. Heilung der Versuchsthiere durch das specifische oder durch ein fremdes hochimmunes Blutserum werde ich an anderer Stelle im Zusammenhang mit den anderen oben berichteten Punkten eingehen.

Aus den oben mitgetheilten Versuchen glaube ich in Bestätigung der eingangs citirten Pfeiffer'schen Behauptung folgende Schlüsse ziehen zu dürfen:

1. Durch die zweckentsprechende Vorbehandlung von Thieren mit bestimmten Bacterienarten werden in dem Blute derselben Substanzen gebildet, welche eine specifische Wirkung gegen die zur Vorbehandlung benutzten Bacterienarten zeigen. Es ist bis jetzt noch nicht gelungen, eine fremde Bacterienart zu finden, welche in derselben Weise wie die zur Vorbehandlung benutzte Bacterienart durch das Blutserum von Thieren beeinflusst wurde, die gegen eine bestimmte Bacterienart immunisirt worden waren.

2. Mit Hülfe dieses specifisch wirkenden Blutserums gelingt es, eine sichere Unterscheidung von Bacterienarten zu ermöglichen, bei denen sich die bislang benutzten Differenzierungsmittel unter Umständen als unsicher oder unzureichend erwiesen haben.

3. Da die zahlreichen bis jetzt geprüften, von sicheren Fällen asiatischer Cholera stammenden Vibrionenculturen, einerlei welcher Herkunft, d. h. von welcher Epidemie sie waren, alle in der glei-

<sup>1)</sup> Die Bacterien sind zerstört oder in Granula verwandelt, während sie beim Controllthier unbeeinflusst erscheinen.

<sup>2)</sup> Die Bacterien gedeihen unbeeinflusst durch das Serum weiter, wie beim Controllthier.

chen Weise reagierten und bei jedem angestellten Versuch bei der Vorbehandlung von Thieren das Blutserum derselben so veränderten, dass es specifisch nur gegen echte Cholera-vibrionen wirkte, so erscheint es gerechtfertigt, die Koch'schen Cholera-vibrionen als eine in dieser Richtung bestimmt charakterisirte Art anzusehen. Nach diesen Gesichtspunkten beurtheilt, sind die bislang untersuchten phosphorescirenden Wasservibrionen als einer anderen Art als derjenigen der Koch'schen Cholera-vibrionen angehörig anzusehen. Andernfalls müsste man annehmen, dass die phosphorescirenden Vibrionen in den Entwicklungskreis der Choleraerreger hineingehörten und ein anderes Stadium derselben repräsentirten als der Koch'sche Vibrio. Auf diese Frage werde ich weiter unten eingehen.

4. Ausser diesen beiden Vibrionenarten giebt es mindestens noch eine dritte Art von choleraähnlichen Vibrionen. Mit Hülfe der oben beschriebenen Methode wird es wahrscheinlich gelingen, eine weitere Arteintheilung dieser dritten Gruppe nicht phosphorescirender Wasservibrionen zu ermöglichen.

Bei späterer Gelegenheit werde ich an der Hand von Beispielen darlegen, dass man aus Cholerafällen Vibrionen gewinnen kann, welche nicht in allen Punkten das typische Verhalten der Koch'schen Cholera-vibrionen zeigten oder zur Zeit zeigen und welche nach ihrem Verhalten zur Pfeiffer'schen specifischen Cholera-reaktion der Art der Koch'schen Cholera-vibrionen zuzurechnen sind.

Es lag in meiner Absicht, heute die Ergebnisse der in Frage stehenden Untersuchungen nur im allgemeinen zu besprechen, so weit dieselben für die Beurtheilung des Werthes der Pfeiffer'schen Differenzirungsmethode in Betracht kommen. Ueber die Befunde bei einzelnen Culturen, die mich wegen ihrer Herkunft besonders interessirten, wollte ich später im Zusammenhang berichten.

Es erscheint jedoch erforderlich, dass ich die Versuche kurz mittheile, welche ich an zwei Culturen angestellt habe, die kürzlich infolge von Publicationen, die über dieselben erfolgt sind, ein allgemeines Interesse erregt haben.

Rumpel hat, wie er kürzlich im ärztlichen Verein zu Hamburg mitgetheilt und in der Berliner klinischen Wochenschrift 1895, No. 4, veröffentlicht hat, zwei echte Cholera-culturen mittels wiederholter Passage durch den Taubenkörper und durch Züchtung auf verschiedenen Nährböden zum Phosphoresciren gebracht. Das ist nach den eben mitgetheilten Versuchsergebnissen natürlich nicht ohne weiteres erklärlich. Denn alle von mir geprüften phosphorescirenden Vibrionenculturen, einerlei ob aus menschlichen Dejectionen, aus der Elbe, der Spree oder der Unstrut gewonnen, reagierten derartig specifisch verschieden von sämmtlichen geprüften, nachweislich echten Cholera-culturen, dass der Glaube an die Identität dieser zwei Vibrionenarten auch dem skeptischsten Beobachter schwinden musste. Die Frage, ob die Culturen Oergel und Elvers auch wirklich echte Cholera-culturen seien, wird wohl jedem nahe liegen.

Im September, kurz nach dem tragischen Ableben unseres Collegen Dr. Oergel, hatte Herr Dr. Rumpel die Güte, mir Culturen von diesem Fall zu übersenden. Diese Culturen konnten nach ihren morphologischen und culturellen Eigenschaften in jeder Beziehung als typische Cholera-vibrionen aufgefasst werden. Sie verhielten sich gegenüber der Pfeiffer'schen specifischen Cholera-reaktion bei jedem Versuch durchaus positiv für Cholera.

Auch heute noch löst das Cholera-serum diese Vibrionen prompt auf, während das Serum von phosphorescirenden Culturen sie nach wie vor unbeeinflusst lässt. Es steht demnach ausser Zweifel, dass die in Frage stehende Cultur als eine echte Cholera-cultur anzusehen ist.

Kürzlich war Herr Dr. Rumpel so gütig, mir eine seiner phosphorescirenden Culturen vom Fall Oergel zu überlassen. Diese Cultur, die nach Angabe von Dr. Rumpel aus der erstgenannten Cultur entstanden ist, wächst atypisch, sie reagiert durchaus negativ gegen Cholera-serum und positiv gegen phosphorescirendes Serum.

Ein solcher Befund würde sich ohne Zwang wohl nur so erklären lassen, dass man annähme, dass der Cholera-vibrio in seinem Entwicklungslauf Veränderungen eingehe, von denen uns bislang nichts bekannt war. In einem Stadium, müsste man schliessen, phosphorescirt derselbe, und in diesem Stadium löst er Cholera-epidemien nicht aus. Letzteres muss man schon annehmen, nachdem man die Phosphorescenz zweifellos echter Cholera-culturen bislang überall vermisst hat. In diesem Stadium, wo der Cholera-vibrio phosphorescirt, müsste man weiter schliessen, reagiert er negativ auf Cholera-serum und positiv auf phosphorescirendes Serum. In einem anderen Stadium, könnte man dann denken, hat der Cholera-vibrio die Eigenschaften, welche erforderlich sind, eine Epidemie auszulösen. In diesem Stadium reagiert er positiv auf Cholera-serum, negativ auf phosphorescirendes Serum und dann phosphorescirt er nicht

Die Richtigkeit einer derartigen Hypothese würde, dessen müssen wir uns bewusst sein, eine grosse Modification unserer heutigen Anschauungen über die Biologie der Baeterien zur Folge haben müssen.

Auf Grund zweier Versuche würde sich, wie ich glaube, Niemand verstehen, die Richtigkeit einer derartigen Anschauung, für welche sonst bislang keinerlei Anhaltspunkte gegeben sind, anzuerkennen. Bis nicht durch zahlreiche Nachuntersuchungen, welche zweifellos nach der Anregung, die Rumpel gegeben hat, vorgenommen werden, eine Gesetzmässigkeit in diesen Veränderungen nachgewiesen wird, so lange nicht an genügend zahlreichen Beispielen nachgewiesen ist, dass eine bestimmte Vibrionenart sich gegen die Pfeiffer'sche Reaction auf Cholera-serum einmal positiv und ein andermal negativ verhält, wird man daran festhalten müssen, dass die Pfeiffer'sche Theorie zu Recht besteht, dass alle echten Cholera-vibrionen auf Cholera-serum bei der oben beschriebenen Versuchsanordnung durch Verwandlung in Granula specifisch reagiren, während alle choleraähnlichen Vibrionen und unter ihnen die phosphorescirenden Culturen, die dadurch unbeeinflusst bleiben, als den Cholera-bacillen nicht zugehörig anzusehen sind.

Ruete und Enoch haben zur Zeit der Hamburger Herbst-epidemie 1893 aus einem Stuhl einen Vibrio isolirt, welchen sie wegen seiner culturellen und morphologischen Eigenschaften für den Vibrio Finkler-Prior hielten. Nachdem Herr Dr. Enoch die Güte hatte, mir eine Cultur davon zu überlassen, habe ich in Gegenwart von Herrn Dr. Ruete das Verhalten dieser Cultur gegen die Pfeiffer'sche specifische Cholera-reaktion geprüft. Herr Dr. Ruete wird selbst Gelegenheit nehmen, sich über die dabei erzielten Ergebnisse zu äussern.