

VERHANDLUNGEN
DER
PHYSIK.-MED. GESELLSCHAFT
ZU
WÜRZBURG.

HERAUSGEGEBEN
VON DER
REDACTIONS-COMMISSION DER GESELLSCHAFT:

PROF. DR. O. SCHULTZE.

PROF. DR. W. NIEBERDING.

PROF. DR. FRIEDR. SCHENCK.

NEUE FOLGE. XXXII. BAND. 1898.
MIT 11 TEXT-ABBILDUNGEN, 2 TAFELN UND VIELEN TABELLEN.



17276



Stahel'sche Verlags-Anstalt in Würzburg
Königl. Hof- und Universitäts-Verlag
1899.

Alle Rechte vorbehalten.

Preis pro Band (Jahrgang) Mk. 14.—.

Im Abonnement in abgeschlossenen Heften zu beziehen.

Die einzelnen Beiträge erscheinen auch in Sonderdrucken.

482

Inhalt des XXXII. Bandes.

(6 Hefte)

Borst, Max, Berichte über Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Würzburg. 2. Folge. (Heft 2)	11
Kasel, Christian, Beiträge zur Lehre der Gruber-Widal'schen Serodiagnose des Unterleibstypus. Mit 4 Curven-Abbildungen. (Heft 6)	203
Roeder, Julius, Medicinische Statistik der Stadt Würzburg für die Jahre 1894, 1895, 1896 und 1897. (Heft 4)	129
Schirman, Daria, Über die Rückbildung der Dickdarmzotten des Meerschweinchens. Mit 1 Tafel. (Heft 1)	1
Schultze, Oskar, Über den Einfluss des Luftmangels auf die erste Entwicklung des Eies. Mit 4 Text-Abbildungen. (Heft 5)	191
Sobotta, Johannes, Die morphologische Bedeutung der Kupffer'schen Blase. Ein Beitrag zur Gastrulation der Teleostier. Mit 1 lith. Tafel und 3 Text-Abbildungen. (Heft 3)	111

Über die Rückbildung der Dickdarmzotten des Meerschweinchens.

Von

DR. DARIA SCHIRMAN.

Aus dem anatomischen Institut in Zürich.

(Mit 1 Tafel).

Die Innenfläche der Darmschleimhaut der Säugetiere ist bekanntlich mit blatt- oder kegelförmigen Zotten bedeckt, die sich in der Regel nur im Bereiche des Dünndarmes finden, im Dickdarm aber fehlen¹⁾. Dieses Verhalten findet sich indessen keineswegs zu allen Zeiten, es giebt vielmehr Epochen, in denen im Dickdarm sowohl wie im Magen Zotten bestehen. Beim

¹⁾ Dass diese Regel nicht ohne Ausnahmen ist, geht aus den Angaben *Cuvier's* (*Leçons d'anatomie comparée* t. IV, 2^e partie p. 234) hervor, nach welchen bei *Lutra* Zotten bis zum Rectum gefunden werden. Die Bemerkung *Krause's*, dass beim Kaninchen im oberen Viertel des Colon grössere Zotten vorhanden seien, (*Allgemeine und mikroskopische Anatomie* 1876. p. 217), scheint auf einer irrthümlichen Auffassung zu beruhen; es handelt sich hier um ganze Stücke der Schleimhaut, die durch die gut ausgebildeten Lymphknötchen (Follikel) der Art aus ihrer ursprünglichen Lage gebracht sind, dass sie wie ein Strauss geformt nur mit dünnem Stiele mit der übrigen Schleimhaut zusammenhängen; dabei überragen diese Bouquets die Kuppen der Knötchen um ein Bedeutendes und machen beim ersten Anblick in der That den Eindruck von Zotten, die an ihrer Spitze kolbig verbreitert sind; dass es keine wahren Zotten sind, geht schon aus der (auch von *Krause* erwähnten) Thatsache hervor, dass ihre Oberfläche *Lieberkühn'sche* Drüsen enthält. Dass bei Vögeln Zotten im Dickdarm vorkommen können, ersehen wir aus den Mittheilungen *Cloetta's* (*Beiträge zur mikroskop. Anatomie des Vogeldarms*, [*Archiv für mikroskopische Anatomie*, Bd. 41. 1893]).

Andererseits giebt es auch Säugetiere, deren Darmschleimhaut überhaupt der Zotten entbehrt. Zotten fehlen nach *Carus* und *Otto* (*Tab. anat. comp. illustr. pars. IV. p. 20. pl. 8 fig. 18*) beim Elephanten und nach *Rapp* (*Anatom. Untersuchungen über die Edentaten* p. 63) mehr oder weniger völlig bei *Myrmecophaga*, *Dasybus* und bei *Ornithorhynchus*.

Schweine - Embryo sind, wie die Untersuchungen von *Brand*¹⁾ ergeben haben, die Dickdarmzotten anfangs völlig denen des Dünndarmes gleich, erst später erscheinen sie regelmässiger und zeigen keine so bedeutende Differenzen in der Höhe und der Dicke; ebenso verhält es sich auch bei menschlichen Embryonen, deren Dickdarm und Rectum zwischen dem 4. und 6. Foetalmonat mit gleichmässig geformten Zotten besetzt ist. Diese Dickdarmzotten verschwinden (beim Menschen bis zum 6. Foetalmonat) wieder und zwar in der Weise, dass sie in die Bildung der Darmdrüsen mitaufgehen. *Kölliker*²⁾ bringt diese Zotten mit der Entwicklung der Drüsen in direkten Zusammenhang: „Im weiteren Verlaufe vereinen sich jedoch allmählig die Basaltheile dieser Zotten der Faserhaut durch niedrige Fältchen, so dass kleine Grübchen entstehen, von denen jedes eine hohle Ausbuchtung des Epithels oder ein Drüsen - Ende aufnimmt. Später erheben sich diese Verbindungsfältchen oder Leistchen immer mehr und erreichen die halbe Höhe der Zotten, so dass nun die Oberfläche der Faserhaut wie eine Bienenwabe aussieht, von deren Zellenrändern fadenförmige Fortsätze ausgehen würden. Zuletzt endlich gelangen die Verbindungsfalten bis zur Spitze der Zotten und dann nimmt, mit dem Verschwinden der letzteren, die gesamte Schleimhautoberfläche das Aussehen einer Bienenwabe an, in deren Fächern die nunmehr vollständig angelegten Drüsen stecken.“

Dieser Darstellung hat sich *Patzelt*³⁾, der seine Untersuchungen an Embryonen von Schweinen und Katzen anstellte, angeschlossen und sie ist auch in die neueren Lehrbücher der Entwicklungsgeschichte übergegangen⁴⁾.

1) *Brand*, Beiträge zur Entwicklung der Magen- und Darmwand (Verhandl. der phys. med. Gesellschaft N. F. XI. Bd.) 1877.

2) *Kölliker*. Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere. 2. Aufl. 1879.

3) *Patzelt*. (Über die Entwicklung der Dickdarmschleimhaut. Sitz.-Ber. d. k. Akad. d. Wissensch. 1882. p. 169).

4) Vergl. z. B. *Schultze* (Grundriss der Entwicklungs-Geschichte des Menschen und der Säugetiere. 1897. p. 370).

Minot (Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Deutsche Ausgabe mit Zusätzen des Verfassers von *Kästner*. 1894. pag. 786) spricht nur von einem Verlorengehen der Zotten, verweist aber auf *Kölliker*, dessen Anschauungen er demnach vermutlich teilt.

Aus allen bisherigen Untersuchungen ergibt sich somit, dass die vergänglichen Zotten des Dickdarmes (und des Magens) nicht direkt zurückgebildet werden, sondern nur dadurch verschwinden, dass sie mit Nachbarzotten verwachsen; sie sind also im strengen Sinne des Wortes genommen keine vergänglichen Gebilde, sie werden nicht eigentlich zurückgebildet, sondern nur umgebildet.

Ganz anders verhält es sich mit den Zotten des Meerschweinchendickdarms. Ich habe dieselben im Auftrage des Herrn Professor *Stöhr*, den ich um ein Thema gebeten hatte, untersucht und gebe nächstehend, was ich Eigentümliches und von dem bisher Bekannten Abweichendes im Bau und der Rückbildung dieser Gebilde gefunden habe. Zur Verfügung standen mir einestheils die Serien, die Herr Professor *Stöhr* zu seinen Untersuchungen über die Entwicklung der Lymphknötchen des Darmes gedient hatten, andernteils Präparate, die ich nach den gleichen, unten näher angegebenen Methoden angefertigt habe;

Kollmann giebt dagegen in seinem soeben erschienenen Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen (p. 346) eine andere Schilderung: „Die Drüsen entstehen zwischen den Zotten dadurch, dass das Epithel kurze Hohlspalten in die Tiefe der Mucosa treibt.“

Prenant. (Éléments d'embryologie de l'homme et des vertébrés. II. Buch. 1896) giebt beide Darstellungen wieder (p. 265).

Ich würde mich zu weit von der mir gestellten Aufgabe entfernen, wollte ich durch eigene Untersuchungen zur Lösung der hier bestehenden Widersprüche beitragen, aber soviel kann man schon auf Grund des bis jetzt Bekannten sagen, dass diese Lösung keine sonderlichen Schwierigkeiten zu machen verspricht. Die Ursache der Differenzen scheint darin zu liegen, dass Einzelbeobachtungen verallgemeinert worden sind. Es ist wohl kein Zweifel, dass die *Brunner'schen* Drüsen — und auf diese beruft sich *Kollmann* — in der angegebenen Weise entstehen; auch *Bonnet* (Grundriss der Entwicklungsgeschichte der Haussäugetiere 1891. p. 131) sagt, dass diese Drüsen sich durch Sprossenbildung verästeln, aber es ist sehr zweifelhaft, ob die *Lieberkühn'schen* Drüsen sich auf die gleiche Weise entwickeln. Was wir gelegentlich unserer Untersuchungen gesehen haben, stellt uns ganz auf die Seite derjenigen, die mit *Kölliker* und *Brand* die Drüsen durch Bildung und Verwachsung von Falten entstehen lassen (siehe *Prenant* l. c. p. 266). Aus all dem scheint hervorzugehen, dass die *Lieberkühn'schen* Drüsen einen von den übrigen Darmdrüsen — auch von denen des Magens (*Toldt*, Wiener Sitz.-Ber. Bd. 82. Abth. III. J. 1880) — verschiedenen Entwicklungsmodus aufweisen und dieses Verhalten erscheint um so bemerkenswerter, als damit die Drüsennatur der *Lieberkühn'schen* Krypten in Frage gestellt wird, für die neuerdings wieder *Oppel* (Kap. „Verdauungsapparat“ in *Merkel-Bonnet's* Ergebnissen der Anatomie und Entwicklungsgeschichte Bd. VI. 1896) in die Schranken tritt.

auch hier habe ich nur Serien benutzt, um etwaige durch Rand- oder Schrägschnitte entstandene Irrtümer ausschliessen zu können.

Die Grösse der jüngsten, mir zur Bearbeitung überlassenen Meerschweinchenembryonen betrug, von der Schnauzenspitze bis zur Schwanzwurzel gemessen, 10 und 11 cm. In diesem Stadium befinden sich im Dickdarm langgestreckte Zotten, die durch die Einfachheit ihres Aufbaues sich sofort bemerkbar machen. Sie bestehen nämlich fast in ihrer ganzen Länge nur aus Epithelzellen, eine bindegewebige Achse ist nur im Untersten, der Zottenbasis zunächst gelegenen Teil vorhanden und nimmt nur etwa den fünften Teil der ganzen Zottenlänge ein. Die Darmepithelzellen sind überhaupt in diesem embryonalen Stadium ganz hell und durchsichtig; irgend eine protoplasmatische Struktur ist an ihnen kaum zu erkennen. Solche Zellen bauen die ganze lange Zotte auf. Ich habe in Fig. 1 eine Abbildung gegeben von einer Zotte die sehr glücklich, in ihrer ganzen Länge, vom Schnitte halbiert ist. Die überaus scharfe Begrenzung der Epithelzellen ermöglicht ein genaues Nachzeichnen; ich konnte vermittelst des neuen *Abbé*'schen Zeichenapparates jede Zellgrenze, Strich für Strich nachfahren und war so in der Lage, eine ganz naturgetreue Abbildung liefern zu können. Wie man sieht sind die der bindegewebigen Achse aufsitzenden Epithelzellen kurze Cylinder, deren rundlicher Kern nahe der Zellenbasis gelegen ist. In der nächstoberen Strecke nehmen die Cylinder an Höhe zu, der Kern steht nicht mehr an der Basis der Zelle, sondern ist über die Mitte hinaus gegen die Oberfläche gerückt¹⁾. Noch auffälliger ist dieses Verhalten bei den Epithelzellen des letzten und längsten Zottenabschnittes. Dieser ganze Zottenteil besteht aus — auf dem Längsschnitt zwei Reihen von — kubischen Zellen, die sich mit ihren Basen direkt berühren; alle²⁾ Zellen zeigen ihren Kern dicht an die freie Oberfläche gerückt, zuweilen bedingt der Kern sogar einen etwas über das Niveau der Zellenoberfläche hinausragenden Höcker. Diese seltsame Lagerung des Kernes habe ich an allen epithelialen Dickdarmzotten des Meerschweinchens wieder-

1) Die matten Flecke, die ich ausser den Kernen noch in diese Zellen eingezeichnet habe, sind Kerne von Nachbarzellen, die durchschimmern.

2) Eine Ausnahme scheint der Kern der 7. Zelle rechts (von oben gezählt) zu machen; es könnte aber auch eine Täuschung vorliegen in der Art, dass diese Zelle nicht längs, sondern halb von der Fläche durchschnitten ist; dafür spricht auch, dass darüber, bei X, ein paar Zellen schräg getroffen sind.

gefunden. Es liegt nahe, die Stellung des Kernes mit den veränderten Ernährungsverhältnissen dieser Zellen in Zusammenhang zu bringen. Dass solche bestehen müssen, geht aus der Betrachtung der Figur ohne Weiteres hervor, die Zellen sind weit entfernt vom Bindegewebe und den in diesem befindlichen Blutgefäßen. Die Nahrungszufuhr von dieser Seite wird wohl kaum in Betracht kommen, aber es fragt sich, ob die Darmhöhle von Embryonen etwas birgt, was für die Ernährung wesentlich ist; wenn dem so wäre, so könnte man in dieser Stellung der Kerne einen weiteren Beleg für die schon bekannte Thatsache erblicken, dass die Kerne häufig an dem Orte gelagert sind, an dem vorzugsweise die Stoffaufnahme vor sich gehen muss¹⁾. Andererseits könnte aber auch diese Stellung des Kernes mit dem bald erfolgenden Absterben dieser Zellen in Zusammenhang gebracht werden.

Zum Vergleich mit dieser Dickdarmzotte gebe ich in Fig. 2 eine Abbildung einer längshalbierten Dünndarmzotte eines 10 cm langen Meerschweinchenembryo; dieselbe ist in ihrer ganzen Länge mit einer bindegewebigen, von Blutgefäßen durchzogenen Achse versehen, keiner der Kerne der cylindrischen Epithelzellen liegt an der Zellenoberfläche.

Eine weitere Eigentümlichkeit der Dickdarmzotten dieses Stadium sind *Anastomosen*, von wenigen (auf dem Durchschnitt 3—4) Zellen gebildete Brücken, die nahe dem Zottenende von der Seitenfläche einer Zotte zur gegenüberliegenden Fläche einer Nachbarzotte sich erstrecken (Fig. 3). Wie solche Verbindungen zu Stande gekommen sind, darüber lässt sich vorläufig kein sicherer Aufschluss geben, da wir nicht im Besitze jüngerer Meerschweinchenembryonen sind. Es wäre denkbar, dass diese Zotten aus einer gemeinschaftlichen, das Lumen des Dickdarms fast oder ganz ausfüllenden Masse hervorgegangen sind, der Art, dass Spalten in den epithelialen Massen auftraten, die mit Nachbarspalten zusammenfließend, die Einzelzotten gewissermassen herausmodellierten. Die Anastomosen würden dann als Reste dieser ursprünglich gemeinschaftlichen Epithelmasse zu betrachten sein. Soviel ist sicher, dass in den Anastomosen keine Verwechslungen mit einfachen Aneinanderlagerungen mit unterlaufen sind; feine Durchschnitte liefern in dieser Beziehung oft sehr täuschende

¹⁾ O. Hertwig. Die Zelle und die Gewebe. Jena 1895 pag. 262.

Bilder. Wir haben gerade das gezeichnete Object in der Serie verfolgt, eine paar vorhergehende, ein paar folgende Schnitte zeigen keine Spur mehr, auch fehlt jeglicher Anhaltspunkt, der auf einen schrägen Schnitt durch eine Nachbarzotte oder eine Faltung hätte hindeuten können; da die Schnitte aufgeklebt waren, ist auch die Möglichkeit, dass etwas weggefallen wäre, ausgeschlossen.

In diesem Stadium endlich sind die Anfänge der Drüsenbildung zu konstatieren: kleine, bindegewebige Leisten, die von Cylinderepithel überzogen sind und eine Höhe von höchstens 0,05 mm besitzen. Die Zotten selbst haben eine Länge von 0,4—0,6 mm, ihre Dicke beträgt 0,25 mm, ihre Breite schwankt zwischen 0,05 und 0,07 mm.

Bald nehmen nun die Zotten an Höhe ab und werden gleichzeitig schlanker. So sind sie bei einem 12,5 cm langen Meer-schweinchenembryo 0,3—0,38 mm hoch und nur 0,15—0,2 mm dick; dagegen macht sich eine bedeutende Verbreiterung des basalen Zottenabschnittes bemerkbar, wie ein Vergleich der Fig. 1 mit Fig. 4 ergibt. Die Leisten sind beträchtlich höher geworden und sind an vielen Stellen schon so weit ausgebildet, dass ihre Höhe (0,09—0,11 mm) fast gleich demjenigen Teil der Dickdarmzotte ist, der nicht vergeht. Die erste Aufgabe, die Bildung der ersten Drüsen-schläuche sehen wir mithin hier ihrer Vollendung nahe, der zweite Prozess, die durch Teilung erzielte Vermehrung der Drüsen, hat hingegen in diesem Stadium noch nicht begonnen. Überall treffen wir noch auf einfache, ungegabelte Schläuche. Unser besonderes Interesse fesselt die beginnende Rückbildung der Zotten. Eine bei den 10 cm langen Embryonen kaum angedeutete Einschnürung der Zotte, an der Grenze zwischen kubischen und cylindrischen Epithelzellen ist jetzt deutlich ausgesprochen (Fig. 4). Der untere, bleibende Teil der Zotte, der später in die Bildung der Drüsen aufgeht, setzt sich in scharfer Begrenzung gegen den oberen Teil ab, nicht nur durch die Form der Epithelzellen, die im unteren, bleibenden Stück cylindrisch, im oberen Abschnitt aber kubisch sind, sondern auch durch die Beziehung der Epithelzellen zum Bindegewebe der Zotte; während die cylindrischen Zellen das Bindegewebe berühren, sind die kubischen davon ausgeschlossen. Das ganze Stück von der eingeschnürten Stelle bis zur Spitze fällt der Zerstörung anheim. Der Rückbildungsprozess beginnt an der vom Bindegewebe ent-

ferntesten Stelle, an der Zottenspitze. Präparate die nach *Hermann's* Angaben gefärbt sind, lassen schon bei Anwendung schwacher Vergrösserungen die fraglichen Stellen leicht auffinden, sie sind durch eine Masse dunkler Punkte und Flecken gekennzeichnet; (Fig. 5 b und c) an anderen Zotten sind die früher so scharfen Zellgrenzen verwaschen, undeutlich, die Färbung der Kerne ist nicht mehr distinkt (a), andere Zotten sind schon um ein Wesentliches kürzer geworden (d). Starke Vergrösserung (Fig. 6) zeigt den Zusammenhang der Zellen stark gelockert, relativ breite Spalten, die sich bis zur freien Epitheloberfläche erstrecken (a), sind aufgetreten, das früher gleichmässig durchsichtige Aussehen der Zellen ist verschwunden, feine Netze sind in den einen, dunkle Ballen in den andern Zellen erschienen; die grössten Klumpen finden sich an den obersten, in der Rückbildung am weitesten vorgeschrittenen Zellen. Daneben finden sich verschieden grosse, runde Vacuolen (b), die zum Teil intensiv gefärbte Kügelchen (c) enthalten; ob diese vom Kern herrühren, scheint mir zweifelhaft, da entfernt von solchen Stellen noch ein, zwar deformierter, geschrumpfter, aber doch noch als Ganzes erhaltener, Kern in derselben Zelle vorhanden ist. In anderen Fällen ist auch der Kern zerfallen und zeigt statt eines Kerngerüstes jene stark gefärbten, dunklen Brocken, die wir schon lange als Zeichen zerfallender Kerne kennen. Immer sind es die von der Einschnürungsstelle entferntesten Partien, die jene soeben beschriebenen Veränderungen zeigen, die Zellen der Einschnürungsstelle selbst sind diejenigen, welche am längsten erhalten bleiben; der Gedanke, dass ein Abschnüren und ein Abfallen der Zotten stattfindet, hat also keinerlei Grundlage.

Der ganze Rückbildungsprozess scheint sehr rasch zu verlaufen, denn wir haben bei einem 16 cm langen Meerschweinchenembryo kaum eine Spur der früher so ansehnlichen Zottenbildungen gefunden, ganz selten sieht man eine kleine Erhebung, welche an den unteren Abschnitt der früheren Zotten erinnert. Dagegen habe ich bei einem 12,5 cm langen Meerschweinchen kurze Zotten gesehen, die als letzte Reste der rein epithelialen Abschnitte betrachtet werden können.

Der Dickdarm des 16 cm langen Embryo besass schon gut ausgebildete Drüsen, an denen die Vermehrungsprozesse, wie sie von *Patzelt* (l. c. pag. 170) ausführlich beschrieben worden sind, gut zu constatieren waren; da zeigten sich die kleinen Falten,

die vom Grunde der ursprünglich einfachen Drüsen heraufwachsend schliesslich zu einer Trennung der Drüse in zwei Teile führen. Die Neubildung der Epithelzellen findet ausschliesslich in den tieferen Abschnitten der Drüsen statt, nur hier sind Mitosen zu beobachten.

Fasse ich also das Resultat meiner am Meerschweinchen-Dickdarm angestellten Beobachtungen zusammen, so ergibt sich Folgendes:

Die embryonalen Zotten des Dickdarms bestehen beim Meerschweinchen zu vier Fünfteln ihrer Länge einzig aus Epithelzellen, nur das basale Fünftel der Zotte enthält einen axialen, Blutgefässe führenden Bindegewebestrang. Nur dieses basale Fünftel bleibt erhalten und geht in der Bildung der *Lieberkühn'schen* Drüsen auf, der grössere Rest wird zurückgebildet, er zerfällt. In dieser Beziehung unterscheiden sich die embryonalen Dickdarmzotten des Meerschweinchens wesentlich von den gleichen Organen anderer Säugetiere, bei denen keine wirkliche Rückbildung, kein Zerfall stattfindet; die ganze Zotte wird vielmehr hier zum Aufbau der Darmdrüsen verwendet.

Methoden.

Die Darmstücke wurden teils in 3⁰/₁₀iger Salpetersäure (32 Stunden), teils in *Flemming's* Chromosmiumessigsäure (4 Stunden), teils in *Zenker'scher* Flüssigkeit (32 Stunden) fixiert und in allmählich verstärktem Alkohol gehärtet. Die in Paraffin eingeschmolzenen Objekte wurden mit einem *Miche'schen* Mikrotom in fortlaufender Serie in Schnitte von 7,5–10 μ Dicke zerlegt und aufgeklebt. Die Färbung wurde mit *Hansen's* Haematoxylin (1–3 Minuten) und mit dünnem Eosin (1–2 Minuten) vollzogen. Zur Sichtbarmachung der Zerfallprodukte eignet sich am Besten das von *Hermann*¹⁾ angegebene Verfahren, das auch an Stücken, die in *Flemming's* Gemisch fixiert waren, mit gutem Erfolge angewendet werden kann.

1) Beiträge zur Histologie des Hodens. Archiv für mikrösk. Anatomie Bd. 34. 1898 pag. 60.

Tafel - Erklärung.

Sämtliche Figuren sind mit dem *Abbé'schen* Zeichenapparat angefertigt.

- Fig. 1.** Schnitt durch eine Dickdarmzotte eines 11,5 cm langen Meerschweinchen-Foetus ¹⁵⁰/₁. Fixation in 3⁰/₁₀iger Salpetersäure.
- Fig. 2.** Schnitt durch eine Dünndarmzotte eines 12,5 cm langen Meerschweinchen-Foetus ¹⁵⁰/₁. Fixation in *Zenker's* Flüssigkeit.
- Fig. 3.** Stück eines Schnittes durch den Dickdarm eines 11,5 cm langen Meerschweinchen-Foetus ¹⁵⁰/₁. Fixation in 3⁰/₁₀iger Salpetersäure.
- Fig. 4.** Stück eines Schnittes durch den Dickdarm eines 12 cm langen Meerschweinchen-Foetus ²²⁰/₁. Fixation in *Zenker's* Flüssigkeit.
- Fig. 5.** Schnitt durch den Dickdarm eines 12,5 cm langen Meerschweinchen-Foetus ¹⁵⁰/₁. Fixation in *Flemming's* Flüssigkeit. In Zotte a sind die Zellgrenzen undeutlich, in den Zotten b, c sieht man die Zerfallprodukte der Zellen als dunkle Punkte, in Zotte d ist der obere Teil der rein epithelialen Zottenpartie verloren gegangen.
- Fig. 6.** Ebendaher ¹¹⁰⁰/₁. Text pag. 7.
-



Fig. 1.

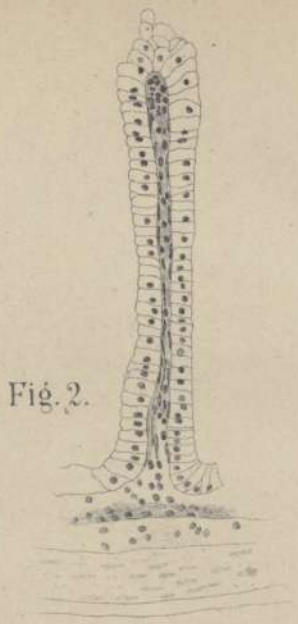


Fig. 2.

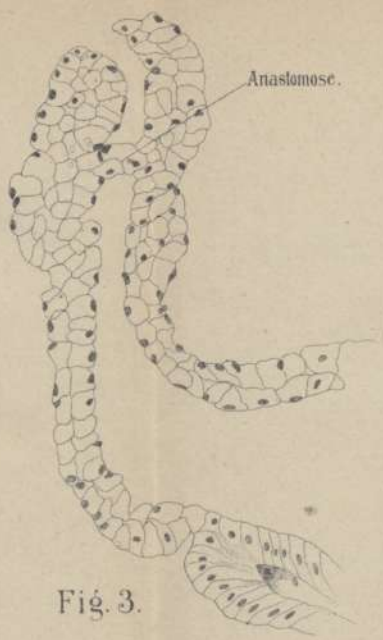


Fig. 3.

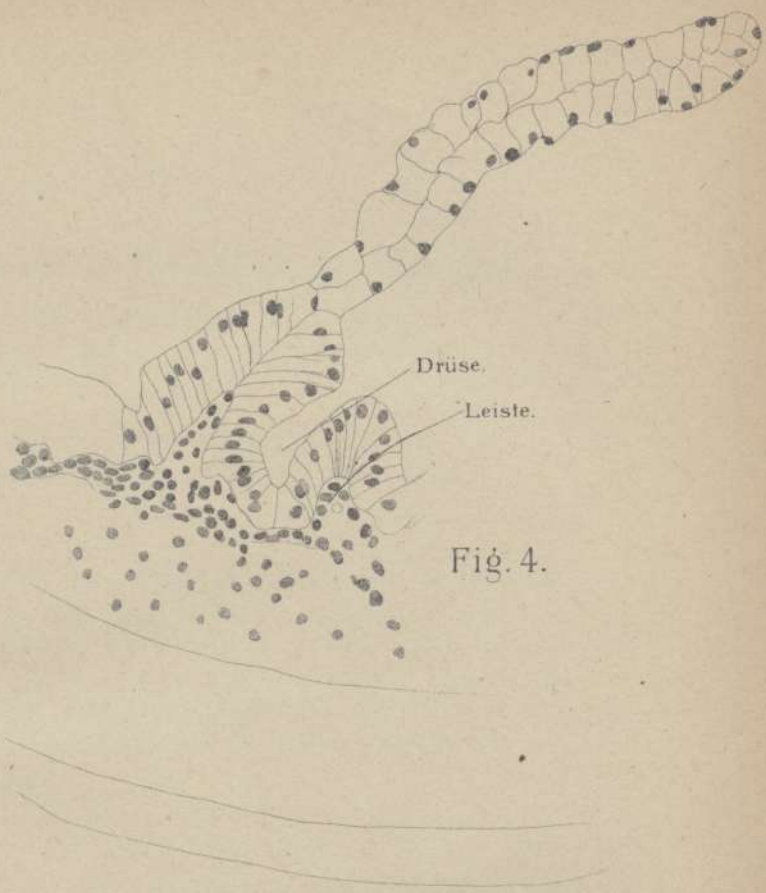


Fig. 4.

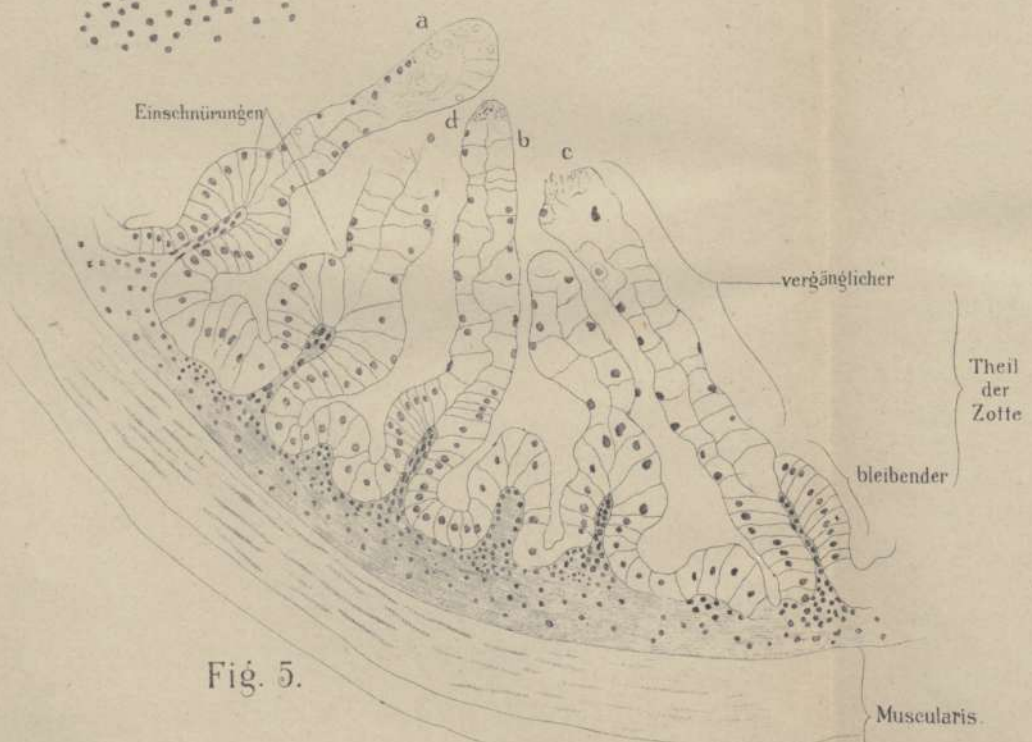


Fig. 5.

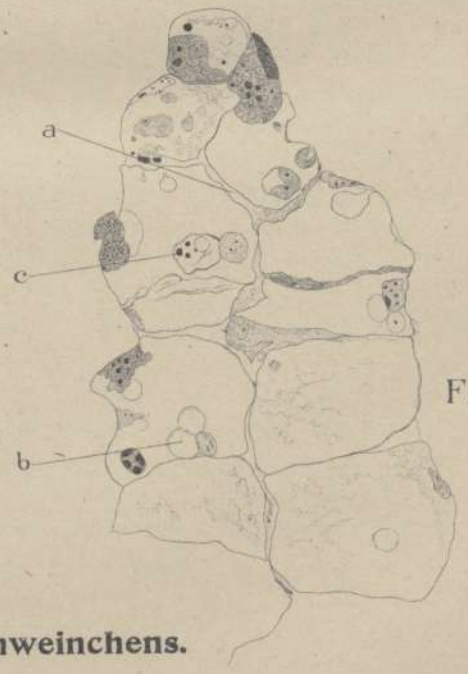


Fig. 6.

Über die Rückbildung der Dickdarmzotten des Meerschweinchens.

Von Daria Schirman.

Berichte

über

Arbeiten aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Würzburg.

2. Folge. (Winter 1897/98 u. Sommer 1898.)

Von

Dr. MAX BORST

Privatdozent und erster Assistent des Instituts.

Hiermit gebe ich die zweite Folge der Berichte über die unter meiner Leitung angefertigten Arbeiten des Würzburger pathologisch-anatomischen Instituts hinaus. Die Mitteilungen betreffen die im Laufe des Winter-Semesters 1897/98 und des Sommer-Semesters 1898 fertig gestellten Arbeiten; am Schlusse ist ein die beiden Berichte (1. u. 2. Folge) umfassendes Inhaltsverzeichnis beigegeben.

Ich möchte an dieser Stelle ausdrücklich betonen, dass in diesen Berichten absichtlich vom üblichen Schema der sogen. „kurzgefassten Referate“ abgewichen ist. Es ist eben oft unmöglich, auf Grund solcher kurzer Referate sich nur ein annäherndes Bild von den jeweils mitgeteilten Fällen zu construiren. Diese Berichte bringen die wichtigsten Ergebnisse der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung der in den einschlägigen Arbeiten behandelten Fälle, und zwar in einer solchen Ausführlichkeit, dass die Berechtigung der Schlussfolgerungen wenigstens einigermaßen erkannt werden kann. Wo es wünschenswert erschien, sind auch ganz kurze literarische Notizen beigegeben, um den Leser rasch über die bestehenden Streitfragen und die Stellung der referirten Arbeiten zu diesen zu informiren. —

I.

Die Vorgänge bei der Entzündung sind schon seit langer Zeit vornehmlich an Experimenten studirt worden, bei denen man irgend welche reizlose Fremdkörper (Cornea, Hollundermark, Glasplättchen etc.) der Bauchhöhle der Versuchstiere einverleibte.

Besonders in neuerer Zeit sind diese Versuche zur Nachkontrolle der älteren von *Leber* und *Senfleben* unternommenen Experimente mehrfach wiederholt worden, und hat sich dabei das Augenmerk hauptsächlich auf zwei Punkte gerichtet: einmal ob überhaupt in sicher abgetötetes Gewebe Zellen einzuwandern vermöchten, und zweitens, welche Zellen sich an den eintretenden entzündlichen Vorgängen beteiligten, bezw. welcher Abstammung die einzelnen in Frage kommenden zelligen Elemente wären. Dabei behielt man auch besonders die Frage im Auge, auf welche Elemente die Neubildung des jungen Bindegewebes zurückzuführen sei. Eine Reihe neuerer Versuche hat die von *Grawitz* aufgestellte Behauptung, dass in tote Fremdkörper überhaupt keine Zellen einzuwandern vermöchten, als unrichtig zurückgewiesen (*Orth-Lange*, *Saxer*, *Lubarsch* u. A.). *Grawitz* hat bekanntlich alle die als Einwanderung gedeuteten Bilder auf eine Wucherung der Zellen des eingeführten, nicht völlig toten, sondern der Erholung fähigen Gewebes (es handelt sich hier vor allem um die Cornea) zurückzuführen versucht. Wenn also in der Zurückweisung der *Grawitz*'schen Opposition Einigkeit herrscht, so ist man andererseits in Bezug auf die Herkunft der Zellen des Granulationsgewebes und die Bedeutung der einzelnen auftretenden Zellformen durchaus noch nicht zu einer allgemein giltigen Entscheidung gekommen. Bemerkenswerter Weise hat sich in diesen Fragen neuerdings mehr und mehr das Bestreben geltend gemacht, der allzu einseitigen Betonung der vasculären Provenienz der im Granulationsgewebe erscheinenden Zellen Opposition zu machen, und wieder eindringlicher auf die Wucherungen der Zellen des fixen Gewebes selbst und ihre Bedeutung für die Zusammensetzung des Granulationsgewebes hinzuweisen. Insbesondere ist es *Marchand* selbst, der durch seine neuesten Publikationen auf eine Zellart aufmerksam gemacht hat, die er als Adventitialzellen der Netzgefäße bezeichnet und mit den *Ranvier*'schen „Clasmatocyten“ bezw. den *Saxer*'schen „primären Wanderzellen“ identificirt, und aus deren üppiger Proliferation er Zellenmassen hervorgehen sah, die alsbald um die eingebrachten Fremdkörper (*Lycopodium*sporen, Stärkekörner) sich ansammelten und durchaus den Typus der sog. „grosskernigen leukocytären Wanderzellen“ aufwiesen. Während man diese letzteren früher als aus den Gefässen ausgewanderte Elemente ansprach, müssen sie demnach fortan grossenteils als Abkömmlinge

von in den Geweben selbst vorhandenen Zellen aufgefasst werden. Aus der fortgesetzten Teilung dieser Adventitialzellen lässt *Marchand* einerseits Elemente vom Typus grosser und kleiner einkerniger Blutleukocyten hervorgehen, auf der anderen Seite lässt er sie zu Bindegewebszellen werden: es würde also diese neuentdeckte Zellart *Marchand's* jenen Gegensatz mehr und mehr wieder verwischen, der darin bestand, dass man leukocy-tären Elementen jegliche Beteiligung an der Bindegewebsneubildung absprach, und die letztere lediglich auf eine Proliferation der echten Bindegewebszellen zurückführte. Von allen Zellen des Granulationsgewebes waren es gerade die grösseren einkernigen Formen, über deren Abstammung eine Einigung bisher nicht erzielt werden konnte. Die Frage nach ihrer Herkunft fällt in gewisser Beziehung zusammen mit jener neuerdings öfter angeschnittenen anderen Frage, welche Art von Zellen wohl jene allbekanntesten, im Verlauf chronischer Entzündungen auftretenden, Herde „kleinzelliger Infiltration“ zusammensetzten. Die Einen halten die einkernigen Elemente dieser kleinzelligen Infiltrate für ausgewanderte Blutleukocyten und leugnen dementsprechend die Beteiligung derselben an der Bindegewebsentwicklung; *Ribbert* fasst die Infiltrate als Analoga von Lymphknötchen auf, sie sollen aus einer Vergrösserung praeexistirender Anlagen oder aus einer Neubildung lymphadenoiden Gewebes hervorgehen; *Marchand* verweist in der beregten Frage auf seine Adventitialzellen; *Borst* hat auf die Möglichkeit hingewiesen, dass sowohl ausgewanderte einkernige Leukocyten als emigrierte Abkömmlinge gewucherter Gefässendothelien an der Zusammensetzung der kleinzelligen Infiltrate teilnehmen könnten.

Schliesslich ist noch bei den in Rede stehenden experimentellen Untersuchungen die Frage mehrfach Gegenstand der Erörterung gewesen, ob ein gegenseitiger Uebergang der verschiedenen Leukocytenformen des Blutes, der mono- und der polynucleären, vorkomme, oder ob hier strenge, unüberschrittene Grenzen beständen; während z. B. *Ribbert* eine solche Umwandlung, für den ausgebildeten Organismus wenigstens, durchaus bestreitet, haben neuere Untersuchungen die, besonders auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Studien zu erhärtende, enge Zusammengehörigkeit der verschiedenen Zellformen des Blutes dargethan.

Die oben in kurzen Umrissen skizzirte Darstellung der in Frage kommenden Verhältnisse zeigt zur Genüge, dass das

fragliche Gebiet zu weiterer Erforschung sich als durchaus geeignet erweist; ich habe daher einen Candidaten, Herrn *Albert Rühle* veranlasst, ein Reihe von Experimenten weiter zu führen, die ich, um zu eigenen Anschauungen in den berührten Fragen zu kommen, bereits begonnen hatte. Ich ging dabei so vor, dass ich kleine, gewöhnliche Fischblasen von ihrer äusseren Hülle befreite, und teils in Formol (5 %ig), teils in Alkohol (96 %ig) durch oft tagelangen Aufenthalt abtötete und zugleich sterilisirte. Die Blasen wurden, nachdem sie durch stundenlanges Verweilen in fliessendem Wasser vom Formol bezw. dem Alkohol befreit waren, mit dem Blute der Carotis des zur Verwendung kommenden Versuchstieres (lauter erwachsene Kaninchen) prall gefüllt und nach vollkommener Abbindung mittelst Seidenfäden in die Bauchhöhle transplantiert; vorher wurden sie kurz in Kochsalzlösung abgespült. Die Fischblasen erschienen zu den Fremdkörperversuchen deshalb besonders geeignet, weil ihre Wandungen nicht nur einer Zerlegung in sehr feine Schnitte fähig waren, sondern auch im histologischen Bild vermöge ihrer ganz charakteristischen Struktur unter allen Umständen erkenntlich blieben; auch erschien es nach gewissen Richtungen hin vorteilhaft, Fremdkörper einzuführen, welche nicht eine Masse kleinerer Hohlräume besaßen (poröses Material), sondern einen einzigen grösseren Hohlraum einschlossen, in welchem man nun, zumal unter der gleichzeitigen Einführung einer resorbirbaren Masse, die ankommenden Zellen genauestens verfolgen und insbesondere sich über ihr zeitlich verschiedenes Auftreten und ihr weiteres Schicksal besonders gut orientieren konnte. Zu gleicher Zeit waren durch das miteingeführte Blut nicht nur die Phänomene der Resorption desselben gut zu studiren, sondern die Schicksale des Blutergusses selbst, die Metamorphosen der in ihm enthaltenen roten und weissen Blutkörperchen, etwaige Gerinnungsvorgänge, u. dgl. mehr, konnten nebenbei in vorzüglicher Weise mitbeobachtet werden.

Auf die einzelnen Versuche und ihre Resultate hier einzugehen, ist wegen der Beschränktheit des Raumes unmöglich. Nur soviel sei gesagt, dass die Fremdkörper 1, 2, 3 bis 8, 10, 12, 14, 16, 18 Tage und 3, 4, 5, 5½, 6, 8 und 10 Wochen lang in der Bauchhöhle der Versuchstiere verweilt hatten, dass die Tiere den Eingriff jedesmal leicht überstanden, und dass sofort nach Tötung der Kaninchen (mittels Aethers) die mit dem Netz, den Gedärmen u. s. w.

verklebten Blasen herausgeschnitten und in Müller-Formol fixirt wurden; nach Härtung in Alkohol wurden die Präparate in Celloidin eingebettet.

Es mag bemerkt werden, dass die wissenschaftliche Ausbeute der Experimente noch nicht in ihrem ganzen Umfang hat durchgeführt werden können, so dass diese Mitteilungen den Charakter des Provisorischen an sich tragen. An geeigneter Stelle werde ich mir erlauben, die definitiven Ergebnisse der Untersuchung eingehend darzulegen.

Die Ergebnisse der ganzen experimentellen Untersuchung lassen sich in folgenden Hauptsätzen zusammenfassen:

1. Es ist als erwiesen zu betrachten, dass in sicher tote Fremdkörper zellige Elemente einzuwandern vermögen.

2. Eine Einwanderung findet aber nicht immer statt; vor allem ist die Intensität der Immigration bedeutenden Schwankungen unterworfen. Bei den mit Formol behandelten Blasen war immer die Einwanderung ausgeblieben oder ganz gering, obwohl die Blasen sehr sorgfältig vor der Benutzung ausgewässert waren. Aber auch die mit Alkohol vorbehandelten Fremdkörper zeigten Verschiedenheiten, insbesondere war in eine Blase, welche 7 Tage in der Bauchhöhle verweilt hatte, nichts eingewandert, und bei einer 10 Wochen alten Blase waren die Zellen offenbar erst nach der Auflösung der Blasenwand ins Blaseninnere vorgedrungen. Wir glauben daher, dass ausser der Vorbehandlung der Fremdkörper für die Einwanderung von Wichtigkeit ist die jeweilige verschiedene Reizung der Gewebe, welche durch die Operation an und für sich bedingt ist. Da wir absichtlich in unseren Versuchen zwar unter Beobachtung strenger Reinlichkeit, aber ohne volle Asepsis arbeiteten, ist eine solche differente Reizung wohl denkbar. Sobald aber die Leukocytenemigration, die auf die Einführung der Fremdkörper in die Bauchhöhle folgt, eine recht bedeutende ist, ist auch die Einwanderung in den Fremdkörper reichlich — wenn anders der Fremdkörper sich zu einer Einwanderung überhaupt geeignet erweist. Werden dagegen durch die Einführung des Fremdkörpers weniger die Erscheinungen der Exsudation und Leukocytenauswanderung hervorgerufen, sondern hauptsächlich die fixen Gewebszellen zur Vermehrung angeregt, dann bildet sich ein zartes Narbengewebe um den Fremdkörper, und Zelleinwanderung

findet nicht statt, oder sie hält sich in bescheidenen Grenzen und sistirt bald. Das haben unsere Versuche unzweideutig klar gelegt: es kommt neben den besonderen Eigenschaften des Fremdkörpers bezw. dessen Vorbehandlung in Hinsicht auf eine stattfindende oder unterbleibende Zelleinwanderung auch sehr wesentlich auf die jeweilige Reizung der Gewebe an.

3. Nach der Einführung der Fremdkörper spielen sich die Vorgänge durchschnittlich so ab, dass zuerst unter starker Hyperämie eine verschieden mächtige Fibrinexsudation und eine, wie gesagt in ihrer Intensität jeweils wechselnde, Auswanderung polynucleärer, meist eosinophiler Zellen aus den Blutgefässen sich entwickelt. Bald darauf (nach 24 Stunden) erscheinen auch mononucleäre Zellen, kleinere und grössere, die wir nur zum geringen Teil als aus den Gefässen ausgewanderte Elemente betrachten können, zum grössten Teil als Abkömmlinge gewucherter Gewebszellen auffassen. In letzterer Beziehung verweisen wir besonders auf die bereits schon am 2. Tag reichlich zu beobachtende Wucherung adventitieller Zellen an den Netzgefässen: sie entsprechen durchaus den neuesten Darstellungen *Marchand's* (dessen „Clasmatocyten“), so dass die Resultate dieses Autors durch unsere Beobachtungen eine Bestätigung finden. In späteren Stadien herrschen die einkernigen Formen bei den auftretenden Zellen vor. Das Dauergewebe bildet sich aus einer, unter reichlicher Mitosenbildung erfolgenden, Wucherung fixer Zellen von der Stelle der verklebten Darmserosa bezw. des Netzgewebes her — schliesslich entwickelt sich immer eine, allerdings jeweilig ganz verschieden mächtige, Narbe um die Fremdkörper.

4. Riesenzellen treten bemerkenswerter Weise erst verhältnismässig spät auf; erst dann, wenn die Wandung der Fremdkörper sich aufzulösen beginnt. Sie erreichen teilweise eine erstaunliche Grösse und sind oft mit den Resten der Fremdkörperwand beladen.

5. In einigen Fällen hat sich im Anschluss an Coccenentwicklung im (nicht von Zellen besetzten) Blaseninhalt oder im Anschluss an die Auflösung der Blasenwand und infolge des dadurch bedingten Freiwerdens des in Zerfall begriffenen zelligen Blaseninhalts ein acut entzündlicher Nachschub im Narbengewebe entwickelt, der seinerseits sich wieder durch mächtige Hyperämie und durch massenhaftes Erscheinen polynucleärer eosinophiler Leukocyten charakterisirt.

6. Im Narbengewebe treten weiterhin in späteren Stadien — nach Freiwerden des in dem Fremdkörper enthaltenen Zellbrei's — grössere Wucherungen auf, durch welche der Fremdkörperinhalt allmählig in eine Reihe von Inseln zerlegt wird, die ihrerseits wiederum allmählich durch Granulationsgewebe substituiert werden. Diese Vorgänge spielen sich auf so lange Zeiträume hinaus ab, dass nach 10 Wochen der Entzündungsprozess als durchaus noch nicht zum Stillstand gekommen bezeichnet werden muss.

7. Sprechen unsere Versuche dafür, dass an der Bildung der eiterähnlichen Rundzellenmasse, die sich allmählich im Lumen des Fremdkörpers anhäufte, nicht nur einwandernde Leukocyten, sondern in späteren Stadien auch Abkömmlinge der Bindegewebszellen sich beteiligen, so dass also das, was wir Eiter nennen, ein Material ist, das zum Teil aus Leukocyten, zum Teil aus umgewandelten Abkömmlingen der Bildungszellen sich zusammensetzt.

8. Sprach manches dafür, dass Zellen mit polymorphen Kernen sowohl durch leukocytaire Elemente, als durch wandernde, in Spalten fortkriechende Bildungszellen dargestellt werden können; nach der Durchwanderung der Fremdkörperwand und ihrer Ankunft im Inhalt des Fremdkörpers scheinen sie wieder rundliche Kernformen annehmen zu können. Wenigstens waren in der Wand des Fremdkörpers immer polymorphkernige Zellformen, der Inhalt war aber durch fast lauter rundkernige Zellen gebildet.

9. Im Verlauf der von uns beobachteten Entzündungsvorgänge trat in späteren Stadien sehr häufig das Bild der sogenannten „kleinzelligen Infiltration“ hervor. Wir müssen mit aller Bestimmtheit ausschliessen, dass die kleinzelligen Infiltrationsherde aus einer Auswanderung lymphocytenartiger Zellen aus den Blutgefässen hervorgehen, sondern betonen, dass sie einer reichlichen Wucherung von Gewebszellen, die an die Umgebung junger Gefässe gebunden ist, ihre Entstehung verdanken. Die kleinzelligen Infiltrate gar auf Lymphknötchen zurückzuführen, wie es *Ribbert* will, lag weder Veranlassung noch irgend welche Berechtigung vor.

10. Bezüglich des Ablaufs und der zeitlichen Aufeinanderfolge der einzelnen histologischen Vorgänge bei der Entzündung ist zu bemerken, dass die Dinge nicht etwa so verlaufen, dass

die Proliferation fixer Gewebszellen erst dann eine nennenswerte Entwicklung erreicht, wenn die Erscheinungen der Hyperämie, Exsudation und Emigration sich wieder zurückgebildet haben. Die Wucherung von Gewebszellen setzte vom zweiten Tage an regelmässig ein, gleichviel ob nebenbei auch noch reichlich Leukocytenauswanderung vorhanden war oder nicht. In den Fällen von stärkerer entzündlicher Reizung beteiligen sich eben dann auch die jungen Gewebszellen an der Bildung von „Eiterkörperchen“, und die Entwicklung des Granulationsgewebes zu Fasergewebe erleidet damit eine Verzögerung. In anderen Fällen von geringgradiger entzündlicher Reaktion bildete sich alsbald aus einer mässigen Wucherung von Gewebs-elementen eine zarte faserige Umhüllungsschicht um den Fremdkörper. Wie die einzelnen Vorgänge sich abspielen und gegenseitig kombinieren, das hängt vor allem von der jeweiligen Irritation der Gewebe ab, nicht von irgend welchen anderen Dingen, wie von einer „Gewebsentspannung“ oder von einem „Wegfall von irgend welchen Wachstumshindernissen“ und dergleichen mehr. Die einzelnen histologischen Komponenten des Entzündungsvorgangs haben also keine innere Beziehung unter sich, sondern alle eine gemeinsame Beziehung, nämlich die zur Entzündungsursache, zum Entzündungsreiz!

Gegenüber den neueren Versuchen, für die Gewebswucherungen nach anderen ursächlichen Momenten suchen zu wollen, als sie für die Exsudation und Emigration massgebend sind, soll dieser letztere Satz noch einmal ausdrücklich betont werden. Ohne Zuhilfenahme der Reiztheorie lassen sich die wechselvollen Bilder, die sich uns bei unseren Untersuchungen und Experimenten darbieten, unmöglich unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt verstehen. —

Von jeher erwiesen sich die Vorgänge bei der Organisation pathologischer Exsudate und anderer Produkte krankhafter Störung als besonders geeignet zum Studium der Herkunft der Zellen des Granulationsgewebes und der Metamorphosen, welche die verschiedenen, auf dem Schauplatz erscheinenden Zellenformen im Verlauf des organisatorischen Prozesses erleiden. An einem Objekt, an welchem die fraglichen Verhältnisse noch nicht eingehend studirt wurden, obwohl gerade hier die Vorgänge recht durchsichtig zu verfolgen sind, hat *Sagebiel* seine Beobachtungen gemacht. Es handelte sich um die, sich an eine recentere Blutung

in einem praepatellaren Schleimbeutel anschliessenden, auf die Organisation dieser Blutung gerichteten cellulären Ereignisse.

Makroskopisch erwies sich der total exstirpierte Schleimbeutel von Blutmassen erfüllt, durch welche sich ein feines System von Strängen und blättrigen Lamellen durchzog, so dass, nach dem teilweisen, durch die Behandlung des Objekts bedingten, Ausfall der Blutcoagula, auf dem Durchschnitt ein bienenwabenartiges Aussehen hervortrat. Mikroskopisch enthielt der Schleimbeutel eine Masse, die sich aus roten Blutkörperchen mit dazwischen gelagerten ein- und mehrkernigen Leukocyten und aus einem Netz von Fibrin zusammensetzte. Das Fibrin war teils feinfädig, teils durch gröbere anastomosirende Bälkchen gebildet.

Von zelligen Elementen kamen für die organisatorischen Prozesse in Betracht einmal die leukocytären Elemente, welche dem ergossenen Blute angehörten, und dann Abkömmlinge der fixen Zellen und etwa auch leukocytäre Gebilde, welche von der Schleimbeutelwand bzw. aus deren Gefässen abstammten. Was erstere betrifft, so sind teils polynucleäre Formen, stellenweise mit eosinophilen Granulationen, vorhanden, teils einkernige Elemente, und zwar sowohl kleine, als grössere Formen mit bläschenförmigen, meist leicht eingekerbten Kernen. Von den letzteren Zellen, also den mononucleären, ist eines so gut wie sicher zu constatiren, dass sie sich vermehren: man findet sie reichlicher, als dem physiologischen Mischungsverhältnis entspricht, zwischen den roten Blutkörperchen, findet sie insbesondere auch reichlich da, wo der ganzen Lage der Dinge nach, an eine Einwanderung von anderen Stellen her nicht gedacht werden kann, also inmitten von noch nicht von Fibrin durchzogenen und auch von der Organisation durchaus noch nicht berührten Blutmassen, man findet schliesslich kleine runde Kerne so dicht nebeneinander liegen und an einem Punkt der Peripherie noch in gegenseitiger Verbindung, so dass man an eine eben stattgehabte Teilung erinnert wird, und an manchen Stellen werden ganze gruppenartige Anhäufungen von solchen Rundzellen mitten zwischen roten Blutkörperchen angetroffen. Eine Vermehrung der mononucleären Leukocyten ist also offenbar vorhanden. Was geschieht also mit dieser leukocytären Proles? Es lässt sich erweisen, dass sich ihre Abkömmlinge an die Fibrinbälkchen anlegen, hier wohl auch sich leicht abplatten und indem sie eine nicht unbeträchtliche Grössenzunahme erfahren, grosse Aehnlichkeit mit den noch

zu beschreibenden jungen Bildungszellen erreichen; es lässt sich auch erweisen, dass sie sich ausgiebig an der Phagocytose bzw. Resorption von roten Blutkörperchen beteiligen und dabei zu erstaunlich grossen Gebilden, die nicht selten 8-10 rote Blutkörperchen in ihrem Leib beherbergen, sich entwickeln — aber Fasergewebe wird aus ihnen nicht. Dieses letztere ist, wie die Präparate ausserordentlich klar zeigen, an das Auftreten bedeutend grosser, protoplasmareicher, meist lang gestreckter und flach ausgebreiteter, auch verästelter Zellen gebunden, welche von der Wand des Schleimbeutels als Abkömmlinge der Bindegewebszellen stets entlang der gröberen Fibrinbälkchen in die Blutmasse hineinwachsen (tactile Sensibilität!) und zuerst einen scheidenartigen Beleg dieser Fibrinbälkchen bilden, dann auch in die letzteren selbst hineingelangen und so diese auflösen, unter gleichzeitiger Entwicklung von feinfaserigem Bindegewebe. Die vorhin berührten Leukocyten sind auch in ihren grossen Formen immer von den jungen Bildungszellen durch ihre Grösse und besonders durch die Beschaffenheit der Kerne und des Protoplasma's, auch durch färberische Reactionen zu differenzieren. Wie die Leukocyten, so beteiligen sich auch die jungen Bildungszellen an der Resorption von roten Blutkörperchen; in späteren Stadien enthalten beide Formen statt der roten Blutkörperchen gelbliche Körner und Schollen von Pigment. Aber nicht nur durch celluläre Resorption werden die roten Blutkörperchen aufgelöst, sondern durch eine Art Auslaugung verlieren sie in grossen Mengen ihr charakteristisches Aussehen, werden zu sog. Schatten und zerfallen schliesslich in eine feinkörnige oder ganz homogene Masse. Auf diese Weise werden die Maschen des durch die Fibrinbalken gebildeten und durch Bindegewebe substituirten Netzes allmählig von den in ihnen enthaltenen Blutmassen befreit. Was nun die von der Schleimbeutelwand ausgehende Proliferation junger Gewebszellen angeht, so muss ein recht verschiedenes Verhalten insoferne constatiert werden, als das erwähnte Einwachsen in die Blutmasse entlang der Fibrinbälkchen teils unter Ausbildung einer deutlichen Schicht lebhafter Zellenwucherung an der Grenze zwischen Schleimbeutelwand und -inhalt markiert ist, teils ohne eine solche verläuft, ja, dass an manchen Stellen die üppige Proliferation junger Gewebszellen in der Schleimbeutelwand Zellformen liefert, die ihrerseits wiederum grosse Aehnlichkeit mit den grosskernigen

Leukocytenformen haben: aber diese „leukocytoiden“ Abkömmlinge des Bindegewebes unterscheiden sich von den Blutleukocyten dadurch, dass sie sich mit den grösseren, sofort als Fibroblasten zu erkennenden, Elementen den Fibrinbälkchen anlegen und sich an der Fasergewebusbildung beteiligen. Jedenfalls ist die geschilderte verschiedene Intensität der Reaction seitens des Gewebes der Schleimbeutelwand in dem Sinne aufzufassen, dass an verschiedenen Stellen ein verschiedener Reizzustand geherrscht haben muss; die Gewebswucherung ist also auch hier nicht lediglich als regeneratoische anzusprechen. Aeusserst bemerkenswert ist die Thatsache, dass in dem beschriebenen Fall die Bindegewebsneubildung ohne den Succurs einer vasculären Sprossung, ohne die Beteiligung von Gefässen erfolgte — offenbar genügte vorerst die Ernährung der jungen Bildungszellen, welche die massenhaften roten Blutkörperchen darboten.

Durch alle die geschilderten Vorgänge wird schliesslich jenes bei der makroskopischen Inspektion erkannte, bienenwabenartige Gerüst hergestellt, dessen Maschen theils noch von richtigen Blutgerinnseln, theils von einer blutig serösen oder auch rein serösen Flüssigkeit erfüllt waren. Bei dem strengen Gebundensein der fibroblastischen Wucherung an jene Strassen, welche durch die Fibrinbälkchen bezeichnet waren, ist gewiss die Thatsache, dass die jungen Bildungszellen dabei relativ grosse Wegstrecken zurücklegten, recht bemerkenswert. —

Eine eingehende, sehr fleissige und lesenswerte Darstellung des schwierigen Gebietes der Leukämie und der Pseudoleukämie hat *Has* gegeben. Er bespricht zuerst die acut entzündlichen Vorgänge, die sich an den hämatopoëtischen Organen abspielen, dann die chronisch entzündlichen und hyperplastischen Prozesse der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarks und geht schliesslich zur Erörterung der leukämischen und pseudoleukämischen Erkrankung und der Beteiligung des hämatopoëtischen Systems an diesen pathologischen Zuständen über: makroskopische und mikroskopische Details, sowie Aetiologie, Heredität, Disposition etc. werden eingehend besprochen, und insbesondere auf die Differentialdiagnose zwischen Leukämie und Pseudoleukämie, sowie die gegenseitigen Beziehungen dieser beiden Krankheiten Rücksicht genommen.

Den Fall, den *Has* selbst zu untersuchen Gelegenheit hatte, betraf einen 52 Jahre alten Mann, der mit Schwellungen der

Inguinal-, Hals- und Axillardrüsen und Vergrösserung der Milz und Leber erkrankte. Die Blutuntersuchung stellte eine Verminderung der roten Blutkörperchen fest, die weissen waren leicht vermehrt, aber ohne dass die physiologische Grenze überschritten worden wäre. Bei der Sektion fand sich ausgiebige Schwellung fast sämtlicher Lymphdrüsen des Körpers; die einzelnen Drüsenpakete waren nicht mehr zu isoliren, sondern ganze Drüsengruppen waren zu knolligen Conglomeraten zusammengeschmolzen. Auch die grösseren lymphatischen Stränge nahmen an der Entartung teil: Aorta und Cava waren z. B. rings von Geschwulstmassen in ihrem ganzen Verlauf umgeben und dadurch comprimirt. In den Nieren fanden sich kleine kugelige Geschwülstchen, am zahlreichsten in der Corticalsubstanz unter der Kapsel; die Leber war von kleinen und grossen Knoten reichlich durchsetzt. Im Mediastinum sowie in der Lunge fanden sich ebenfalls rundliche Knoten. Die Milz war 20 cm lang, 10 cm breit und 15 cm dick, zeigte derbe Consistenz und auf dem Durchschnitt ein granitähnliches Aussehen, welches von einer starken, schwarzen und dunkelbraunen Pigmentirung des Organs herrührte, wobei in das dunkelgefärbte Parenchym weisse Massen theils in Knotenform, theils in verästelten Gebilden eingesprengt waren. Die serösen Häute zeigten flache und kugliche Prominenzen. Die Nebennieren waren fast ganz durch Geschwulstmasse substituirt und die Wirbelkörper zeigten ebenfalls weisse Knoten. Die Geschwülste waren alle derb und von weisser Farbe.

Mikroskopisch handelte es sich in allen Organen um das Auftreten von zelligen Herden, deren Elemente sich zum grössten Teil zusammensetzten aus gleichgrossen rundlichen Zellen mit mässig entwickeltem Protoplasma und intensiv gefärbten, ziemlich grossen, rundlichen Kernen, aus Zellen also vom Charakter der Lymphocyten; daneben fanden sich auch grössere Zellen in den Herden, und sowohl einkernige wie mehrkernige Riesenzellen. Eine unzweifelhafte Beziehung dieser Zellen existirt nun zu den Gefässen — ja man kann als erstes Stadium des in Rede stehenden pathologischen Zustandes kleine perivasculäre Zellenhäufungen betrachten, die sich reichlich zerstreut sowohl in der Peripherie grösserer Herde, als auch mehr selbständig da und dort finden. Ueberall tritt an den älteren Herden eine starke Bindegewebsentwicklung hervor, so dass diese Herde mehr und mehr eine fibröse Beschaffenheit bekommen. Diese Bindegewebsentwicklung

in den lymphatischen Herden könnte als ein interessantes Analogon zu der Stromaentwicklung in malignen Geschwülsten angesehen werden — nur mit dem Unterschied, dass die Schwielenbildung bei diesen letzteren fast nie in Bezug auf den Stillstand des Prozesses etwas erreicht. Bei der Pseudoleukämie aber — wenigstens gilt das für den in Rede stehenden Fall — hat man entschieden den Eindruck, dass die bindegewebige Verhärtung den Abschluss der Lymphomentwicklung an der jeweiligen Oertlichkeit darstellt. Wo noch das Granulationsstadium der beregten Bindegewebsentwicklung vorhanden ist, sind die Granulationszellen mit den Lymphocyten so innig vermischt, und es zeigt sich ein solcher Reichtum an Zellformen, die als Uebergänge der Lymphocyten zu jungen Bindegewebszellen gedeutet werden könnten, dass man schlechterdings eine Unterscheidung nicht mehr machen kann und man stellenweise durchaus den Eindruck hat, als ob die Geschwulstzellen selber sich an der Bindegewebsentwicklung beteiligten. Von den einzelnen Organen erwähne ich nur gewisse besondere Befunde: Die fibrös hyperplastische stark pigmentirte Milz zeigt massenhafte Desquamation der Endothelzellen in den noch erhaltenen Maschenräumen der Pulpa; in der Media und Adventitia verdickter und obliterirter Gefässe treten ebenfalls die zelligen Neubildungen auf — man möchte sie hier mit den vasa vasorum in Zusammenhang bringen. Die Leber zeigt Hyperplasie der Capsula Glissonii in all ihren Verzweigungen mit Gallengangswucherung; die kleineren zelligen Herde halten sich auch hier an die Gefässe und damit auch an die Verzweigungen der Bindesubstanz des Organs; die grösseren Knoten sind nachweisbar durch Confluenz vieler kleiner entstanden; in den älteren Knoten, findet, wie in denen der Milz, starke Bindegewebsentwicklung statt. Bei den Lymphdrüsen greift der Neubildungsprozess deutlich auch ins periglanduläre Gewebe über.

Was die Gefässe, zu denen die Geschwulstherde stets so enge Beziehungen aufwies, betrifft, so wurde ihnen besondere Aufmerksamkeit geschenkt: In älteren Herden fand man häufig eine Verdickung sämmtlicher Wände, insbesondere auch der Intima, so dass vielfach bedeutende Verengerung des Lumens und zuweilen völlige Obliteration eintrat. In den jüngeren Herden waren die Gefässe mit förmlichen Mänteln von lymphocytenartigen Zellen umgeben; dabei war oft das ganze Gefäss angefüllt mit der gleichen

Art von Zellen, so dass nur spärliche rote Blutkörperchen zwischen ihnen zu erkennen waren. Die Endothelzellen der Intima kleinerer Gefässe und Capillaren fanden sich sehr häufig in üppiger Proliferation begriffen — und gar oft war das Zellmaterial, das die endotheliale Wucherung lieferte, absolut nicht mehr zu unterscheiden von dem lymphocytenhaltigen übrigen Inhalt der Gefässe und von den Zellelementen, die perivascular sich abgelagert hatten; eine richtige Endothellage fehlte in solchen Fällen. Wir möchten also es als durchaus nicht unwahrscheinlich hinstellen, dass die Proliferation der Gefässendothelien ein grosses Contingent zu den Zellenmassen liefert, welche die charakteristischen Rundzellenherde zusammensetzen. In anderen Fällen war es zu einer richtigen Thrombose von Gefässen gekommen, wobei die Thromben sehr viele Leukocyten enthielten; in älteren Herden war der Prozess auch bereits zur Organisation solcher thrombotischer Massen gediehen. Schliesslich führt *Has* eine Reihe genauer studirter Fälle anderer Autoren an. —

Kaul hat über eine seltene Missbildung berichtet, für deren Entstehung in besonders durchsichtiger Weise eine abnorme intrauterine mechanische Wachstumsbehinderung namhaft gemacht werden konnte.

Es handelte sich um einen abgestorbenen, ausgetragenen Foetus, der ausser einer doppelseitigen Hasenscharte, complicirt mit Wolfsrachen, folgende Entwicklungsstörungen an den oberen und unteren Extremitäten erkennen liess: Die oberen Extremitäten sind erheblich verkürzt, rechts mehr wie links, und entspringen als kurze Stümpfe breitbasig vom Thorax, dem letzteren an seiner vorderen Fläche flossenartig anliegend. Die Finger laufen sehr spitz zu, während die Handflächen, augenscheinlich der Form des Thorax genau angepasst, ausserordentlich platt erscheinen. Die Hände sitzen den rudimentären Anlagen der oberen Extremitäten rechtwinklich an und sind radialwärts flectirt. Beide Hände besitzen nur 4 Finger, von denen jederseits die beiden lateralen fast bis an den Nagel miteinander in einen verschmolzen sind. Die genaue Präparation stellt fest, dass eine Ankylose beider Schultergelenke besteht, dass ferner der rechte Humerus stark verkürzt und difformirt, von vorne nach hinten abgeplattet und in einem nach aussen convexen Bogen gekrümmt ist, während der linke Oberarm kaum nennenswert verändert erscheint, dass weiterhin beide distalen Epiphysen der Oberarmknochen stark

in die Breite gezogen, und mit abnormen kolbigen Anschwellungen versehen sind, und dass die Vorderarmknochen beiderseits fehlen, die Hände also (durch Gelenke) in unmittelbarem Zusammenhang mit den Humeri stehen. Dabei verläuft die Gelenkfläche annähernd parallel mit der Längsachse des Humerus und es articuliren die Carpalknochen oberhalb der Condylen des Humerus auf dessen Beugeseite. Das linke Handskelett ist kräftiger entwickelt als das rechte. Beiderseits finden sich nur 3 ausserordentlich lange Metacarpalknochen; von den 4 Fingern hat beiderseits je der am meisten radial und am meisten ulnar gelegene nur 2 Phalangen, der letztere steht rechts wie links mit der Grundphalanx des vorhergehenden Fingers in Articulation.

Die unteren Extremitäten, welche besser entwickelt sind als die oberen, erweisen sich trotzdem als stark verkürzt; die Oberschenkel stehen in extremer Flexion zum Rumpf, der rechte Femurknochen ist zugleich nach aussen rotirt. Die Unterschenkelknochen scheinen rechts ganz zu fehlen, links nur angedeutet zu sein. Die Füße sind gut entwickelt, mit den Extremitätenstümpfen gelenkig verbunden, und so gestellt, dass der rechte Fuss ein exquisiter Varus, der linke ein Equinovarus genannt werden darf. Die Zehen sind vollständig entwickelt und in richtiger Anzahl vorhanden. Eine genauere Präparation konnte noch feststellen, dass beide Femora mit gut entwickelten Gelenkköpfen in der Hüftgelenkspfanne mit dem Becken articulirten; der Körper des rechten Femur ist bedeutend schwächer entwickelt als der linke. Die Patella fehlt rechts und wird durch eine knorpelige Anschwellung zwischen den Condylen ersetzt; der Condylus externus dexter ist bedeutend gross, viel grösser als der innere Condylus. Auch links ist die untere Epiphyse plump verdickt, und verbreitert. Beiderseits fehlen ausgebildete Unterschenkelknochen; rechts ist gar nichts davon vorhanden, (der Fuss articulirt direkt mit der lateralen Fläche des Condylus externus des Femur), während linkerseits die Tibia durch ein vierkantiges plumpes, nach unten und hinten ragendes Knorpelstück, das ohne Grenze mit den Condylen des Femur verschmolzen ist und mit dem Femur-Schaft einen Winkel von etwa 80° bildet, angedeutet ist. Dieses Knorpelstück articulirt distal mit dem Talus. Das Skelet der Füße zeigt keine nennenswerten Abnormitäten.

Wir haben es bei der soeben kurz beschriebenen Missbildung mit einer sogenannten Mikromelie oder Peromelie zu thun, die sich der als Phocomele bezeichneten Entwicklungsstörung sehr nahe verwandt erweist.

Bezüglich der Entstehung dieser Missbildung kann nach den geschilderten Verhältnissen an unserem Objekt kein Zweifel obwalten, dass die Anlagen der Extremitätenknochen wenigstens im knorpeligen Stadium vorhanden waren und dass später durch eine von aussen einwirkende Behinderung (wobei in dem fraglichen Fall der ganzen Sachlage nach nur Raumbeschränkung in utero in Frage kommen kann) diese Anlagen in ihrer weiteren Entwicklung aufgehalten wurden und z. T. mit einander verschmolzen. Für eine solche Raumbeschränkung sprechen sowohl die Ankylosen in den beiden Schultergelenken und die ankylotische Verbindung der rudimentären linken Tibia mit dem Femur; ferner die Stellung der Extremitäten zum Rumpf und ihrer einzelnen Teile zu einander, weiterhin die besondere Art der Verkümmerng der Extremitäten. Da die Entwicklung der Extremitäten einer Art von Knospungsprozess entspricht, der zuerst zur Bildung der Hände und Füsse führt, und erst später zur deutlichen Differenzirung der bis dahin verborgenen Anlagen des Ober- und Vorderarms und der entsprechenden Teile an den unteren Extremitäten schreitet — begreift man leicht, einen wie erheblichen Einfluss eine von aussen wirkende, raumbeengende Kraft auf die noch nicht differenzirten Sprossen auszuüben im Stande sein kann. Der Effekt wird dabei je nach dem Grad und der Art der Einwirkung, aber auch je nach dem zeitlich verschiedenem Auftreten derselben sich ganz verschieden gestalten. In unserem speziellen Fall hätte der die Entwicklung störende Druck zu einer Zeit eingesetzt, wo Hände und Füsse bereits regelrecht angelegt waren, während das übrige Extremitäten-Skelet noch weniger gut differenzirt erschien. Indem der Druck sich mehr auf die Vorderarm- und Unterschenkelknochen geltend machte, mussten diese Teile naturgemäss stark hinter den weniger geschädigten Oberarm- und Oberschenkelknochen in der Entwicklung zurückbleiben, bezw. völligem Schwund anheim fallen. Dass aber in der That diese Knochen in ihrer knorpeligen Anlage vorhanden waren, beweist das rudimentäre, die linke Tibia markirende, 4 eckige Knochenstück; ausserdem dürfen wohl die auffälligen Verdickungen an den distalen Enden

der Oberarm- und des rechten Unterschenkelknochens im Sinne verschmolzener Rudimente der in Rede stehenden Knochen vielleicht angesprochen werden.

Schliesslich spricht nicht das geringste Wort zu Gunsten der Raumbeschränkung als ätiologisches Moment bei unserer Missbildung die Thatsache, dass die Entwicklungsstörungen sich durch eine bemerkenswerte Assymetrie auszeichneten; durchweg war in unserem Fall die Extremitätenverkümmernng rechts hochgradiger wie links.

Eine vereiterte Cyste, die sich im Bereich des 3. Kinnbogens neben der Cartilago thyroidea bei einem 44 jährigen Manne entwickelt hatte, und die zu einer Fistelbildung nach dem Boden der Mundhöhle geführt hatte, beschrieb *Opp*. Die Cystenwand bestand mikroskopisch aus einer äusseren, bindegewebigen Schicht und einer inneren, schleimhautartigen, adenoiden Schicht. Die letztere war dargestellt durch ein gefässhaltiges Reticulum, das von Lymphzellen erfüllt war; es fanden sich auch reichlich typische Lymphfollikel mit Keimcentren und schönen Mitosen. Die adenoide Schicht trug ein mehrschichtiges Flimmerepithel, das auch tiefere Einsenkungen zeigte, von denen sich wohl ein Teil völlig abgeschnürt hatte; die abgeschnürten Teile imponirten — innerhalb der adenoiden Schicht — als leicht verzweigte, drüsige Gebilde.

II.

Trepp beschrieb 2 Fälle kongenitaler Veränderungen des rechten Herzens: beidemale handelte es sich um eine angeborene Enge der Lungenarterie. Im ersten Fall war bei einem 24 jährigen Mädchen eine mächtige totale Herzhypertrophie vorhanden, eine mässige Stenose und Insufficienz der Tricuspidalis, und eine Stenose des Conus der Arteria pulmonalis. Foramen ovale war offen, ebenso das Septum ventriculorum. Als interessante Befunde ergaben sich abnorme Sehnenfadenbildungen im linken und rechten Ventrikel. Links finden sich ganze Büschel von Sehnenfäden, die sich noch obendrein falsch inseriren: sie legen sich schlingenförmig um die Spitze des Papillarmuskels herum, so dass es aussieht, als ob eine Torsion des Papillarmuskels bestände. Auch rechts treten ganze Geflechte von Sehnenfäden allerverschiedensten Kalibers auf, die grösstenteils nicht von den Papillarmuskeln, sondern von der Wand des Ventrikels entspringen. In die Mitte des Lumens vom rechten Ventrikel ragt ein mäch-

tiger Papillarmuskel, der sich wie ein kegelförmiger Stalakit vor den weiten Eingang zum Conus art. pulmonalis lagert: von diesem Papillarmuskel entspringen an 10 Sehnenfäden, die sich wieder in viele Aeste teilen, und zwar entspringen sie nicht nur von der Spitze, sondern auch vom Körper desselben. Dieser Papillarmuskel ist von rechts nach links samt seinen Sehnenfäden torquirt, so dass der Verlauf der Sehnenfäden erst dann gut übersehen werden kann, wenn man die Drehung im entgegengesetzten Sinne wieder ausgleicht; die Sehnenfäden setzen sich aber nicht nur nahe dem Rand der Klappe an, sondern im Bereich der ganzen hinteren Fläche derselben, ja sogar die meisten an der Ursprungsstelle der Klappe, an der Ventrikelwand. Von der hinteren Wand des rechten Ventrikels erhebt sich ein Papillarmuskel, von dem zwei starke Sehnenfäden ausgehen, deren einer sich am linken, deren anderer sich am rechten Tricuspidalsegel ansetzt. Dadurch kommt eine Verziehung des rechten Segels und die erwähnte Drehung des entsprechenden Papillarmuskels zu stand. Infolge der geschilderten abnormen Fixation der zwei Segel der Tricuspidalis ist an eine normale Funktion der Klappe gar nicht zu denken; es ist daher der linke und besonders der rechte, am meisten verzogene, Tricuspidalzipfel missbildet, geschrumpft, verdickt und verkalkt. Vom weiten Anfangsteil des Conus, von dem aus man direkt in die auf dem defekten Septum reitende Aorta gelangt, kommt man andererseits in einen, nur für eine dicke Sonde passibaren Gang, dessen Mündung etwa 0,5 cm unterhalb der wohlgebildeten Semilunarklappen gelegen ist: von diesen letzteren aus gesehen stellt die Mündung einen kleinen Hohlkegel dar, dessen Spitze man sich abgetragen denken muss. Der also pulmonalwärts trichterförmig verjüngte Gang führt in einen von schwieligem Endocard ausgekleideten Hohlraum, der nach rechts und abwärts spaltenartige Fortsätze entsendet, so dass eine Art dritter Ventrikel entsteht. In diesem Ventriculus tertius ist besonders interessant ein sehnenfadenartiges Gebilde, dass sich in einer lamellosen Verbreiterung ansetzt, also einen ganz minutiösen Atrioventricularklappenzipfel darstellt. Die Stelle, wo die Stenose des Conus in einem Trichter in das Lumen der Pulmonalarterie sich verwölbt, hat ganz das Aussehen, wie es der zweite Fall darbietet, in welchem die Stenose einfach durch die Verwachsung zweier Pulmonalklappen bedingt war. Man hat daher den Eindruck, als ob die Stenose hier in ähnl-

licher Weise erfolgt sei — also durch Verwachsung und Verkümmern einer, hier allerdings unterhalb der normal ausgebildeten Semilunarklappen aufgetretenen, zweiten, accessorischen, Klappenanlage.

Im zweiten Fall handelte es sich um das Herz eines drei Monate alten Knäbleins. Es fand sich Insufficienz und Stenose der Valvula tricuspidalis, Stenose der Art. pulmonalis, und zwar des Ostiums selbst, Hypertrophie des rechten und linken Herzens, Defekt des Ventrikelseptums und offenes Foramen ovale. Das Lumen des rechten Ventrikels ist fast verödet; wiederum verursachen hier, wie im ersten Falle, abnorme Sehnenfäden Verziehung, Missstaltung und Verdickung der Tricuspidalsegel; ganz besonders ist wieder der rechte Zipfel durch einen starken, abnormen Sehnenfaden fixirt. In den Septumdefekt gelangt man durch eine runde Oeffnung zwischen dem rechten und hinteren Tricuspidalzipfel, und ist im Bereich dieses zwischen den Klappenzipfeln gelegenen Defekts nicht nur das rechte und hintere Klappensegel gegenseitig verwachsen, sondern das Gewebe dieser Segel auch an der Begrenzung des Septumdefektes adhaerent und hier vielfach gefaltet, so dass es aussieht, als ob der Defekt im Septum mit endokarditischen Wucherungen umsäumt sei.

Der Conus art. pulm. ist von patholog. Sehnenfäden durchzogen, die sich hier wieder abnormerweise an die ganze hintere Fläche des rechten Tricuspidalzipfels ansetzen; er verjüngt sich nach dem Stamme der Pulmonalis hin wiederum zu einem conisch zugespitzten Trichter, so dass, vom Lumen der Pulmonalis her betrachtet, die Mündung des Trichters vorspringt, wie etwa die Portio vaginalis uteri in die Vagina. Die Mündung des Trichters lässt nun in diesem Falle keinen Zweifel zu, dass sie durch die Verwachsung zweier (und nicht dreier) Semilunarklappen gebildet ist. Oberhalb dieser verwachsenen Pulmonalklappen wird die Art. pulm. weit und misst aufgeschnitten 1,75—2 cm. Die verwachsenen Pulmonalklappen sind nur ganz wenig verdickt und von zartem Endocard bekleidet.

Betreffs der Genese der beschriebenen Veränderungen kann es also einem Zweifel nicht unterliegen, dass hier eine wirkliche Missbildung vorliegt, eine fehlerhafte Entwicklung, und dass nicht an eine fötale Entzündung als Grundübel gedacht werden darf. Dass späterhin, wie im ersten Fall, schwierige Verdickungen und Verkalkungen an den missbildeten Klappen sich

entwickeln, wird nicht Wunder nehmen. Warum sollte auch nicht gerade an solchen missgestalteten Klappen ein entzündlicher Prozess irgend welcher Art sich entwickeln? Jedenfalls sind das aber sekundäre Vorgänge. Die fehlerhafte Entwicklung dokumentierte sich in den mitgeteilten Fällen in dem Auftreten abnormer Sehnenfäden, falscher Insertionen derselben, in abnormen Ursprüngen der Papillarmuskeln, in dem Auftreten accessorischer atrioventricularklappenähnlicher Gebilde in einem ventriculus tertius. Für die Stenose und Insufficienz der Tricuspidalis konnten die durch die abnormen Anheftungen der Sehnenfäden bedingten pathologischen Fixationen der Klappensegel verantwortlich gemacht werden; für die Pulmonalstenose selbst aber musste im zweiten Fall ein Missbildungsprozess als Ursache anerkannt werden, der zur Ausbildung von nur zwei Semilunares und zu derer Verwachsung führte, während es für den ersten Fall wahrscheinlich zu machen war, dass es sich hier um eine zweite, unterhalb der gut ausgebildeten Semilunares etablirte, accessorische Klappenanlage und deren stenosirende Verwachsung gehandelt haben möchte.

III.

In den *Ziegler*'schen Beiträgen (Bd. 21, 1. S. 141) hat im Vorjahre *Arnsperger* über einen seltenen Fall von verästelter Knochenbildung in der Lunge berichtet: er fand an beiden Lungen knöcherne Einlagerungen in Form von starren Röhrenchen und steifen, harten, verzweigten Bäumchen, die mit dem Lungengewebe innig verwoben waren, und auf deren Durchschnitt sogar Markräume nachgewiesen werden konnten. Dicht unter der Pleura fanden sich harte, schwarzpigmentirte Knoten; das perivascularäre und peribronchiale Bindegewebe der Lunge war verdickt; die Gefäße und Bronchen standen in keiner Beziehung zur Knochenbildung; der Sitz der letzteren war das interlobuläre und interalveolare Bindegewebe. Diesem Befund von *Arnsperger* ganz ähnlich war eine Beobachtung, die ich an einem atelectatischen Unterlappen bei einem älteren Individuum machte; *Schumacher* hat den Fall in seiner Dissertation beschrieben. Es fand sich unter der etwas verdickten Pleura ein feines, knochenhartes, netzförmig angeordnetes Gerüst flächenhaft ausgebreitet, so dass die Oberfläche der Pleura rauh und uneben erschien und gewisse Aehnlichkeit mit einem Landkartenrelief darbot. Dieses oberflächliche Gerüst hing mit einem gleichartigen in der Tiefe zu-

sammen, welch' letzteres in das verdichtete, luftarme Lungenparenchym eingelagert war. In dem so beschaffenen Unterlappen fiel eine mässige Hyperplasie des Stützgerüsts auf, insbesondere waren die Bronchen in ihren Wandungen stark verdickt und stellenweise fast bis zur Obliteration verengt; auch die Gefässe waren verdickt. Das verzweigte knöchernerne Gerüst wurde nach Maceration in Drittelalkohol stumpf herauspräparirt und stellte sich dann dar als eine korallenartige Bildung von abenteuerlichster Form. Die einzelnen knorrigen, verästelten, stalaktitenartigen, warzigen oder walzenförmigen knöchernen Massen standen alle miteinander in Verbindung durch theils wiederum knöchernerne Spangen, theils durch fibröse, rundliche Stränge, die manchmal nur stellenweise knöchernerne Auflagerungen zeigten. Die makroskopische und mikroskopische Untersuchung stellte fest, dass das, hier völlig, dort nur unvollkommen, verknöcherte Netz, durch Blutgefässe dargestellt wurde, dass es sich also um eine mit den Gefässverzweigungen der Lunge in innigem Zusammenhang stehende Knochenbildung handelte. Dabei war nicht nur etwa an eine blosser Ablagerung knochenartiger Substanz in der Wand und der Umgebung der Gefässe zu denken, sondern auch an eine beträchtliche Neubildung und Wucherung solcher knochenartiger Substanz: denn nur im Sinne einer Neubildung konnten die knorrigen Auswüchse, die körnigen Prominenzten und plumperen Protuberanzen aufgefasst werden, die sich von den Spangen des netzartigen Gerüsts erhoben. Da die knöchernerne Massen der Entkalkung gegenüber sich äusserst resistent erwiesen, wurden feine Schlitze angefertigt. Die mikroskopische Untersuchung derselben ergab den typischen Bau des Knochens. In einer homogenen oder auch leicht streifigen Grundmasse waren Knochenhöhlen mit massenhaften, gegenseitig vielfach in Verbindung stehenden Ausläufern eingelagert; letztere mündeten in parallel gerichteten Linien reichlich an der Oberfläche des Knochens aus; Markräume waren ebenfalls vorhanden und grössere Kanäle, die durchaus an die *Volkmann'schen* Knochenkanäle erinnerten; lamellöse Schichtungen waren nicht zu konstatiren. Nach aussen waren die Knochenbälkchen vom Bindegewebe umfasst.

Was den Fall ausser seiner relativen Seltenheit vor allem interessant machte, war die Thatsache, dass es durch eine geeignete Präparationsmethode nachzuweisen gelang, dass die Knochenbildung sich im engen Anschluss an die Blutgefässe

entwickelte; dadurch unterscheidet sich die hier mitgeteilte Knochenneubildung von dem *Arnsperger'schen* Fall. Uebrigens entspricht das genannte Verhalten auch den sonstigen Erfahrungen, nach denen die Knochenbildung unter physiologischen und pathologischen Zuständen mit dem Blutgefäß-System stets in innigem Zusammenhang erscheint; das konnte ich einmal besonders eklatant bei einem verknöchernden Fibrom des Oberschenkels (Diss. *Kornacker*) sehen, bei dem die Knochenbildung streng sich an die Gefäße hielt.

Fälle von Knochenbildung in der Lunge sind vielfach beschrieben: *Virchow, Baillie, Rullier, Le Diberder, Nusser, Brambilla* und *Montini, Wagner* und *Heschl, Port, Cohn* haben solche Mitteilungen gemacht, wie *Schumacher* zusammengestellt hat; es handelte sich teils um wenig charakteristische, teils um tuberöse oder ganz diffuse Formen der Knochenablagerung. Verästelte Knochenbildungen haben *Luschka, Förster, Boström* und, wie erwähnt, *Arnsperger* beschrieben.

Bezüglich der Auffassung, welche diese Prozesse erfahren haben, sei bemerkt, dass man teils an eine Verknöcherung von Entzündungsprodukten dachte (*Luschka, Arnsperger, Cohn, Brambilla* und *Montini*), an den Ausgang einer interstitiellen, productiven Pneumonie in Verknöcherung, teils von einer richtigen entzündlichen Knochenneubildung sprach, teils die Knochenwucherung als eine geschwulstmässige betrachtete (*Virchow, Ziegler*); *Buhl* nimmt insoferne eine vermittelnde Stelle ein, als er den Process teils als eine Verknöcherung interstitiellen Bindegewebes, teils aber als eine hieraus sich entwickelnde entzündliche Knochenneubildung aufgefasst wissen will. Andere Autoren (*Cohnheim* z. B.) dachten an eine Knochenentwicklung aus embryonalen, unverbrauchten Knorpelresten.

In unserem Falle sprach manches für Syphilis, sowohl in klinischer Hinsicht, als in pathologisch-anatomischer (verdickte und verengte Bronchen und Gefäße!). Im Zusammenhalt mit der gleichzeitig vorhandenen Hyperplasie des Stützgerüsts der Lungen bin ich geneigt, an eine Verknöcherung entzündlich neugebildeten Bindegewebes zu denken, bezw. an eine Verknöcherung entzündlich verdickter und teilweise obliterirter Gefäße und ihrer Umgebung. Daneben ist aber ohne allen Zweifel eine Knochenneubildung vorhanden, zu welcher der erstgenannte Prozess vielleicht den Anstoss gegeben hat: also

etwa eine Arteriitis (Endo - Meso - Periarteriitis) ossificans productiva.

Tuberkeln, als deren Ursache nicht der Tuberkelbacillus nachgewiesen werden konnte, hat man als Pseudotuberkel bezeichnet, und je nach der Aetiologie die Pseudotuberkulose in folgende Unterabteilungen eingeteilt: durch Mikroorganismen, durch Embolie, durch Staubinhalation verursachte Formen. Die bacilläre Pseudotuberkulose ist bisher nur bei Thieren beobachtet (*Nocord, Pfeiffer, Parietti und Zigari, Malassez und Nignal, Chantemesse, Grancher, Ledoux, Lebard, Preiss, Kutscher*) und zwar beim Pferd, der Kuh, bei Kaninchen und Meerschweinchen, beim Schaf und der Maus. Die bacillären Pseudotuberkeln entwickeln sich rascher, wie die echten Tuberkeln (in 2—3 Tagen zur vollen Grösse), sind in den ersten Stadien weiss oder gelblich und von weicher Consistenz, während sie später mehr das Aussehen und insbesondere die graue Farbe der echten Tuberkel annehmen; epitheloide Zellen und Riesenzellen, letztere aber nicht vom Typus der Langhans'schen, können sich in Pseudotuberkeln finden; bei diesen sollen die exsudativen Prozesse die proliferativen im Gegensatz zu echten Tuberkelknötchen überwiegen (*Preis*).

In seltenen Fällen können miliare embolische Infarcte, besonders in dem Stadium der Entfärbung, das Aussehen von Tuberkeln darbieten.

Schliesslich entstehen kleine fibröse und auch hyalin degenerirte Knötchen, die den Tuberkeln gleichen, infolge von Staubimprägung des Lungengewebes, wie insbesondere die experimentellen Studien *Arnold's* klar gelegt haben; hier sind es vor allem kleine peribronchiale und perivascularäre Lymphknötchen, welche durch Proliferation eine fibröse Umwandlung erfahren; auch in die subpleuralen Lymphgefässe und Lymphknötchen gelangen die Staubpartikel und führen zu zahlreichen circumscribten, knötchenförmigen Verdickungen der Pleura, zur Bildung massenhafter „miliarer Fibrome“, wie man sich mit *Arnold* ausdrücken kann.

Einen interessanten Fall nun, der die eben kurz berührten Verhältnisse angeht, beobachtete ich gelegentlich der Sektion eines an chronischer Darmphthise zu Grunde gegangenen 51jährigen Mannes. Es zeigte sich nämlich in der Lunge neben der Eruption echter, feinsten, miliarer Tuberkelknötchen eine Durchsetzung der Pleura mit knötchenförmigen Wucherungen, von denen man

nicht ohne weiteres entscheiden konnte, ob sie durch eine ausgebreitete produktive Lymphangitis bedingt seien, oder ob man es mit echten Tuberkeln zu thun habe. Auch auf den Durchschnitten durch die Lungen selbst waren Knötchen zu sehen, von denen man schwerlich mit Bestimmtheit behaupten konnte, dass sie zweifellos richtige miliare Tuberkel darstellten. Der Fall schien daher geeignet, durch genauere Untersuchung festzustellen, welcher Anteil der Tuberkulose an der Knötchenbildung zukäme, und ob nicht eine Reihe von Knötchen als Pseudotuberkel aufzufassen seien und etwa chronisch entzündlichen Prozessen ihren Ursprung verdankte: *Winter* hat diese Untersuchung übernommen. Es fanden sich sowohl echte miliare Tuberkelknötchen, z. T. mit centraler Nekrose, von pneumonischen Höfen umgeben, als knötchenförmige Verdickungen des peribronchialen und perivascularären Bindegewebes, die von grossen rundlichen, spindligen oder sonstwie gestalteten und mit schwarzen Kohlenstaubpartikelchen beladenen Zellen zusammengesetzt waren; zwischen den Zellen fand sich ganz wenig faserige Substanz; ähnliche Anhäufungen von Staubzellen traf man in der Pleura, deren zu einem mehr oder weniger zarten faserigen Reticulum entfaltetes Bindegewebe den kohlenstaubführenden Elementen das Stützgerüst abgab. In den pleuralen Knötchen wurde der Anschein einer centralen Nekrose durch hyaline oder fibrinoide Aufquellung einer Reihe von Bindegewebsfasern hervorgerufen. Man wird nicht fehlgehen, wenn man die Hauptmasse der anthracotischen Knötchen als aus kleinen lymphoiden Herden hervorgegangen betrachtet; insbesondere gilt dies für die Knötchen mit reticulärem Bau; andere haben sich gewiss aber auch ohne Zuhilfenahme lymphoider praeformirter Bildungen auf Grund einer Proliferation fixer Bindegewebszellen und secundärer faseriger Metamorphose entwickelt.

Dieser bemerkenswerte Fall von Combination echt tuberkulöser und miliarer, durch Staubinhalation bedingter, Knötchenbildung war noch weiter dadurch interessant, dass er sich besonders geeignet erwies zum Studium der histologischen Vorgänge in den allerersten Stadien der Tuberkelentwicklung; vor allem war auch an den feinen Schnitten die Suche nach Bacillen von Erfolg gekrönt, so dass auch über das Verhalten der Tuberkelmikroben in den miliaren Knötchen genauere Mitteilungen gemacht werden konnten: Es ergab sich, dass schon die Anfänge der tuberkulösen Wucherung, die sich hier als eine

Infiltration der nächsten Umgebung feinerer Arterienästchen mit einkernigen Rundzellen darstellte, combinirt waren mit entzündlich-catarrhalischen Prozessen in den Alveolen, so dass es schwer war, strikte zu entscheiden, ob die pneumonischen Prozesse oder die entzündlich-produktiven interstitiellen Vorgänge bei der Entwicklung des Miliartuberkels den Reigen begännen; jedoch sprach andererseits manches dafür, dass eine Perivasculitis am Anfange der ganzen Erscheinungsreihe bestand, und dass die zellige Wucherung um die Aestchen eines kleinen Capillarbezirks ihrerseits erst secundär desquamativ entzündliche Prozesse hervorrief — damit war der Entscheid zu gunsten einer hämatogenen Miliartuberkulose getroffen. Die weitere Entwicklung des miliaren Tuberkels durch Verbreitung der perivasculären Zellanhäufung entlang der interalveolären Septa, und eine Vergrösserung des Knötchens, ward vor allem dadurch herbeigeführt, dass die Produkte der Perivasculitis alsbald mit den intraalveolären Exsudatmassen derart verschmolzen, dass letztere von den wuchernden Zellen des interstitiellen Bindegewebes durchsetzt wurden; an den so neu einverleibten Teilen des Tuberkels trat dann wiederum secundär Nekrose ein.

Die Tuberkelknötchen sind alle ausserordentlich reich an Tuberkelbacillen (während die Pseudotuberkel natürlich frei von solchen waren), besonders enthält sie der centrale nekrotische Teil des Granulums. Sie sind z. T. gut erhalten, z. T. nicht von normaler Länge, wie in kleine Bruchstücke zerfallen, auch finden sich rote Körner, welche die typische Färbung annehmen. Manche Bacillen zeigen ungefärbte Stellen in ihrem Innern, andere an einem Pol kolbige Anschwellungen; nicht selten ist der Mikroorganismus vielfach gewunden oder es bilden sich längere Fäden, die etwa 3—4 einzelnen Tuberkelbacillen entsprechen dürften, ohne dass aber, selbst bei stärkster Vergrösserung eine Teilgliederung des Fadens nachzuweisen wäre. Die Bacillen liegen sehr häufig in den epitheloiden Zellen des Tuberkels neben deren Kern in grösserer Anzahl; dabei können sie gelegentlich innerhalb der einzelnen Zellen die grössten Form-Verschiedenheiten darbieten und als Kurzstäbchen oder Körner im Leibe der Zellen vorkommen, so dass man solche Bilder vielleicht als einen Untergang der Bacillen im Zelleib deuten könnte. Gegen diese Auffassung sprach aber der Umstand, dass man unter Anwesenheit des Tuberkelbacillus eine homogene Aufquell-

ung des Protoplasmas und eine abnehmende Tinctionsfähigkeit des Kerns beobachtete, so dass schliesslich die Zelle in ein scholliges Gebilde verwandelt wurde: dabei blieb der Tuberkelbacillus meistens deutlich gefärbt — überlebt also anscheinend den Tod der Zelle. Viele Tuberkelbacillen liegen selbstredend auch zwischen den einzelnen Zellen des Tuberkels, andere legen sich mit besonderer Vorliebe um den Kern herum, diesem dicht an; Bilder, die für ein Eindringen der Tuberkelbacillen in den Kern selbst gesprochen hätten, konnten nicht aufgefunden werden. Interessant war, dass in den frischen, pneumonischen Exsudaten, die sich in der Umgebung einer tuberculösen Wucherung entwickelten, keine Tuberkelbacillen nachgewiesen werden konnten; erst wenn dieses intraalveoläre Exudat mit in das Tuberkelknötchen aufgenommen wird und der Nekrose anheimfällt, treten auch Tuberkelbacillen deutlich hervor. Bereits in den geschilderten perivascularären Zellanhäufungen allerjüngsten Datums findet man die Bacillen; sogar in der Wandung der feinen Gefässe habe ich sie gesehen, trotz eifrigen Suchens jedoch nicht in deren Lumen. Dagegen sah man nicht selten Bilder, welche für die Einwanderung der Tuberkelbacillen aus dem interalveolären Stützgerüst in die intraalveolär abgelagerten Exsudatmassen hinein sprachen.

Ich will nicht verfehlen, dass im Jahre 1896 am hiesigen pathologischen Institut *Fiddicke* eine Dissertation über Pseudomiliartuberkulose ausgearbeitet hat, für deren Aetiologie nichts anderes als das hypothetische Maserngift in Betracht kam.

Eingehendere histologische Studien über die käsige Pneumonie wurden an einem besonders geeigneten Präparat gemacht; sie sind in der Dissertation von *Dahm* niedergelegt: Vor allem galt es die Frage zu entscheiden, ob der Tuberkelbacillus nur rein productive Veränderungen hervorzurufen imstande sei (*Baumgarten*), oder ob ausser den productiven Prozessen auch rein entzündlich-exsudative direct durch Tuberkelbacillen veranlasst werden können (*Orth*). *Lubarsch* hatte schon früher darauf hingewiesen, dass den exsudativen Vorgängen bei der Entwicklung von Infectionsgeschwülsten eine grössere Bedeutung zukomme, als man bisher angenommen habe, und ein Schüler von ihm, *Falk*, hat neuerdings Untersuchungen unternommen, die vornehmlich auf den Nachweis von Fibrin (*Weigert's Methode*) in tuberculösen Granulationen der meisten Organe des menschlichen Körpers und künstlich inficirter Kaninchen und Meerschweinchen gerichtet

waren. Es ergab sich, dass in dem Lungentuberkel, den wir hier vornehmlich herausgreifen, der Befund von feinfädigem Fibrin nahezu ein constanter war, gleichviel ob die tuberkulöse Erkrankung mehr das Bild einer akuten Miliartuberkulose darbot, oder ob sie mehr chronisch verlief und Hepatisationen vorhanden waren. Wenn nun erwiesen ist, dass in der tuberkulösen Lunge sowohl exsudative als proliferative Prozesse sich combiniren, ja sogar bei den Neubildungsvorgängen, bei den specifischen Tuberkelknötchen, die Mitbeteiligung exsudativer Vorgänge fast die Regel ist, so fragt es sich nun weiter, in welcher Beziehung die beiden histologischen Prozesse zu einander stehen. Mit besonderer Beziehung auf die käsige Pneumonie ist zu entscheiden, ob eine genuine käsige Pneumonie (Desquamativpneumonie v. *Buhl's*) vorkommt (*Buhl, Aufrecht, Cornil*), oder ob sie nur in der Combination mit tuberkulösen, knötchenförmigen Wucherungen sich entwickelt (v. *Rindfleisch, Ziegler, Orth*), und, wenn dies letztere der Fall ist, ob nicht auch einmal die käsige Pneumonie das primäre Ereignis darstellen, die Tuberkelentwicklung ein secundärer Vorgang sein kann (*Orth*). Thierexperimente von *Thaon, Klotenitsch* und *Wolkow* sprechen für die letzterwähnte Möglichkeit.

In diesen Fragen schien ein günstig gelagerter Fall wichtigen Aufschluss zu geben, den ich zu beobachten Gelegenheit hatte. Es handelte sich um eine Lunge, die an vielen Stellen die charakteristischen Erscheinungen verkäsender, tuberkulöser Neubildungen aufwies (Cavernen, käsige Bronchitis und Peribronchitis etc.), an einer anderen Stelle aber einen ganz selbstständigen fibrinösen Exsudationsprozess darbot, der seinerseits ebenfalls zur Nekrose führte, aber mit Tuberkelbildung selbst nicht vergesellschaftet war. Es fand sich ein solcher selbstständiger pneumonischer Prozess im Unterlappen der fraglichen Lunge, der fast die Hälfte dieses Lappens einnahm. Histologisch war im Bereich der käsigen Pneumonie eine ganz enorme Fibrinablagerung nicht nur innerhalb der Alveolenlumina, sondern auch im Bereich der interalveolären Septen und der gröberen interlobulären, peribronchialen und perivasculären Bindegewebszüge vorhanden (*Weigert's* Fibrinfärbung!) Dabei war das Bindegewebe so von Fibrinnetzen durchzogen und durchdrungen, dass es in das Exsudat förmlich aufzugehen schien. Mit der fortschreitenden inter- und intraalveolären Fibrinabscheidung trat eine zunehmende Nekrose des ganzen Lungengewebes, einschliess-

lich grösserer Gefässe und Bronchen hervor, wobei man oft noch lange die alveoläre Struktur des nekrotischen Lungengewebes erkennen konnte. Innerhalb der Alveolen fanden sich auch da und dort neben dem Fibrin Eiterkörperchen und desquamirtes Alveolarepithel; von zelligen Wucherungen im Interstitium, insbesondere von Tuberkelentwicklung war, wie gesagt, im ganzen Bereich der fibrinösen nekrotisirenden Entzündung nichts zu bemerken. Wo die Nekrose sehr weit gediehen war, erwies sich alles in eine körnige Masse aufgelöst, die für die *Weigert'sche* Fibrinfärbung nicht mehr zugänglich war. Die Färbung auf Tuberkelbacillen ergab in den fibrinösen Exsudatmassen nicht nur einzelne zerstreute Exemplare von Bacillen, sondern ganze Nester, förmliche Reinkulturen, Colonieen von vielen Tausenden fanden sich in den nekrotisirenden Herden.

In diesem Fall war also nicht nur die Selbstständigkeit des pneumonischen Prozesses ganz eclatant, sondern auch die ätiologische Beziehung der fibrinösen Exsudation zu dem Tuberkelbacillus ganz eindeutig. Wir müssen daher die Ansicht vertreten, dass durch das Tuberkelgift ebensogut exsudative, wie productive Prozesse veranlasst werden können, und dass diese, wie jene in einer gewissen Selbstständigkeit auftreten können, so zwar, dass die einen oder die anderen das histologische Bild vornehmlich beherrschen. Sowohl exsudative wie productive Vorgänge sind also als spezifisch tuberkulöse aufzufassen; das Charakteristische bei beiden ist eben in der eintretenden Nekrose der jeweiligen Produkte zu erkennen, in dem käsigen Zerfall, der hier die tuberkulösen Neubildungen, dort die tuberkulösen Exsudate erreicht. Nun habe ich vor Kurzem eine Sektion gemacht, die einen jungen Mann betraf, der lange Zeit als geheilter Phthisiker geführt wurde, plötzlich an einer acuten Pneumonie erkrankte und an dieser im Verlauf einiger Tage starb. Es fand sich eine alte Caverne in der Lungenspitze, mit der ein von unten her einmündender grosser Bronchus in Verbindung stand. In diesem Bronchus war ein etwa haselnusskerngrosser, weicher, käsiger Propf festgekeilt. Der Unterlappen zeigte eine weitverbreitete lobuläre fibrinöse Entzündung frischen Datums; makroskopisch waren noch keine Verkäsungen in den pneumonischen Herden zu sehen. Der fragliche Propf ward bacteriologisch untersucht und enthielt zahllose Tuberkelbacillen (durch die Kultur nachgewiesen!). Der Fall wird seinerzeit noch ein-

gehender veröffentlicht werden, da er ja einem förmlichen Experimente gleicht. —

Pollak beschrieb ein primäres Sarcom der Lunge; er stellte 16 Fälle aus der Literatur zusammen, die als primäre Lungensarcome veröffentlicht wurden, und fand, dass eine grosse Anzahl derselben von den Bronchialdrüsen ausgegangen war, also als primäre Lungentumoren nicht in Betracht kam, dass ferner weit häufiger rundzellige Sarcome, seltener Spindelzellensarcome beschrieben wurden, und dass von der Sarcomentwicklung das weibliche Geschlecht in geringerem Masse befallen wird als das männliche. Primäre Sarcome der Lungen gehören also zu grossen Seltenheiten — und an genau histologisch untersuchten Fällen ist die Literatur ganz arm. In dem von *Pollak* mitgetheilten Fall handelte es sich um einen 71 jährigen Mann, der 30 Jahre lang ohne Unterbrechung auf Seeschiffen bedienstet war und wiederholt an tropischen Krankheiten gelitten hatte; er starb unter den Erscheinungen des Icterus gravis. Die Sektion ergab eine vom Hilus der rechten Lunge entlang der gröberen Bronchialverzweigungen radiär gegen die Peripherie ausstrahlende geschwulstmässige, markige Infiltration, die zu einer Verdickung der Lungensepten und zur Verengerung der hier verlaufenden Bronchien und Gefässe geführt hatte. Die Bronchialdrüsen waren sämmtlich anthracotirt, fibrös und geschrumpft. Die Leber war über und über durchsetzt mit kugeligen, graurötlichen, markigen Geschwulstherden; im lig. hepatoduodenale fanden sich zwei welschnussgrosse, markig infiltrierte Drüsen. Mikroskopisch handelte es sich um ein Rundzellensarcom, das aber auch längliche, bis spindlige Elemente enthielt, und das im Bindegewebe der feineren Bronchen, der interlobulären und interalveolären Septen in's Lungengewebe vorwucherte; letzteres bot die Erscheinungen katarhalischer Pneumonie dar. Das Interessanteste an dem ganzen Fall war aber, dass nicht nur Sarcomzellen in dem Inhalt grösserer Blutgefässe der Lunge gefunden wurden, sondern abgestossene Alveolarepithelien, Staubzellen und einmal — eine Reihe von etwa 12 regelmässig nebeneinander gelagerter Cylinderzellen, die noch Flimmerhaare erkennen liessen. Also Alveolar- bzw. Bronchialepithel in Blutgefässen!

Die Erklärung für diese merkwürdige Thatsache ergaben Bilder, welche benachbarte Bronchial- und Gefässwände so dicht von Sarcomzellen durchsetzt und durchbrochen zeigten, dass

dadurch eine Communication ihrer Lumina durch die Sarcommasse hergestellt wurde. Die Leber war im Zustand einer diffusen inter- und intralobulären Cirrhose, die ohne Gallengangswucherung, dagegen mit mächtiger Pigmentinfiltration einherging. Das Sarcom wuchs in der Leber in den Blutgefässen, insbesondere intraacinös in den Capillaren der Leberläppchen. Der Befund von Alveolarinhalt und Bronchialepithel im Lumen der Blutgefässe dürfte einen Hinweis zu geben im stande sein auf die bei bösartigen Geschwülsten auftretenden dyskrasischen Zustände, für welche ja von jeher eine Veränderung der Säftemasse hypothetisch verantwortlich gemacht worden ist; der beschriebene Fall gibt ein anatomisches Substrat für eine solche krankhafte Säftemischung!

Ritter theilte einen Fall von primärem Enchondrom der Lunge mit: es war das wallnussgrosse, knollige und bläulichweiss gefärbte Neoplasma als zufälliger Befund am scharfen Rand des unteren Lappens der rechten Lunge bei einem älteren männlichen Individuum entdeckt worden. Im Centrum war der Tumor verknöchert und zwar fanden sich nicht nur die Knorpelmassen, sondern auch die dazwischen gelegenen bindegewebigen Septa einer Verkalkung anheimgefallen. Die ganze Geschwulst war von einer 2—3 mm dicken Bindegewebekapsel umgeben, welch' letztere durch einen kurzen bindegewebigen Strang mit der Pleura pulmonalis in Zusammenhang stand, so zwar, dass der Tumor der Pleura aufsass wie ein gestielter Polyp. Makroskopisch setzte sich die Geschwulst aus kugeligen, ellipsoiden und langgestreckten walzenförmigen Körpern zusammen, die aus reinem hyalinen Knorpel bestanden und durch derbe Faserzüge auseinander gehalten wurden. Das zwischen die Knorpelmassen gefasste und an der Peripherie der Geschwulst gelegene Lungengewebe befand sich im Stadium der Compressionsatelectase und Induration. Ueberall bestand scharfe Grenze zwischen Knorpelinseln und umgebendem Bindegewebe; an vielen Stellen wucherten die knorpeligen Massen in Lymphgefässen weiter, ohne dass aber die Endothelien dieser Räume in irgend einer Beziehung zur chondromatösen Entartung gestanden hätten. Dieser Befund eines in Lymphgefässen wuchernden Enchondroms ist für die Lunge gewiss eine Seltenheit, während die Enchondrome des Hodens häufig in Form cylindrischer und auch verzweigter Massen auftreten, die man leicht aus Hohlräumen (Lymphgefässen) herausheben kann. Bezüglich der Entstehung des beschriebenen Lungens-

enchondroms ergab die Untersuchung keine Anhaltspunkte. Die grösste Wahrscheinlichkeit hat die Hypothese von einem geschwulstmässigen Wachstum versprengter Bronchialknorpelkeime.

Ein interessantes Endotheliom der Lunge hat *Wack* mitgeteilt. Endotheliale Tumoren sind von der Pleura mehrfach beschrieben, dagegen sind die Angaben über Endotheliome des Lungengewebes selbst ausserordentlich selten. *Wack* hat nur 3 Fälle aus der Litteratur entnehmen können, Fälle von *Schottelius*, *Bostroem* und *Cahen*. Gewiss sind in der Litteratur eine Reihe von sog. Plattenepithelkrebsen der Lunge beschrieben, die dem Gebiet der endothelialen Geschwülste einverleibt gehören — jedenfalls wird den Mitteilungen über Plattenepithelkrebsen in der Lunge seit der vertiefteren Einsicht in die „Onkologie des Endothels“ mit grösserer Vorsicht gegenüber zu treten sein, als es bisher geschehen ist — um so mehr als diese Endotheliome Metamorphosen zeigen können, die sehr an Hornkrebsen erinnern, wie der von *Wack* beschriebene Fall zeigt. Bei der Sektion fand sich in diesem Fall eine handteller-grosse Pleuraschwiele, von welcher aus eine geschwulstmässige Infiltration des Lungengewebes in einem breiten Streifen nach dem Lungenhilus hinzog; die Infiltration war diffus und gegen die Umgebung ungenau abgrenzbar. Am Hilus dagegen fand sich eine derbe Geschwulstmasse, welche die grösseren Gefässe und Bronchien umgab und comprimirte; die Lungengeschwulst war central erweicht; von der Pleura aus war die 8. und 9. Rippe durchwachsen und die Haut durch die Geschwulst in kugeligen Prominenzen vorgegewölbt. Die mikroskopische Untersuchung stellte fest, dass die Geschwulst sich zusammensetzte aus Strängen von Zellen, die den Lymphspalten entsprechend angeordnet waren, und infolge dessen nicht nur vielfach mit einander in Zusammenhang standen, sondern auch in ihrer ganzen Configuration grosse Mannigfaltigkeit darboten. Die Geschwulstzellen erwiesen sich als kleine und grosse platte, protoplasmatische Gebilde mit bläschenförmigen Kernen, an denen sich eine Reihe regressiver Vorgänge abspielten, wegen derer allein schon die Geschwulst ein hohes Interesse verdiente: Schrumpfungen der Kerne zu allen möglichen Formen, Auflösung der Kerne in Schollen, Bröckel und Körner von Chromatin, Homogenisirung des Protoplasma's, faserige und schollige Zerklüftung der glänzenden homogenisirten protoplasmatischen Leiber der Zellen, Vacuolisirung des Protoplasma's

u. dgl. kommen in mannigfaltiger Ausbildung reichlich vor. Dabei erreichen die zum Teil riesenhaft grossen Zellen das Aussehen von verhornenden Plattenepithelzellen, zumal Körnelungen in den homogenen Plattenzellen vorkommen, die als Keratohyalinkörperchen gedeutet werden könnten, und obendrein schöne Schichtungskugeln wie in Hornkrebsen zur Beobachtung gelangen. Auch das in Plattenepithelkrebsen häufig zu konstatirende Phänomen einer Scheidung des peripheren (abgestorbenen) Theiles des Protoplasma's der Zellen von dem centralen (noch lebenskräftigen) (*v. Rindfleisch*), das so oft im Sinne parasitärer Einschlüsse fälschlich gedeutet wurde, tritt bei unserem Endotheliom oft in die Erscheinung. So hatte dies Endotheliom grosse Aehnlichkeit mit einem Plattenepitheliom, ja sogar mit einem eigentlichen Hornkrebs, wenn nicht die ganz charakteristische Struktur, die so eindringlich auf die Beteiligung der Lymphgefässe bzw. Lymphspalten hinwies, von vorneherein ein echtes Carcinom ausschliesse. Interessant war, dass die Färbung mit der Gram'schen Methode auf Hornsubstanz (*Ernst*) völlig negativ ausfiel; es handelte sich also, trotz aller Aehnlichkeit im histologischen Bilde, nicht um eine richtige Verhornung, sondern um eine besondere Art von Austrocknung und Sprödwerden des Protoplasma's der platten Geschwulstelemente.

IV.

Es hat immerhin etwas Prekäres, auf Grund der histologischen Untersuchung gewisser Neubildungen die Diagnose auf eine Combination zweier oder mehrerer Geschwulstformen zu stellen; insbesondere gilt das für die Combination von Sarcom und Carcinom in einem und demselben Neoplasma. Einen ganz zweifellosen solchen Fall habe ich *Klein* mitteilen lassen: es handelte sich um eine Geschwulst, die von der Nasenhöhle ihren Ausgang genommen hatte, und bei der Obduction beide Nasenhöhlen, die Kiefer- und Stirnhöhlen, sowie die rechte Keilbeinhöhle und den Nasenrachenraum völlig ausfüllte. Das Siebbein war zerstört bis auf wenige Reste der Lamina cribrosa. Flache Geschwulsthügel ragten auch in die Schädelhöhle hinein; durch die Lamina papyracea drang der Tumor in beide Augenhöhlen und von hier aus rechts in den Thränensack. Links war das Nasenbein völlig zerstört; die Geschwulst war durch das Dach der linken Kieferhöhle in die Orbita und den linken Thränensack gewachsen. Weiter hat sie die vordere Wand der

Kieferhöhle durchbrochen und ist zwischen Haut und Knochen nach unten durch das Zahnfleisch in den Mund und nach oben in die linke Augenhöhle gedrungen. Von der rechten Nasenhöhle aus ist ein Durchbruch der Geschwulst durch den harten Gaumen in die Mundhöhle erfolgt. Es fand sich keine Drüenschwellung, keine Metastase. Mikroskopisch bestand die Hauptmasse des Neoplasmas aus einem grosszelligen Sarcomgewebe, das deutliche Beziehungen zu den massenhaften Gefässen in der Weise zeigte, dass letztere von sarcomatösen Zellmänteln umscheidet waren. Massenhaft pathologische Mitosen wiesen die Sarcomelemente auf und damit im Zusammenhang stand eine weitgehende Mannigfaltigkeit in der Ausbildung der einzelnen Zellen, welche die abenteuerlichsten Kernformen darboten: wie einerseits förmliche Riesenkerne vorkamen, fanden sich andererseits auch riesenhafte Zellen mit 2—10 und mehr grossen Kernen. An anderen Stellen, da, wo das Sarcom das knorpelige Nasenseptum durchwucherte, waren die Zellformen durchweg kleiner, gleichmässiger ausgebildet, so dass hier das Bild mehr dem eines einfachen Rundzellensarcoms glich (jüngere Partien?). Endlich zeigten Präparate vom knöchernen Septum, vom Nasenbein und Nasenboden, dass die *Havers'schen* Kanälchen erfüllt waren mit grossen polymorphen, platten, epithelialen Zellen; diese waren als Abkömmlinge der metaplasirten Schleimhautepithelien zu erweisen. An vielen Stellen, besonders in den Stücken vom Nasenboden, fand sich nemlich statt Cylinder- resp. Flimmerepithels ein Epithelüberzug ganz vom Charakter der Epidermis, mit schön entwickelter Reteschicht und mit einem allerdings nicht vollkommen ausgebildeten Papillarkörper; stellenweise erlangte die Dicke des epidermoidalen Ueberzugs eine kolossale Mächtigkeit und, wenn man diesem verdickten Epithellager unter dem Mikroskop in der Continuität folgte, traf man auf Stellen, an welchen die reguläre Zusammenfügung der einzelnen Epithelzellen aufhörte und die Oberfläche bedeckt war von einem dicken Polster regellos zusammengewürfelter Plattenepithelien. Im weiteren Verlauf sieht man nun da und dort ein direktes Einwachsen der platten Epithelien von der Oberfläche her in die Tiefe, und in die *Havers'schen* Kanäle hinein, welch' letztere dabei allmählig infolge resorptiver Vorgänge eine beträchtliche Erweiterung und successive vollständige Erfüllung mit Krebszellen erleiden. Von grossem Interesse ist

ausser der überaus seltenen Combination von Sarcom und Krebs in diesem Falle die Thatsache, dass gerade am metaplasirten Epithel die carcinomatöse Entartung einsetzt. —

Dass es in seltenen Fällen zu secundärer carcinomatöser Entartung von Polypen der Nasenhöhle kommt, ist durch eine Reihe von Beobachtungen festgestellt; weniger hat man dem umgekehrten Vorgange Beachtung geschenkt. Und doch wäre es von grossem Interesse, der Frage näher zu treten, ob durch ein wucherndes Carcinom — sei dieses von der Nasenschleimhaut selbst ausgegangen oder von der Nachbarschaft in die letztere eingedrungen — Polypen hervorgerufen werden können. Für die Entstehung von Nasen-Polypen hat man ja von jeher einen chronischen Reizzustand der Schleimhaut (chronische Coryzen, Eiterungen der Nasenhöhle selbst oder der Nebenhöhlen) verantwortlich gemacht — und dieser könnte ja, theoretisch betrachtet, gelegentlich mit demselben Erfolg durch ein Carcinom dargestellt werden. So sagt denn auch *Voltini*, der es wiederholt erlebt hat, dass zunächst vorne in der Nase gewöhnliche Polypen sassen, dahinter aber ein maligner Tumor zum Vorschein kam: „es ist dies auch sehr erklärlich; bei einer gewissen Anlage zur Polypenwucherung entstehen diese, wo und wie die Nasenschleimhaut nur immer dauernd gereizt wird. Ob dieser Reiz durch einen malignen Tumor oder auf andere Weise ausgeübt wird, ist gleichgiltig.“

Ein Fall nun, der in der beregten Richtung zu einem eingehenderen Studium besonders geeignet erschien, wurde mir durch Herrn Dr. *Hellmann* hier gütig überlassen, und hat ihn *Herrmann* in einer Dissertation ausführlich erörtert: Bei einer 56jährigen Patientin hatte sich ein Carcinom der Oberkieferhöhle entwickelt, das mit polypösen Wucherungen im mittleren Nasengang combinirt hat; die Polypen sassen dem nach der Nasenhöhle vordringenden Krebs direkt auf. Das Carcinom selbst zeichnete sich durch seine teilweise kolossalen Kerne, die förmliche Riesenkernkörperchen enthielten, durch die interessanten regressiven Metamorphosen des Protoplasma's der Geschwulstzellen (faserige Zerklüftung, netzartige Auflösung, scholliger Zerfall, Vacuolenbildung) und ihrer Kerne, durch massenhafte Intussusception von Leukocyten in die Geschwulstelemente und durch die Reichlichkeit und durchweg pathologische Beschaffenheit der Mitosen aus. Die polypösen Geschwülstchen der Nasenhöhle zeigten ganz

verschiedenen Bau: teils waren es reine, meist sog. ödematöse Fibroadenome, teils frisch entzündlich infiltrierte, bereits vom Carcinom im ersten Beginn befallene polypöse Wucherungen der Nasenschleimhaut, teils waren es polypoide Vorwölbungen der Schleimhaut, die lediglich durch eine carcinomatöse Infiltration der letzteren bedingt waren. In einigen richtigen Polypen liess nun die mikroskopische Untersuchung keinen Zweifel darüber obwalten, dass ein acuter Nachschub in der entzündlich hyperplastischen Schleimhaut durch das in diese eindringende Carcinom hervorgerufen wurde: es fand sich da, wo die Krebszellen vorgeedrungen waren, im Polypen nicht nur eine kräftige granulirende Wucherung des Bindegewebes, sondern sogar frische Proliferationszustände an den Drüsen konnten constatirt werden. Nebenbei bemerkt sei, dass die vom Carcinom besetzten Polypen eine weitgehende Metaplasie des Flimmerepithelbelages in geschichtetes Plattenepithel bis zur Bildung richtiger Riffelzellen darboten. In dem beschriebenen Fall konnte man das Auftreten der polypösen Tumoren in den Nasengängen auf zweierlei Weise erklären: einmal — und hauptsächlich mit Rücksicht darauf, dass vor der klinisch gestellten Diagnose Carcinom des Oberkiefers Polypen bereits exstirpiert worden waren — kann man daran denken, dass praeexistente polypöse Wucherungen, die in den Nischen zwischen den Muscheln versteckt lagen, durch das in die Submucosa vorrückende Carcinom vorgeedrängt und so dem Beobachter sichtbar geworden sein; — zweitens aber ist es denkbar, dass durch das vorwuchernde Carcinom direkt ein Entzündungsreiz veranlasst worden sei, der seinerseits zur polypösen Hyperplasie der Schleimhaut erst geführt hätte.

Erstere Möglichkeit ist nicht abzustreiten, und was die zweite betrifft, so erinnere ich an die mikroskopisch festgestellte Thatsache, dass in den Fällen, wo die Carcinomzellen im Bereich der Polypen sich verbreiteten, diese letzteren nicht nur frische entzündliche Wucherungen des Stützgerüsts, sondern auch der Drüsen zeigten. An eine durch das Carcinom selbst hervorgerufene entzündliche Schwellung der Polypen muss also ebenfalls gedacht werden. Besonders wichtig erscheint mir ein für den Kliniker interessanter Hinweis in diesem Falle, der sich auf die verschiedene histologische Beschaffenheit der polypösen Tumoren bezieht: eine etwa vorgenommene Probeexcision zur Stützung einer in einer gewissen Richtung zu fixirenden Diagnose würde

also ein recht verschiedenes Resultat gehabt haben, je nach dem Stückchen, das man entfernt hätte.

V.

Ueber eine seltenere Form von Hämangiom in der Leber und die Genese dieser Geschwulst hat *May* Mitteilungen gemacht: Es fand sich als accidenteller Befund bei einer alten Pfründnerin eine stark fettig infiltrierte Stauungsleber, die von zahlreichen und verschieden (stecknadelkopf- bis haselnuss-) grossen rotbraunen, auf dem Durchschnitt teils rundlichen, teils ovalen, teils unregelmässig gestalteten Herden durchsetzt war; die Herde waren teils scharf gegen die Umgebung abgesetzt, teils nicht, und lagen der grössten Mehrzahl nach nahe der Oberfläche der Leber. Mikroskopisch fand sich eine mässige Hyperplasie der Glisson'schen Kapsel, insbesondere auch des Bindegewebes um die Gallengänge herum; die Portalgefässe waren ebenfalls etwas verdickt, aber ziemlich weit dabei, die Venae centrales teils dilatirt, teils aber verengt und in ihren Wandungen dicker als normal. Wo dies letztere der Fall ist, da erscheint auch die Stauung im Capillarsystem des Leberläppchens besonders stark. Es fanden sich nun alle Uebergänge von Acinis, in welchen nur eine mässige Erweiterung des um die Centralvene gelegenen Capillargebiets nachweisbar war, bis zu solchen, in welchen das ganze Läppchen von einer Capillenectasie befallen erschien, und weiterhin mit zunehmender Erweiterung der Blutbahn zu circumscripten Herden von cavernösem Bau. Von irgend welchen entzündlichen Erscheinungen oder von einer Neubildung von Bindegewebe ist im Bereiche der Cavernombildung nichts zu sehen; es gehen die „Cavernome“ — auch die, welche makroskopisch eine scharfe Grenze gegen die benachbarte Lebersubstanz aufweisen — durch eine Zone geringerer Erweiterung der Capillaren in das normale Leberparenchym über. Interessant war nun der Befund von Inseln inmitten der cavernösen Bezirke, von Inseln, welche durch Partien vom Lebergewebe gebildet wurden, die eine Erweiterung der Capillaren noch nicht zeigten, dagegen eine extreme fettige Infiltration der Leberzellen aufwiesen. Da sich immer mehrere solche Inseln innerhalb eines cavernösen Herdes vorfanden, gelangte man ohne weiteres zu der Vorstellung, dass ein cavernöser Bezirk sich zusammensetzte aus einer Gruppe von Leberläppchen, von denen die centralen Teile hauptsächlich an

der Capillarectasie teilnahmen, während sich die peripheren fettinfiltrirten Bezirke nicht, bezw. erst secundär an dieser Entartung beteiligten. Dies eigentümliche Verhalten erklärt sich wohl daraus, dass es in den stark fettig infiltrirten Teilen zu einer Compression der Capillaren durch die Leberzellen kommt, die der Erweiterung der Capillaren einen gewissen, wenn auch durchaus nicht unüberwindlichen Widerstand entgegensetzt.

Nun erscheint uns aber ein bisher unerwähnt gelassenes Ergebnis unserer histologischen Untersuchung ganz besonders wichtig. Wir sehen nemlich in den cavernösen Bezirken da, wo die cavernöse Metamorphose noch keinen besonders hohen Grad erreicht hat, eine Anordnung der durch die Capillarectasie auseinander gedrängten und atrophirenden Leberzellenbalken in Form von leicht gewundenen Strängen, so dass eine ganz entfernte Aehnlichkeit mit dem Bild eines Leberadenoms entsteht. Es ist wohl nichts einzuwenden, wenn wir diese wellige und in Windungen verlaufende Anordnung in Zusammenhang bringen mit der Schlängelung und Windung der erweiterten Capillaren — dem Verlauf dieser letzteren müssen ja in jedem Falle die Leberzellen, welche ihnen aufsitzen, folgen. Wenn wir nun neben dieser Erweiterung und Schlängelung der Capillargefäße, noch eine Veränderung im Bereich ihrer Wandung dergestalt finden, dass die Endothelzellen protoplasmareicher sind und buckelförmig in's erweiterte Lumen vorspringen — dann sind Momente genug vorhanden, die uns veranlassen können, auf die analogen Vorgänge bei der einfachen Telangiectasie hinzuweisen.

Ueberblicken wir die Wandlungen, die unsere Anschauungen über die Genese der cavernösen Entartungen der Leber durchgemacht haben, so hat sich die lange Zeit in bestem Ansehen gestandene Lehre *Virchow's* (*v. Rindfleisch*, *Frerichs* u. a.); welche in einer granulirenden Bindegewebsentwicklung das primäre Moment anerkannt wissen wollte und die Erweiterung der Blutgefäße als ein secundäres Ereignis ansah, seitens der neueren Autoren manche Einschränkung gefallen lassen müssen. Dass eine solche granulirende Bindegewebswucherung, besonders im Uebergang zum Stadium der narbigen Retraction, sehr wohl imstande ist, eine Erweiterung der eingeschlossenen Blutgefäße zu besorgen, das wird wohl Niemand bestreiten wollen; insbesondere ist es die Entwicklung der cavernösen Geschwulst im Fettgewebe, welche diese Verhältnisse besonders deutlich zur

Anschauung bringt, wie vor allem *v. Rindfleisch* gezeigt hat und ich in einer von *Matthias* ausgearbeiteten Dissertation (s. diese Berichte 1. Folge) neuerdings eingehend habe darstellen lassen. Es ist daher durchaus wahrscheinlich, dass auch gelegentlich in der Leber eine interstitielle Bindegewebswucherung mit cavernöser Metamorphose einhergeht — aber immer ist dies durchaus nicht der Fall, viele Cavernome entwickeln sich hier ohne begleitende oder vorhergehende Bindegewebswucherung.

Auch der zweite Modus der Cavernomentwicklung, den besonders *Burckhard* und *Ewald* (Ing.-Diss. Würzburg 1896) in dem Sinne vertreten, dass eine primäre, auf traumatische Ursachen zurückzuführende Leberblutung den Anstoss zu einer cavernösen Metamorphose geben möchte, entbehrt nicht sehr plausibler Begründung. Besonders hat *Ewald* in einer unter Herrn Geheimrat *von Rindfleisch* ausgearbeiteten Dissertation darauf hingewiesen, wie durch Blutungen in die pericapillären Lymphräume der Leberläppchen Cavernome entstehen könnten. Bei einer derartigen Genese würden die Stromabälkchen der cavernösen Geschwulst nicht, wie immer angenommen wird, durch die (nach Atrophie der zwischengelegenen Leberzellenreihen) aneinander gerückten Wandungen der dilatirten Capillaren gebildet, sondern das Blutgefässnetz selbst würde die Bälkchen darstellen, indem aus ihm das Blut extravasirt und in die Räume für die Leberzellen eingebrochen wäre, so dass sich infolge dieses Einbruchs eine Blutbahn neben der alten, bezw. an Stelle der alten gebildet hätte (im Bereich der sog. Lymphbahn). Für diese Auffassung spreche vor allem der Befund von dissociirten Leberzellen und deren Anwesenheit in den Bluträumen an der Peripherie der roten (i. e. cavernösen) Herde.

Eine dritte Möglichkeit der Entstehung von Lebercavernomen hat *Beneke* kennen gelehrt, indem er im Anschluss an Verstopfung von Gallengängen Atrophie des zugehörigen Leberparenchyms und secundäre cavernöse Erweiterung der Gefässe beobachtete — freilich wird dieser Modus selten genug bei der Cavernomentwicklung in's Gewicht fallen.

Die meisten neueren Autoren (*Perls*, *Orth*, *Birch-Hirschfeld*, *Ziegler*) legen für die Genese cavernöser Geschwülste in der Leber Wert auf Stauungsverhältnisse, sie fassen die Erweiterung der Capillaren im Bereich einer Gruppe von Leberacinis als den

primären Vorgang auf und halten die etwa vorhandene Bindegewebshyperplasie für ein secundär sich anschliessendes Ereignis. Durch die Experimente *Scheffen's*, welcher durch 14tägige Constriction der Lebervene typische Cavernome erzeugte, ist dieser mehr und mehr zur Herrschaft gelangten Theorie eine thatsächliche Stütze verliehen worden. Auch für den von uns beschriebenen Fall mussten wir auf die Stauung recurriren: die Cavernome hatten sich in einer exquisiten Stauungsleber entwickelt. Der *Virchow'sche* Entstehungsmodus des Cavernoms kam in diesem Fall gar nicht in Betracht: der Prozess begann vielmehr mit einer Erweiterung der Lebercapillaren zuerst in den centralen Bezirken einer Gruppe von Acinis, dann trat die Dilatation auch in den peripheren Teilen auf, und durch Confluenz benachbarter Leberacini mit erweitertem Capillarsystem entstanden grössere cavernöse Bezirke, in welchen die Bluträume durch Atrophie und Schwund feinerer Stromabälkchen sich noch weiter vergrösserten. Zugleich mit der Erweiterung der Capillaren trat aber auch eine Schlingelung derselben neben einer Schwellung der Endothelien hervor, so dass der Vorgang an das Bild der einfachen Telangiectasie erinnerte, die Dilatation der Capillaren also als ein nicht durchaus passiver Vorgang erschien: dadurch nimmt der von uns beobachtete Fall von multipler cavernöser Entartung der Leber eine etwas selbstständigere Stellung gegenüber den bisher beschriebenen Gruppen von Cavernomen ein und wir möchten diese Stellung durch die Bezeichnung des ganzen Vorgangs als einer eigentlichen (zur cavernösen Metamorphose führenden) Hämangiombildung charakterisiren. —

Statistische Erhebungen über die Lebercirrhose des Kindesalters hat *Rothschild* an der Hand eines eigenen Falles gemacht. Es kommen ätiologisch in Betracht: Alkoholmissbrauch, Syphilis, und tuberkulöse Erkrankungen im Pfortadergebiet (insbesondere Peritonitis); den acuten Infectiouskrankheiten kommt nicht die Bedeutung zu (*Kahlden, Lewerenz*), die ihnen von einigen Autoren (*Henoch, Laure, Honorat*) hinsichtlich ihres Einflusses auf die Lebercirrhose bei Kindern eingeräumt wurde. Schliesslich sind ätiologisch in seltenen Fällen wichtig Erkrankungen bzw. Missbildungen der Gallengänge (*Lotze, Freund, Lewerenz*). Hinsichtlich der einzelnen Typen der Cirrhose kommen bei Kindern sowohl hypertrophische, atrophische und biliäre Formen vor; *Lewerenz* will die sicher auf Lues zurückzuführenden

Cirrhosen als syphilitische Cirrhosen aus dem Rahmen der Cirrhose ausgeschieden wissen, wozu kein ausreichender Grund vorliegt, um so weniger als die Bildung gröberer, tiefer Lappung der Leber für die Syphilis nicht ausschliesslich reservirt ist; in früheren Stadien, insbesondere bei hereditärer Lues, kann die Lebersyphilis das gleiche Bild darbieten, wie die gewöhnliche Cirrhose.

Der Fall von *Rothschild* stellte wahrscheinlich eine Combination von Syphilis und Tuberkulose dar: Bei einem 10 jährigen Knaben hatte sich eine diffuse Cirrhose der Leber unter mässiger Vergrösserung des Organs, starker fettiger Infiltration des Parenchyms und unter stellenweise fast cavernöser Erweiterung der Capillarnetze der Leberläppchen entwickelt; die Oberfläche der Leber war glatt, nirgends waren gröbere Einziehungen, noch körnige Beschaffenheit der Oberfläche vorhanden; die Bindegewebshyperplasie war sowohl inter- wie intraacinös entwickelt. Daneben fand sich bei der Section chronisch adhaesive Bauchfelltuberkulose, ferner die Ueberreste pleuritischer, pericardialer und mediastinaler Entzündungsprozesse. Gerade die Schwielenbildung im Bereich der serösen Häute hatte im Verein mit der makroskopisch sehr an das Bild der hereditären Syphilis erinnernden Lebercirrhose und der überall zu constatirenden sclerotischen Induration der Mesenterialdrüsen in hohem Grade bei der Obduction den Verdacht auf Lues erregt; dazu kam noch, dass klinische Erwägungen für Syphilis sprachen. Die mikroskopische Analyse hat aber ergeben, dass in den peritonitischen Strängen und in den Mesenterialdrüsen typische miliare Tuberkel in das reichlich entwickelte, fibröse Gewebe eingebettet waren; in den Drüsen kam durch die mächtigen indurativen Vorgänge eine Art Heilung der Tuberkulose zu stand. In den pericardialen, pleuralen und mediastinalen Schwielen fanden sich keine Tuberkel. Der mitgeteilte Fall ist also ein weiterer Beleg für die Ansicht, dass chronische Bauchfelltuberkulose cirrhotische Prozesse in der Leber hervorzurufen imstande ist. Fraglich ist nur, ob nicht doch die Lues bei der ganzen Affection mit im Spiele ist. —

Gottschalk hat einen Fall von Scirrhus der Gallenblase mitgeteilt, der desshalb von Interesse ist, weil es sich höchstwahrscheinlich um eine secundäre Carcinose der Gallenblasenwand gehandelt hat, und der primäre Tumor durch ein Lebercarcinom dargestellt war. Es fand sich bei der

Section eine diffuse krebssige, cicatricirende Peritonitis, welche zu multiplen Darmstenosen geführt hatte (die 63 Jahre alte Frau starb an Ileus), ferner eine derb-scirröse krebssige Entartung des Netzes, und als interessanter Nebenfund dickflüssige Kotmassen im Magen, Oesophagus, Rachen, in Larynx und Trachea, und in sämtlichen Bronchen; letztere entleerten auf Druck in grossen Mengen breiigen Kot. Der Duct. cyst. war verödet; die mit der Leber vielfach verwachsene, in einen steinharten Tumor verwandelte Gallenblase hatte eine Wand von stellenweise Centimeter-Dicke, welche strahlige Bindegewebszüge in's benachbarte Leberparenchym entsandte. Von einer Schleimhaut der Gallenblase war nicht die Rede, die Innenfläche war durch ein theils glattes, schwieliges Bindegewebsstratum gebildet, theils fanden sich flache Excoriationen und unregelmässige, tiefergehende Substanzverluste; von irgend einem grösseren Zerfallsgeschwür mit den Merkmalen eines carcinomatösen Ulcus war nichts zu bemerken. Das Lumen war mit einer Menge von Steinen gefüllt. Es wurde nun bei der Section eine Serie von Schnitten durch Gallenblase und angrenzendes Leberparenchym gemacht und an einer circumscribten Stelle gefunden, dass hier die Grenze eine undeutliche war und durch zwei kirschkerngrosse, im Lebergewebe selbst gelegene, markige Knoten hergestellt wurde.

Mikroskopisch fanden sich in der schwieligen Gallenblasenwand und in den von ihr ausgehenden, das Lebergewebe zersprengenden Bindegewebszügen, ebenso wie in den Metastasen Nester, von platten Epithelzellen von meist polygonaler Gestalt und mit körnigem Protoplasma, welch' letzteres recht häufig einen grossen Fetttropfen enthielt (Siegelringform der Zellen). Dadurch erhalten die Krebszellen grosse Aehnlichkeit mit Leberzellen, und in der That ist da, wo das Carcinom in's benachbarte Lebergewebe eindringt, eine Unterscheidung, was degenerirte Leberzellen und was Krebszellen sind, sehr schwierig. Zumal schliesslich kein Uebergang der offenbar völlig zerstörten, schwielig entarteten Gallenblasenschleimhaut in die Krebsnester der tieferen Schichten der Gallenblasenwand zu constatiren war, im Gegentheil das Carcinom ausserhalb der Gallenblase, in der Lebersubstanz, viel weiter entwickelt war, wie in der Gallenblasenwand selbst — liegt die Möglichkeit sehr nahe, dass wir in diesem Falle einen primären Leberkrebs vor uns haben.

In Frage käme nur die Möglichkeit einer Metaplasie des

Epithels der Gallenblasenschleimhaut vom Cyliuderepithel in die platte Form — das ist ja oft genug beobachtet. Aber selbst diese Möglichkeit angenommen, hätte der Fall doch sein besonderes Interesse, indem er das Vorkommen einer seltenen Form des Gallenblasenkrebsses bewiese, eines Plattenepithelkrebsses ohne die bei diesem meist vorhandenen Charakteristika des Hornkrebsses, des Cancroids. *Axel Key* und *Moxon* haben solche Gallenblasenkrebse beschrieben, in welchen allerdings neben platten Zellformen cubisches und cylindrisches Epithel vorkam, ohne dass Epithelperlen und Verhornungsprozesse nachzuweisen waren.

Wie gesagt, möchte ich für den beschriebenen Fall aber für ein primäres Lebercarcinom plaidiren, indem ich die Meinung jener Autoren nicht teile, die das Vorkommen eines solchen überhaupt leugnen oder alle in der Leber vorkommenden primären Geschwülste krebsigen Charakters von den Gallengangsepithelien ableiten. —

Einen bemerkenswerten Fall von schwieligen und nekrotischen Vorgängen in der Leber und deren mannigfaltiger Combination im Verlauf einer chronischen Gallenstauung hat *Ziindorf* veröffentlicht: Die Zustände, welche durch acute oder chronische Gallenstauung in der Leber hervorgerufen werden, sind recht mannigfache. Beobachtet sind einmal: Wucherungen und Neubildungen von Gallengängen, die wie *Janowsky* gezeigt hat, nicht nur inter- sondern auch intralobulär vordringen und gelegentlich das Bild eines tubulösen Adenoms hervorrufen können, dabei scheint auch (*Janowsky*) durch Umbildung von Leberzellen, eine Neubildung von Gallengängen vorzukommen; ferner Entzündungen der Gallenwege vom Bild der „kleinzelligen Infiltration“ bis zur Ausbildung mächtiger faseriger Verdickungen; weiterhin ausgebreitetere Bindegewebsneubildungen, die man unter dem Namen der biliären Cirrhose zusammenfasst, und die ganz regellos, sowohl peri- als intraacinös, sowohl mono- als multilobulär auftreten, und, wie die Beobachtung lehrt, von regenerativen Vorgängen am Lebergewebe selbst begleitet sein können (Entwicklung von Leberzellen aus gewucherten Gallengangsepithelien etc. *Podwyssozky*); schliesslich Eiterungen und Bildung kleinerer und grösserer, buchtiger Abscesse. Die interessantesten Prozesse aber, die durch Gallenstauung, und zwar meist in den acuten Stadien derselben, hervorgerufen werden, sind nekrotische Ver-

änderungen. Meist sind diese Nekrosen klein, betreffen nur einen Teil eines Acinus, oder seltener einen solchen ganz, und sie präsentiren sich bei der Obduction als bräunliche, bis bräunlichschwarze Punkte. In dem von *Zündorf* mitgetheilten Falle, waren die Nekrosen nicht nur sehr zahlreich, sondern auch durch ihre bedeutende Grösse auffallend, und da sich zugleich, als Ausdruck der langen Dauer des Processes, ausgedehnte schwielige Vorgänge mit den nekrotischen verbanden, entstand ein schon makroskopisch durchaus merkwürdiges, und soviel ich sehe, noch nicht eingehend beschriebenes und mikroskopisch studirtes Bild: Es handelte sich um eine 38 jährige, an Meningitis verstorbene Frau, bei deren Sektion sich eine Schrumpfung und Verödung der Gallenblase, sowie eine Fistel des ductus choledochus fand, welche neben der Vater'schen Papille in's Duodenum mündete. Im linken Leberlappen war ein apfelgrosser, buchtiger Abscess. Durch die ganze Leber zerstreut traf man nun auf knotige Einlagerungen, die aus grauem bis grauweisslichem Bindegewebe bestanden, in welch' letzteres immer mehrere 5, 10—20 gelbliche, meist rundliche Herde eingeschlossen waren. Die gelblichen Herdchen waren durchschnittlich kleinerbsengross, die ganzen Knoten etwa von der Grösse einer Haselnuss. Mikroskopisch erwiesen sich die gelben Herde nicht als kleine Abscesse, wie vermutet worden war, sondern als Nekrosen, welche durch reactive Bindegewebswucherung gewissermassen abgekapselt erschienen. Die letztere konnten in ihrer Entwicklung einen doppelten Weg gehen: einmal bildete sich eine diffuse Capillarofibrosis in der Umgebung der Nekrosen aus, so zwar, dass die Capillaren zwischen den Leberzellenbalken reicher an Spindelzellen und Fasergewebe wurden, während die Leberzellen der Atrophie anheimfielen; und ein andermal trat das Bild der „kleinzelligen Infiltration“ hervor, indem einkernige Rundzellen reichlich entlang der Bahnen auftraten, welche durch die Capillaren der Leberläppchen gegeben sind, und ein netzförmiges Gerüst junger Bildungszellen darstellten, das sich mit dem Untergang der Leberzellen in Fasergewebe verwandelte. Die Nekrosen selbst liessen erkennen, dass infolge des primären Zerfalls der Parenchymzellen zu scholligem und schliesslich feinkörnigem Detritus aus den Leberläppchen ein netzförmiges Fachwerk wird, das sich aus Fasern mit spärlichen Kernen zusammensetzt; in den Lücken dieses Fachwerks liegen die theils noch erhaltenen (Peripherie der Nekrose), theils

in allen Stadien des Zerfalls anzutreffenden (Centrum der nekrotischen Plaques) Leberzellen. Das faserige Netz besitzt Spindelzellen und Rundzellen; letztere finden sich auch in den Lücken, und sind hier mit der Resorption der Zerfallsmasse beschäftigt. Die Organisation der Nekrosen geht nun so vor sich, dass das netzförmige Balkenwerk durch Zunahme an Spindelzellen und Fasergewebe sich verbreitert und so die mit den zerfallenen Leberzellen erfüllten Maschen enger und enger werden. In anderen, offenbar jüngeren Nekrosen konnte man auch eine deutliche Capillarsprossung erkennen, die sich von den in den nekrotischen Herden erhalten gebliebenen Gefässen aus entwickelte; in den Nekrosen geht nämlich jedesmal auch ein Teil der Capillaren (neben der Degeneration der Parenchymzellen) zugrunde. Bemerkenswert ist noch, dass die nekrotischen Prozesse nicht etwa die Grenze eines oder mehrerer Leberläppchen einhalten, sondern dass sie einen bestimmten Bezirk des Leberparenchyms umfassen, ganz unbekümmert um die gegebene acinöse Einteilung desselben. Neben diesen Vorgängen war eine echte und rechte, von den Gallengängen ausgehende, ältere Cirrhose mit frischeren kleinzelligen Infiltraten vorhanden, an welcher wiederum das inter- und besonders auch intralobuläre Wachstum des Bindegewebes deutlich zu studiren war. Auch Faltenbildung der Epithelbeläge der grösseren Gallengänge als Ausdruck der Schrumpfung der neugebildeten concentrischen Bindegewebslagen um die Gallengänge war zu constatiren. Das lebhafteste Interesse aber erregte die in allen Stadien der Entwicklung anzutreffende Combination degenerativer Prozesse am Parenchym und proliferativer am Stützgerüst, wie sie in den erwähnten knotigen Infiltraten zustande kam. Soll man diese Proliferationsvorgänge nun als entzündliche auffassen? Gemäss der heutzutage sich mehr und mehr bahnbrechenden Anschauungen, wird man die Wucherung des Bindegewebes im Anschluss an die Defecte des Parenchyms im Sinne einer Regeneration deuten. In dieser Hinsicht möchte ich auf die Thatsache verweisen, dass die Bindegewebsneubildung wenigstens teilweise unter dem Bilde der „kleinzelligen Infiltration“ verlief, und dass dies zum mindestens als eine stärkere Reizerscheinung gedeutet werden darf, eine Reizerscheinung, die wohl hauptsächlich durch chemische Qualitäten ausgelöst sein dürfte und auf den Zerfall des Parenchyms zurückgeführt werden kann.

von Häfen hat ein Cavernom der Leber beschrieben, das sich in der Umgebung der mit Steinen prall erfüllten Gallenblase entwickelt hatte. Gelegentlich eines Traumas war das Cavernom in die Gallenblase perforirt und hatte weiterhin zu einer Perforation der Gallenblase selbst an Stelle eines tiefen Geschwüres der letzteren geführt. Zu gleicher Zeit aber hatte sich die cavernöse Geschwulst neben der Gallenblase an der Oberfläche der Leber selbst eröffnet und war in die Bauchhöhle direkt durchgebrochen. Die letztere war mit Blut erfüllt und mit Steinen übersät.

VI.

Mit der Histologie des primären Nierenkrebses haben sich drei Arbeiten beschäftigt:

Denner hat einen primären Nierenkrebs veröffentlicht: Die betreffende Niere war zu einem Tumor von ganz bedeutender Grösse entartet, der im wesentlichen eine Reihe von markigen Geschwulstknoten zwischen einem recht beträchtlich entwickelten Bindegewebe beherbergte; da, wo umfangreiche Geschwulstknoten central erweicht sind, sieht man an der Peripherie der Erweichung teilweise sehr mächtige papilläre Excrescensen des Stromas. Die einzelnen Geschwulstkörper bieten unter dem Mikroskop ein sehr verschiedenes Aussehen: während die jüngsten Geschwulst-eruptionen eine Art adenomatösen Baues erkennen lassen, indem dichtgedrängte, durch ein zierliches Stroma auseinandergehaltene Quer- und Längsschnitte von Drüsenräumen mit deutlich erhaltenem Lumen und einschichtigem kubischem Epithelbelag im Bilde erscheinen, wird diese Struktur bei fortschreitendem Wachstum der Geschwulst mehr und mehr verwischt, und es entstehen Haufen unregelmässig zusammengewürfelter Epithelzellen, durch welche sich ein feines Septensystem von Bindegewebe durchzieht; an Blutgefässen und Blutungen sind die Geschwulstherde ausserordentlich reich. Sind in grösseren Knoten centrale Erweichungsprozesse eingetreten, was durch eine eigentümliche Art der Degeneration der Geschwulstelemente eingeleitet wird (Vacuolisirung des Protoplasmas, Verschmelzen der gesamten aneinander grenzenden Protoplasmanasse zu einem feinen spongiösen Netz, in welches die freien Kerne der Geschwulstzellen lose eingebettet sind), dann tritt ein papillomatöser Bau des Tumors hervor, indem sich lange capillarenführende, verzweigte Bindegewebssprossen von der Wand erheben, an welchen die

Epithelzellen wie Blätter an einem Stiele aufsitzen. Es lässt sich darthun, dass man es mit Pseudopapillen zu thun hat, es handelt sich um die epithelbekleideten, bindegewebigen Septa der Geschwulstknoten, die sehr oft nicht in ihrer ganzen Ausdehnung im Schnitt getroffen, oder in ihrer Continuität durch die im Inneren des Herdes entstandenen Erweichungsprozesse unterbrochen sind — sie täuschen so papilläre Excrescenzen vor. Das grobe Stromagerüst zwischen den einzelnen Knoten zeigt oft myxomatöse Entartung. Wo noch erhaltenes Nierenparenchym vorhanden ist, sieht man eine frische ausgebreitete granulirende interstitielle Nephritis, verbunden mit den Erscheinungen der Harnstauung.

Alles in allem also eine Geschwulst, die bald den Typus des Adenoms, bald den des alveolären Krebses oder medullären Carcinoms aufwies, bald den Anblick einer (pseudo)-papillomatösen Struktur darbot. Die enge Beziehung des Adenoms der Niere zum Carcinom (*Klebs, Sudek*) zeigt dieser Fall aufs neue. Wir möchten aber weniger glauben, dass es sich um eine krebsige Entartung eines wirklichen Adenoms handelt, sondern um eine Neubildung, die in den ersten Stadien wohl noch den drüsigen Charakter beizubehalten sucht, in der aber das gleichsam überstürzte Wachstum alsbald jede geregelte Aneinanderfügung der unaufhörlich neu producirtten Zellenmassen unmöglich macht.

Einen in vieler Beziehung ähnlichen Tumor der Niere veröffentlichte *Schlunck* unter der Bezeichnung Fungus carcinomatosus: es war eine über kindskopfgrosse Geschwulst, die mikroskopisch einen ausserordentlich verschiedenen Bau darbot, je nach den Stellen, denen die untersuchten Stellen entnommen waren. Makroskopisch war das Neoplasma von entschieden medullärer Beschaffenheit: ein derbes Septensystem, das an der Peripherie der Geschwulst mit einer Art fibrösen Kapsel derselben zusammenhing, trennte umfangreiche, markigweisse, hämorrhagische Knoten; der vierte Teil der Geschwulst stellte eine formlose, blutige Erweichungsmasse dar.

Histologisch sahen einzelne Stellen in der That ganz aus, wie ein Sarcom: netzförmiges Stützgerüst mit weiten Gefässen, in den verschiedenen weiten Maschen dichtgedrängte Haufen kleiner indifferenten rundlicher Kerne, deren spärlicher protoplasmatischer Anteil grossenteils zerfallen war; allerdings fehlte den Zell-

herden die Durchspannung mit einem zarten Reticulum. An anderen Stellen wird die Aehnlichkeit mit einem Sarcom noch grösser durch eine typische myxomatöse Entartung des Stromas; hier ist die Abgrenzung der Geschwulstherde gegenüber dem Stützgerüst ganz undeutlich, indem die indifferenten Geschwulstzellen die feinen Mäschen des schleimigen Stromas nach Art von Sarcomzellen ganz diffus durchsetzen: es hat an diesen Stellen die Neubildung auch nur die entfernteste Aehnlichkeit mit einem Krebs aufgegeben, eher könnte man von lymphoidem Sarcomgewebe reden. Nehmen wir andere Bezirke zur Untersuchung, so tritt ein ganz anderes Bild hervor: solide Zellhaufen und -Stränge, letztere gewunden, anastomosirend, langgestreckte Walzen bildend, Sprossen aussendend, zu ring- und rosettenförmigen Figuren sich zusammenschliessend — und das alles in buntem Durcheinander innerhalb eines exquisit schleimigen Gerüsts: auf diese Weise tritt bald das Bild des Alveolarkrebses hervor, bald wird man an bedeutend verbreiterte, plump gewundene, zellerfüllte Harnkanälchen erinnert, bald sieht die Wucherung thatsächlich einer endothelialen Geschwulst nicht unähnlich. Und dabei ist die interessante Thatsache zu notiren, dass an anderen Stellen das Neoplasma fast wie ein reines Adenom gebaut ist, und dass sich alle Uebergänge finden lassen bis zu den Bildungen des Drüsenkrebsses, wo nach Durchbruch der Membrana propria die epitheliale Wucherung, grossenteils noch mit Beibehaltung eines Lumens, zur bis ins Ungemessene führenden Auskleidung sämtlicher, zur Verfügung stehenden Spalten des Bindegewebes schreitet.

Wir haben also einen Krebs der Niere vor uns, dessen histologischer Bau wiederum die enge Beziehung der Nierencarcinome zu den adenomatösen Neubildungen dieses Organes zeigt, der aber andererseits im weiteren Wachstum die Beziehung zum Adenom mehr und mehr verliert und durch die Bilder des Adenocarcinoms übergeht zu dem Typus des Alveolarkrebses und schliesslich unter Verlust jedweden epithelialen Charakters der Geschwulstelemente zu sarcomähnlichen Bildungen, die durchaus an medulläre Rundzellensarcome erinnern, andererseits aber unter Zuhilfenahme einer myxomatösen Entartung des Stroma's sich bis zu dem Habitus eines Lymphosarcoms entwickelt; endlich kamen Stellen vor, wohl da, wo das Geschwulstmaterial innerhalb perivascularer Lymphräume fortwuchert, Stellen,

die an das Bild von Endotheliomen erinnerten: so gibt das Neoplasma in seinen verschiedenen Teilen alle drei Haupttypen der malignen Geschwülste in ihren histologischen Structuren wieder — und dies Alles als das Ergebnis einer geradezu ungeheuerlich rapiden Zellproduktion, die dafür sorgt, dass der Typus des physiologischen Wachstums, den die Geschwulst noch überall in ihren ersten Schösslingen erkennen lässt, gleichsam in statu nascendi wieder zerstört und durch das überstürzt weiter produzierte Zellmaterial völlig unkenntlich gemacht wird.

Der Fall zeigt, wie bei komplizirt gelagerten Fällen man erst durch eine genaue Untersuchung der verschiedensten Partien einer Geschwulst ihrer Entstehungsgeschichte auf die Spur kommen kann und die vielfältigen Bilder unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt zu bringen im stande ist.

Die alte Bezeichnung „Fungus“ ist aber in der That für solche Geschwülste, wie die eben beschriebenen, recht geeignet, wenn man dadurch das durchaus wilde Wachstum und den Mangel einer nach irgend einer Seite hin sich genau charakterisirenden histologischen Struktur ausdrücken will. Hat man dann durch die histologische Analyse die Genese der Geschwulst festgelegt, so setzt man der Bezeichnung „Fungus“ je nach dem Ergebnis der Untersuchung das Epitheton „carcinomatodes“ oder „sarcomatodes“ bei. In dem eben beschriebenen Fall könnte man noch „hämatodes“ beifügen: denn eine stellenweise bis zu cavernösen Bildungen und zu umfangreichen diffusen Blutlachen führende Gefässerweiterung komplizirte überall das histologische Bild, wobei diese Dilatation der Blutbahnen in einem gewissen causalen Zusammenhang stand mit der myxomatösen Entartung des Stroma's und mit den umfangreichen Erweichungs- und Zerfallszuständen innerhalb der Parenchymknoten der Neubildung (Wegfall des Seitendruckes auf die Gefässwände!).

Ein primäres Nierencarcinom bei einem 4 Jahre alten Mädchen veröffentlichte noch *Lechla*; es wurde von Dr. *Rindfleisch* (Stendal) operirt: Makroskopisch sass der l. Niere, und zwar deren oberem Pol, ein weicher, rundlicher Tumor auf von poröser Beschaffenheit und mit der Tendenz zu Hämorrhagien. Die Niere geht nicht in den Tumor auf, sondern ist durch denselben an ihrem oberen Pol nur comprimirt. Auch die mikroskopische Untersuchung stellte fest, dass überall eine scharfe, durch ein binde-

gewebiges Stratum garantierte Grenze zwischen Nierengewebe und Neubildung bestand. Die Capsula propria der Niere geht continuirlich auf den Tumor über; an einer Stelle der Geschwulst ist sie durchbrochen; es entleert sich hier aus einer fluctuirenden Stelle des Tumors eine klare bernsteingelbe Flüssigkeit. Zwischen beiden Blättern der Capsula propria befindet sich ein grosser cystischer Raum, der mit derselben Flüssigkeit gefüllt ist. Diese Cyste war schon bei der Operation entdeckt, und constatirt worden, dass der Inhalt derselben leicht nach H a r n roch.

Mikroskopisch zeigte die Geschwulst eine Zergliederung in einzelne, durch bindegewebige Massen getrennte Abteilungen, die ihrer Gestalt und sonstigen Beschaffenheit nach in etwas an die fasciculäre Anordnung der normalen Nierensubstanz erinnerten. Das eigentliche Stroma dieser Fascikel wird durch ein u n f e r t i g e s Bindegewebe dargestellt, das teils den Rundzellen- teils den Spindelzellentypus aufweist, weniger aber sich durch die Ausbildung einer richtigen faserigen Intercellularsubstanz auszeichnet. In einer solchen Unordnung sind in der fraglichen Geschwulst Stroma und epitheliale Formationen durcheinander gemengt, dass man sofort den Eindruck erhält, es möchte sich nicht um ein blosses Vordrängen epithelialer Massen in ein bindegewebiges Stroma handeln, welch' letzteres seinerseits einfach r e a c t i v e Wucherungsvorgänge aufwiese — sondern es führte das histologische Bild direkt zu der Annahme hin, dass die Wucherung des Bindegewebes und Epithels in einer ebenbürtigen Concurrenz stehe. Die epitheliale Proliferation bildet sowohl lumenhaltige Tubuli als solide Epithelkörper mit allen Uebergängen zwischen diesen beiden Hauptformen. Die Tubuli liegen häufig in grösseren, durch Binde substanz gut abgegrenzten Gruppen und verlaufen auch hie und da in kurzen Windungen; sie tragen ein meist mehrschichtiges, sich der Cylinderform näherndes Epithel, eine deutliche Membrana propria fehlt meist. Von diesen tubulös-adenomatösen Bezirken finden sich nun alle Uebergänge zu echt krebsigen Wucherungen: mit der Erfüllung der tubulösen Gänge durch Epithelzellen treten Bezirke auf von adenomatösem Bau, in denen lumenhaltige und lumenlose Drüsenkörper miteinander abwechseln. Weiterhin bilden sich infolge einer regelloseren Durchwachsung von Epithel und Bindegewebe kleinere und grössere vielgestaltige Nester von Epithelien aus, bis zu umfangreichen soliden Krebsherden. Oft ist auch inmitten der soliden Carcinomkörper eine

Reihe von lumenhaltigen Tubulis mit mehrschichtigem Epithelsaum noch erhalten, so zwar, dass diese Tubuli, ohne dass sie durch eine Membrana propria oder durch Faserzüge nach aussen abgegrenzt sind, rings von den wuchernden Epithelmassen umgeben werden. Bemerkenswert ist noch, dass Bildungen am Epithel vorkommen, die an die Entwicklungsgeschichte der Glomeruli erinnern, indem gewisse Tubuli an einer Stelle in kugelige Erweiterungen auslaufen: hier fehlt nur die, bei der normalen Entwicklung der Niere eintretende, Einstülpung des kleinen Epithelbläschens durch eine von aussen her vordringende gefässhaltige Bindegewebsprosse, um das Gebilde völlig zu einem in Entwicklung begriffenen Glomerulus zu stempeln. Aber freilich in solchen Neoplasmen darf man ein so geordnetes Zusammenarbeiten der epithelialen Formationen und der Blutgefässbindestanz nicht erwarten!

Alles dies zusammengenommen und in besonderer Erwägung der schon angeführten Thatsache, dass der Tumor überall sich als völlig gegen das normale Nierengewebe durch ein Bindegewebsstratum abgegrenzt erwies — möchten wir unsere Geschwulst als aus einem verlagerten, in abnormer Weise zur Entwicklung gekommenen Nierenkeim entstanden auffassen, wobei sich an dem Aufbau des Gewächses Bindegewebe wie Epithel in gleicher Weise activ beteiligen. Die Wucherung des Epithels ist von vorneherein derart, dass es zur Entwicklung von Tubulis und zu einer, wenn auch unvollkommenen Ausbildung von Glomerulis kommt. Das physiologische Verhältnis zwischen Bindegewebs- und Epithelwucherung, wie es eben gerade für die normale Entwicklung der Niere notwendig ist, ist in unserem Falle aber sehr gestört: es kommt weder zur Entwicklung einer membrana propria, noch zur typischen Anordnung der Tubuli, vielmehr zu einem regellosen gegenseitigen Durchwachsen der bindegewebigen und epithelialen Elemente — die ursprünglich drüsige Anlage geht mangels jedweden geordneten Entgegenkommens seitens des Blutgefässbindegewebsapparates in eine carcinomatöse Proliferation über. An einigen Stellen ist die Wucherung des jugendlichen Bindegewebes so bedeutend, dass die epithelialen Bestandteile auf grosse Strecken hin auseinandergesprengt werden.

Aus einem Nierenkeim also, der aus irgend welchen, natürlich unbekannt bleibenden Gründen nicht zum normalen Aufbau

der betreffenden Niere herangezogen wurde, hat sich nach meiner Ansicht die beschriebene Geschwulst entwickelt, und die atypische Wucherung des Epithels ist bedingt durch den mangelnden Einfluss ordnender und richtender Kräfte, welche bei der normalen Entwicklung für die typische Disposition der einzelnen, das Organ zusammensetzenden Teile sorgen. Solche versprengte Keime sind ja, wie *Cohnheim* sich ausdrückt, nicht Objekte der formbildenden Kräfte des Organismus.

VII.

Die gleich näher auszuführende Beobachtung eines beginnenden Krebses in versprengten Brustdrüsenkeimen veranlasste mich, *Blome* nicht nur zu einer eingehenden Darstellung und einer von modernen Gesichtspunkten ausgehenden kritischen Erörterung der *Cohnheim-Ribbert'schen* Geschwulsthypothese anzuregen, sondern auch eine literarische Zusammenstellung zu geben von allen Geschwulstformen, gut- und bösartigen, die bisher auf Keimverlagerung, Gewebsverirrung, embryonale Bildungsfehler u. dgl. zurückgeführt worden sind. Es fand sich in letzterer Beziehung, dass es kaum eine Geschwulstform gibt, für die nicht gelegentlich der Ursprung im *Cohnheim'schen* Sinne angenommen worden ist. Nach einer in der angegebenen Richtung fleissig ausgearbeiteten Zusammenstellung geht *Blome* auf das spezielle Thema ein und entwickelt die Geschichte der *Mamma accessoria*, bezw. der *Polymastie* und *Polythelie*. Schliesslich geht er auf seinen eigenen Fall über: es handelte sich um eine 46jährige Frau, bei welcher sich einige Centimeter lateral von der normal entwickelten und durchaus keine Veränderungen zeigenden *Mamma*, der Höhe der Brustwarze entsprechend, mehrere kleine Knötchen in dem Unterhautfettgewebe entwickelt hatten, die wegen ihrer Schmerzhaftigkeit die Operation nötig machten. Das von Professor *Rosenberger* exstirpirte und übersandte Präparat stellte ein Conglomerat von Fettläppchen dar, in welche 4—5 kaum haselnusskerngrosse, graurötliche Geschwülstchen eingebettet waren, so zwar, dass ein Teil derselben leicht auszuschälen war, ein anderer durch Ausläufer mit dem umgebenden Fettgewebe fest verbunden erschien. Die Knötchen stellten sich mikroskopisch dar als zusammengesetzt aus einem bindegewebigen, nachweisbar durch schwierige Umwandlung von Fettgewebe entstandenen Stroma, in welches epitheliale Formationen in der buntesten Anordnung und

in grösster Regellosigkeit eingelagert waren. Die einzelnen epithelialen Anlagen schienen vielfach in gar keinem organischen Zusammenhang miteinander zu stehen; viele machten den Eindruck des Unvollkommenen und erweckten die Vorstellung, dass es sich um rudimentäre Complexe handeln möchte: Quer- und Längsschnitte von Tubulis mit gut ausgebildetem cylindrischem oder cubischem Epithel, mit deutlicher Membrana propria und deutlichem Lumen fanden sich neben Bezirken, in denen das Epithel indifferente Formen zeigte, und nicht mehr zur Umsäumung eines centralen Hohlraumes angeordnet erschien. An anderen Stellen traf man ferner auf Conglomerate von Drüsensubstanz, die hier eine gewisse entfernte Aehnlichkeit mit einem Läppchen der normalen Brustdrüse hatten, aber von wesentlich verschiedenem Aussehen bezüglich ihres feineren Baues waren; von solchen Bildungen fanden sich alle Uebergänge zu Herden, in welchem das Verhalten des ganz und gar nicht differenzirten Epithels und dessen Anordnung gegenüber der hier ausgiebig concurrirenden Bindegewebswucherung es fast unmöglich machte, die ganze Zellmasse richtig zu analysiren. Daneben erschienen Bilder, die an entwicklungsgeschichtliche Vorgänge bei der Bildung der Mamma erinnerten: an Tubulis von zum Teil beträchtlicher Länge sah man verkümmerte Drüsenalveolen angelagert, als Ausstülpungen bzw. seitliche Auswüchse dieser Tubuli, weiterhin wurden kurze solide Zellsprossen an erweiterten Drüsengängen nachgewiesen.

Die Unvollkommenheit, die allen diesen Bildungen eignet, äussert sich auch darin, dass einzelne Drüsenräume nur zur Hälfte mit Epithel bekleidet sind, und dass ferner in einem und demselben Drüsenkomplex die allerverschiedensten Formen am Epithel vorkommen können. Bis hierher haben wir es mit epithelialen Formationen zu thun, die deutlich umschrieben sind, und bei denen trotz ihrer Vielgestaltigkeit der Verdacht auf Carcinom nicht wohl gerechtfertigt wäre: es handelt sich um verkümmerte, unvollständig entwickelte, durch Bindegewebswucherung versprengte Keimanlagen. Dass die Proliferation von Seiten des Stützgewebes auch zu einem teilweisen Schwund der drüsigen Bildungen führt, konnte ebenfalls an atrophischen Zuständen der Epithelformationen, sowie an Verengerungen und Verödungen grösserer Drüsengänge erkannt werden. Ebenso ist ja wohl auch die zu beobachtende Bildung kleiner Cysten ein

Phänomen, das mit der Wucherung des Bindegewebes in engem Zusammenhang steht. Neben dem geschilderten Befund von unvollständig, mangelhaft entwickelten und atrophirenden Epithelbezirken trifft man aber auch auf solche mit mächtigen Wucherungsvorgängen: es entstehen hiebei nicht nur förmliche adenomatöse Herde, in denen regellos durcheinander geworfene Drüsenschläuche, mit oder ohne seitlichen Sprossen, mit kernreicher Membrana propria ausgestattet und oft einen vielschichtigen Epithelsaum aufweisend, in ein spärliches Bindegewebe eingelagert sind, sondern die Proliferation steigert sich da und dort zu einer echt carcinomatösen Wucherung, indem mit zunehmender Polymorphie der Kerne, unter Durchbruch der Membrana propria und unter Erfüllung der Saftspalten mit Epithelzellen vielgestaltige „Krebskörper“ in das Stützgewebe eingeschlossen erscheinen. Gerade die Kombination primär unvollkommener Durchbildung, sekundärer, durch die schwierigen Prozesse veranlasster Atrophie, und schliesslich bis zur krebsigen Entartung gesteigerter progressiver Metamorphose am Epithel war es, die das Studium der fraglichen Geschwülstchen so interessant machte. Die eingehende Schilderung des histologischen Befundes wolle man in der Dissertation von *Blome* nachlesen. Die beobachteten Knötchen stellten also, wie schon bei der makroskopischen Betrachtung vermuthet wurde, versprengte Brustdrüsenkeime dar — und die Thatsache, dass in diesen verlagerten Keimen ein Carcinom in seiner Entwicklung, wenn ich so sagen darf, überrascht wurde, dürfte von recht allgemeinem Interesse und weittragender Bedeutung sein. —

Gassert hat einen selteneren *Mammatum* beschrieben, der bei einer ziemlich gleichmässigen Dicke von etwa $4\frac{1}{2}$ cm einen Längendurchmesser von 12 und einen Breitendurchmesser von 13 cm besass. Makroskopisch waren in eine Textur von dem Charakter eines einfachen Adenoms, (das übrigens auch in das Fettgewebe und die Muskulatur vordrang) Cysten und grössere Zerfallsherde eingelagert, neben knotigen und diffusen Infiltraten von mehr porösem Aussehen. Die mikroskopische Untersuchung stellte ein Neoplasma fest von äusserst gemischtem Bau: je nach den Stellen, an denen die Geschwulst zur Untersuchung kam, fanden sich die Bilder der *Hypertrophia mammae*, bezw. der *Mamma lactans*, oder Uebergänge zu unregelmässigerer Anordnung der nach

physiologischem Vorbild proliferirenden drüsigen Neubildung vom Charakter des einfachen Adenomes, weiterhin Uebergänge zu einfachen cystischen Erweiterungen innerhalb der adenomatösen Bezirke, und schliesslich zum Schwund der Septen zwischen benachbarten dilatirten Drüsenräumen, zu Bildern also vom Charakter des Adenoma cysticum pseudopapillare. Innerhalb aller dieser Neubildungsbezirke fand sich ein einschichtiger Epithelbelag aus cubischen Zellen und ein derartiges Entgegenkommen der Binde substanz gegenüber der epithelialen Proliferation, dass zum mindesten eine Membrana propria zur Ausbildung kam. Ganz anders verhielten sich andere Stellen der Geschwulst: hier adenomatöse Bezirke, auch mit cystischen Erweiterungen, von ganz unregelmässigem Bau, ohne Membrana propria, und gebildet von polymorphen grossen Epithelzellen mit reichlichem Protoplasma und intensiv gefärbten Kernen; hier Faltungen und papillenartige Aufthürmungen des polymorphen Epithels, rein epitheliale Pseudopapillen, dann so dichte Durchwachsung und Auskleidung sämtlicher Spalten des Bindegewebs seitens der epithelialen Proliferation, das umfangreiche Erweichungen entstehen, innerhalb welcher wiederum die Reste des epithelbekleideten Stromas als dendritisch verzweigte, falsche Papillen imponiren, schliesslich hier Uebergänge zu soliden Epithelwucherungen, zur Bildung echt carcinomatöser Nester von polymorphen Epithelzellen.

Auf der einen Seite zeigte die Geschwulst also eine, wenn auch sehr ausgebreitete, aber doch den Typus physiologischen Wachstums einhaltende Neubildung von Drüsen, auf der anderen die regellose, schrankenlose Proliferation eines polymorphen Epithels, deren Endergebnis nicht ein Zusammenschluss zu organischem Zusammenhang war, sondern eine fortgesetzte Zerstörung und Auflösung des Mutterbodens.

Die landläufige Auffassung solcher Verhältnisse ist nun die, dass man von einer carcinomatösen Entartung eines bislang gutartigen Adenoms spricht, und sich vorstellt, dass aus irgend einem Grund die Epithelwucherung aus gezügelten Bahnen in anarchische Wildheit umschlägt. Bei einer solchen Auffassung ist aber zu verlangen, dass man nachweise, wie da und dort in den Drüsenräumen mit schöner Membrana propria und einfachen cubischen Epithelbelägen, unter eintretender Polymorphie der Zellen und unter Bildung mehrschichtig aufgetürmter Zelllagen, die Membrana propria durchbrochen wird, dass man also nach-

weise, wie die rein adenomatöse Neubildung Übergänge zeigt und in continuirlichem Zusammenhang steht mit den carcinomatösen Herden. Das ist ja wohl auch für manche Fälle geschehen — aber vielleicht war oft diese Deutung von einer begrifflichen Voreingenommenheit beherrscht. Es liegt freilich nahe, wenn in einem Adenom carcinomatöse Bilder auftreten, daran zu denken, dass sich das Carcinom aus dem Adenom heraus entwickelt habe; es wird diese Annahme wohl auch oft durch die mikroskopische Untersuchung wahrscheinlich gemacht, indem die krebsige epitheliale Neubildung sich mit der einfach hyperplastischen so vermischt, dass Übergangsbilder genug zu construiren sind; das wird insbesondere dann der Fall sein, wenn die krebsige Neubildung in die adenomatöse einbricht. Aber eine andere Deutung hat auch ihre Berechtigung — und diese möchte ich für die *Gassert'sche* Geschwulst betonen, für welche ich auf Grund des histologischen Befundes zu der Ueberzeugung gekommen bin, dass hier in einem Adenom, an irgend einer Stelle desselben, ein Carcinoma adenomatousum zur Entwicklung gekommen ist, und dass sich hier zwei Geschwülste gegenseitig durchwachsen, eine gutartige und eine destruierende, zwei Geschwülste, die nichts miteinander zu thun haben: die eine bildet Drüsenräume mit Membrana propria und einfachem cubischen Epithel, die andere durchwächst regellos mit ihren polymorphen, indifferenten Elementen das Bindegewebe sowohl, als das Adenom, in welchem sie aufgeschossen ist. Und diese Deutung gebe ich der Geschwulst vor allem deshalb, weil überall die eine Art der Neubildung von der anderen zu trennen ist, und keine Bilder vorkommen, die man als Übergänge der einen Art in die andere zu deuten in die Lage käme. Also ein Adenom und ein Carcinom in derselben Mamma! —

Selling hat einen Krebs der Brustdrüse beschrieben, der anfänglich Schwierigkeiten bezüglich einer exakten Diagnose, ob Sarcom oder Carcinom vorliege, bereitete, und der in seinem feineren histologischen Bau so durchaus von den vielfach beschriebenen Hauptformen der Mammacarcinome und deren Abarten differirte, dass *Selling* nach sorgfältiger Durchforschung der Literatur sich für berechtigt hielt, den Tumor für eine durch kein beschriebenes Analogon zu belegende Neubildung zu halten. Es handelte sich um eine kleinzellige Geschwulst der Brustdrüse mit meist ganz indifferenten Zellenformen, eine Geschwulst, die nachweisbar innerhalb der grösseren Drüsengänge

und der Lymphgefäße wucherte. Unter teilweise beträchtlicher Dilatation dieser Räume und deren Erfüllung mit dem indifferenten Zellmaterial entstand eine ganz merkwürdige Konkurrenz von Seite des Blutgefässsystems, die sich nicht etwa in der Ausbildung papillärer Excrescenzen äusserte, sondern etwa in folgender Weise zur Entwicklung kam: In einem vielbuchtigen, mit ausgeschweiften Conturen versehenen, endothelbekleideten, dilatirten Lymphraum schiebt sich an einer Stelle der Wand eine Kolonie von kleinen indifferenten Krebszellen hin, alsbald einen immer dichteren Belag der Wand mit zelligem Material besorgend; (an solchen Stellen sieht es oft aus, als ob die Lymphspaltenendothelien selbst die Brutstätte der producirten Zellmassen seien; man kann sie jedoch nicht selten unterhalb der Geschwulstzellen an der Wandung des Lymphraums beobachten). Alsbald bildet sich von der Wand des Lymphraums eine Einsprossung von Blutgefässen aus in Gestalt knopfförmiger Vortreibungen; während diese Einsprossung zuerst nur da eintritt, wo die Geschwulstzellen angelagert sind, wird sie bald ganz allgemein, sobald der Raum mit Zellmaterial sich ganz und gar erfüllt hat: von allen Seiten sprossen junge Gefässe vor, die im weiteren Verlauf mit einander zu einem Netz neugebildeter, teilweise sehr weiter und strotzend gefüllter Blutbahnen zusammentreten. Indem nun der Geschwulstherd sich mehr und mehr durch excentrisches Wachstum vergrössert, entstehen umfängliche, meist kugelige Geschwulstkörper, aus denen das Neoplasma zum weitaus grössten Teil zusammengesetzt ist, und die etwa folgenden Bau aufweisen: Die grossen, von indifferenten Zellen erfüllten Hohlräume sind durchzogen von ovalen, runden, verzweigten secundären Hohlräumen, die ihrerseits nichts anderes darstellen, als von wenig Fasern und Zellen durchzogene perivasculäre Lymphräume, die ihrerseits das die Zellmasse durchziehende Blutgefässnetz gegen diese letztere selbst begrenzen. Nun stelle man sich noch vor, das die Tumorzellen, welche an die feine Faserlage, die den perivasculären Lymphraum nach aussen begrenzt, anstossen, sich hier zu niedrig cubischen Zellen aus der indifferenten Form herausdifferenziren, dann hat man eine ungefähre Vorstellung von dem komplizirten Bild, das solch ein fertiger Geschwulstknoten darbietet: dadurch, dass die Blutgefässe in den mannigfachsten Verzweigungen und Windungen die Zellenmasse

der grossen Geschwulstkörper durchsetzen, und zweitens dadurch, dass die an die ebenso verzweigten und gewundenen perivascularären Lymphscheiden angrenzenden Tumorzellen in einem einzeiligen cubischen Epithel angeordnet sind, wird in der That ein ganz eigenartiger Anblick dargeboten! Noch weiter wird das Ganze komplizirt durch eine, aus der beschriebenen histologischen Einrichtung der Geschwulstknoten heraus übrigens ganz leicht abzuleitende und erklärbare, stellenweise hervortretende cavernöse Metamorphose der Blutbahnen. Mit Rücksicht auf die eigentümliche Verbreitungsweise des beschriebenen Carcinoms gaben wir ihm die Bezeichnung eines Carcinoma intracaniculare, während die üppige Proliferation der, die Carcinomnester durchwachsenden Gefässe, von denen aus übrigens im weiteren Verlauf ein stützendes Stromawerk sich entwickelt, die Gesamtbenennung des Tumors als Carcinoma intracaniculare proliferans gerechtfertigt erscheinen lässt. Der Fall ist übrigens wieder ein typisches Beispiel für den formativen Einfluss den das Epithel auf die Stützsubstanz ausübt — in der ersten Folge meiner Berichte habe ich hiefür mehrere Beispiele angeführt und die Verhältnisse eingehender besprochen. —

Eine bisher noch nicht beschriebene, durchaus auf die Oberfläche der Scheidenschleimhaut beschränkte carcinomatöse Wucherung, die sich von einem Krebs der Portio vaginalis aus entwickelt hatte, habe ich durch *Gallien* veröffentlichen lassen: In allen von *Gallien* aus der Literatur zusammengestellten Fällen von oberflächlichem Fortschreiten eines Portiokrebses auf die Scheide (*Williams* und *Seelig*) wird das histologische Bild überall in der Weise geschildert, dass die vom Krebs am weitesten entfernten Partien vollständig normale Schleimhaut zeigen; kommt man der erkrankten Stelle näher, so kann man eine Verdickung des Plattenepithels nachweisen, bedingt durch Wucherung seiner tiefsten Schichten; dann folgen Stellen, in welchen die tieferen Schichten vereinzelt Zapfen in die Tiefe senden; je näher der Neubildung, desto häufiger treten diese Zapfen auf, werden dicker und dringen weiter in die Tiefe; schliesslich folgt das ausgebildete Carcinom.

Ganz anders waren die Verhältnisse gelagert in dem von *Gallien* mitgetheilten Fall: Bei der Sektion fand sich eine Pyometra und ein oberflächlich zerklüftetes Carcinom der portio

vaginalis; der an die portio sich anschliessende Teil der Scheidenschleimhaut zeigt einen, rings die Scheide einnehmenden, etwa 3 cm hinabreichenden, graurötlichen Belag, dessen untere Grenze unregelmässig ausgezackt, aber scharf gegen die Umgebung abgesetzt ist. Dadurch ist die Oberfläche der Scheidenwand uneben, körnig. Der Belag liess sich teilweise (besonders an den am weitesten nach abwärts vorgeschobenen Partien) leicht abstreifen; die Scheidenschleimhaut zeigt sich darunter an den, dem eigentlichen Carcinomherd zunächst gelegenen Stellen etwas uneben, sonst aber glatt. Unter dem Mikroskop erkennt man, dass der Belag aus polymorphen Plattenepithelien besteht. Die Scheidenschleimhaut im allgemeinen erwies sich makroskopisch sowohl, wie mikroskopisch schwierig entartet, chronisch entzündet; es fehlte eine papillenträgende Tunica propria; das Epithel war vielfach überhaupt nicht zu sehen, wo es vorhanden war, stellte es eine dünne Plattenepithelschicht dar mit rückläufigen Veränderungen, die an Verhornungsprozesse erinnerten. An der Oberfläche der also schwierig entarteten Schleimhaut treten, wenn man sich gegen den körnigen Belag hin vorbewegt, mikroskopische Unebenheiten und Hervorragungen auf, die durch Ansammlungen polymorpher, zusammengewürfelter, platter Epithelzellen gebildet sind. Da wo die Anhäufungen an Masse zunehmen, hat sich eine papilläre Sprossung des Bindegewebes und der Blutgefässe von der Unterlage aus entwickelt, welche allmählich sich zu einem Gerüst für das in dicken Polstern angehäufte epitheliale Substrat ausbildet; diese papilläre Aussprossung des Bindegewebes erreicht aber jeweils nur an den Stellen der Scheide einen grösseren Umfang, die dem Portiokrebs zunächst gelegen sind. Bei diesem ohne Zweifel völlig auf der Oberfläche hinwuchernden Carcinom war es nun von Bedeutung, zu erforschen, ob das carcinomatöse Epithel das praeexistierende in homologem Sinne „infiltrirt“, oder ob, wenn letzteres sich nicht an der Wucherung beteiligt, das erstere oberhalb oder unterhalb des normalen Epithels der Scheidenschleimhaut vorwärts kriecht. Die daraufhingerichtete Untersuchung hat ergeben, dass die Carcinomzellen bei ihrer weiteren Verbreitung unter dem normalen Epithel hinwegkriechen, welch' letzteres sie dabei buckelförmig vorwölben: es liegen Praeparate vor, die zeigen, wie das Epithel der Scheidenschleimhaut sich in einschichtiger Lage auf ein subepithelial gelegenes Carcinomzellennest hinüberschlägt und dasselbe an seiner Oberfläche überzieht. Ich möchte

glauben, dass die schwielige Metamorphose der Scheidenwand in diesem Falle das Hauptmoment darstellt, welches das Vordringen der Carcinomzellen in die Tiefe, verhindert hat. Mit solchen schwieligen Prozessen ist ja immer auch eine Verödung der feineren Saftspalten und Lymphbahnen verbunden, so dass also die Wege, welche die Carcinomzellen sonst so gerne zu ihrer Verbreitung benützen, in diesem Falle verschlossen waren. Auf einen Punkt möchte ich noch hinweisen, nämlich auf die Rolle, die der Blutgefässbindegewebsapparat gegenüber den Carcinommassen spielt: Es wurde erwähnt, dass da, wo Carcinomzellen an der Oberfläche in reichlicherer Weise sich ablagern, alsbald auch eine gefässführende Bindegewebsprosse sich in das abgelagerte krebsige Epithel einstülpt. Dieses Zuhilfekommen des Blutgefässbindegewebsapparats gegenüber den Epithelformationen (formativer Einfluss der letzteren auf ersteren) ist ja eine Erscheinung, der wir unter physiologischen und pathologischen Zuständen häufig begegnen: nur ist in dem mitgetheilten Falle der ganze Vorgang nach der Seite hin interessant, dass es nicht ein normales, sondern ein krebsiges Epithel ist, für das der Organismus die Besorgung von Ernährungsbahnen übernimmt — wie man erkennt, ein durchaus unzumutbares Ereignis! —

Ueber einen seltenen Ovarialtumor hat *Rudolph Müller* berichtet: Eine 53jährige Frau litt längere Zeit (über ein Jahr) an einem cystischen Ovarialtumor rechterseits, der mehrfach punktiert wurde. Später wurde die Operation (von Dr. *Rindfleisch-Stendal*) gemacht, und neben starkem, freien Ascites mit trüb-gelblicher, fadenziehender Flüssigkeit ein faustgrosser Tumor des rechten Ovariums mit stark gefurchter Oberfläche konstatiert. Die ganze Oberfläche der Geschwulst war mit feinkörnigen Wucherungen, umfangreicheren papillären und dendritisch verzweigten Excrescenzen, und plumpen, korallenähnlichen Bildungen bedeckt; auch vom angrenzenden Peritoneum erheben sich dicht gedrängte, zarte Papillen. Ein Durchschnitt zeigt grosse Aehnlichkeit mit dem Bild des arbor vitae im Kleinhirn, indem der Grundstock der Geschwulst durch einen 4 cm langen und etwa $1\frac{1}{2}$ cm breiten, sich zu der Dicke von einigen Mm. verjüngenden Bindegewebsstrang dargestellt wird, von welchem nach allen Seiten hin verästelte Zweige ausgehen. Ein Horizontalschnitt lässt einige grössere Cysten erkennen, die zum Teil mit papillären Wucherungen ganz erfüllt sind, die aber, wie die Sondirung zeigt, von der Tiefe der

Furchen der Oberfläche der Geschwulst zugänglich sind: dadurch war die zuerst gestellte Diagnose eines Oberflächenpapillomes hinfällig, man musste ein papilläres Kystom annehmen, dessen Cysten sich nach der Oberfläche hin geöffnet hatten. Die papillöse Proliferation hatte sich nun ausgiebig an der Oberfläche verbreitet, und dabei kam es zu einem Ereignis, für das ich in der Literatur kein zweites Beispiel fand: Die eine der erwähnten papillentragenden Cysten nämlich lag dicht unter der Oberfläche des Tumors, und da sich an dieser Stelle auch superficielle Papillenwucherung fand, so entsandte hier die bindegewebige Begrenzung der Cyste sowohl nach innen, nach dem Cystenlumen, als nach aussen, nach der freien Peritonealhöhle hin, dicht gedrängte papilläre Excrescenzen: das hatte anfänglich auch an eine Combination von Oberflächenpapillom mit papillärem Kystom denken lassen, obwohl von einer solchen Combination in der Literatur nichts bekannt ist. War nun die Eierstockgeschwulst selbst in ihrer Genese nicht leicht zu enträtseln, so kam uns, wie es so oft geht, die einzige vorhandene, welschnuss-grosse Metastase am peritoneum parietale zu Hilfe, welche an ihrer Oberfläche wiederum charakteristische, baumförmige Verzweigungen aufwies, in ihrem bindegewebigen Grundstock aber ganze Mengen von Cysten enthielt, die, wie die mikroskopische Untersuchung lehrte, grossenteils nach aussen geöffnet waren, so dass sich der epitheliale Ueberzug der Papillen in der Tiefe fortsetzte in die Epithelbekleidung der Cysten: die papilläre Wucherung entstand hier also ganz durchsichtig auf Grund einer glandulären Hyperplasie. Die Papillen der eigentlichen Geschwulst zeigten mikroskopisch recht verschiedenes Aussehen; davon will ich nur Einiges erwähnen: einmal die Thatsache der häufigen Verschmelzung benachbarter Papillen durch seitliche Aeste, so dass ein Aufbau von übereinanderliegenden Arcaden entsteht, von deren Höhe immer wieder Papillen entspringen (auf diese Form des Wachstums der Papillome habe ich in der ersten Folge dieser Berichte eingehender hingewiesen); dann das häufig zu beobachtende Vorkommnis, dass das Protoplasma der in einer einzigen Schicht angeordneten Cylinderzellenbeläge der Papillen helle Tropfen (Schleim) enthält, durch welche die Zellen keulenartige Anschwellungen am freien Saum erhalten; solche Tropfen werden in grosser Menge auch aus den Zellen entleert. Ferner ist zu bemerken, dass auch mehrschichtige Epithelbeläge an den

Papillen vorkommen, aber auch solche die von niedrig cubischen und schliesslich gar wie endothelialen Zellen gewährleistet werden; letzteres ist hauptsächlich in der Tiefe der Geschwulst der Fall. Schliesslich sind am bindegewebigen Stroma ödematöse Zustände, und gar myxomatöse Entartungen nachzuweisen, neben oft sehr ausgebreiteter hyaliner Entartung der Gefässe: diese Zustände bedingten die makroskopisch erkennbaren kolbigen Verbreiterungen mancher Papillenzweige.

Die interessante Geschwulst nimmt schliesslich auch deshalb eine gewisse Sonderstellung unter ihresgleichen ein, weil sie nur auf einer Seite zur Entwicklung kam. —

Heichelheim hat einen Tumor der Prostata untersucht, der bei der Sektion dadurch das Interesse erregte, weil es schien, als ob eine krebsige Neubildung vorliege, die von dem Samenleiter bzw. Samenbläschen der einen Seite ihren Ausgang genommen habe; während nämlich links diese Gebilde zwar in Geschwulstgewebe teilweise eingebettet, aber sonst intact befunden wurden, waren sie rechts völlig zerstört, und in die hier besonders stark entwickelte Geschwulstmasse aufgegangen. Die mikroskopische Untersuchung hat aber ergeben, dass trotz dieses eigentümlichen Verhaltens ein einfacher Prostatakrebs vorlag. Samenbläschen, wie Samenleiter scheinen überhaupt so gut wie niemals krebsig zu erkranken — die wenigen veröffentlichten Fälle von Krebsen, die auf die genannten Gebilde zurückgeführt worden sind, halten einer strengen Kritik durchaus nicht stand; die Krebse der regio prostatica nehmen daher wohl fast alle von der Prostata selbst ihren Ausgang.

Dieser Prostata-Krebs zeigte histologisch einen recht complicirten Bau, dem allerdings der Typus des Adenocarcinoms zu Grunde lag. Darauf soll hier nicht näher eingegangen werden; nur zwei Momente möchte ich aus der mikroskopischen Untersuchung hervorheben: einmal die beobachtete Bildung grösserer medullärer Knoten, die sich von jungen verästelten Gefässen durchwachsen erwiesen, wobei diese Gefässe von recht beträchtlich weiten perivaskulären Lymphräumen begleitet waren: solche Geschwulstkörper hatten ein ganz eigentümliches, filigranartig durchbrochenes Aussehen, indem die Lymphräume ein zierliches, vielgestaltiges Lückensystem innerhalb der Geschwulstzellenmassen darstellten (s. weiter oben *Selling's* Mammacarcinom!).

Zweitens sah die Geschwulst an vielen Stellen makroskopisch, wie mikroskopisch wie eine melanotische aus: so reichlich waren Blutungen vorhanden und die bekannten cellulären Vorgänge bei deren Resorption entwickelt; man hätte fast von einem *Carcinoma pseudomelanoticum prostatae* sprechen können.

VIII.

Albert hat einen Magenkrebs veröffentlicht, der Flimmerepithel enthielt. Pathologischerweise kommt es zur heterotopen Entwicklung von Flimmerepithel hauptsächlich im Bereich cystischer Geschwülste: solche Flimmercysten haben beobachtet: *Eberth* im Gehirn; *Zahn*, *Henle*, *Luschka*, *Tröltzsch*, *Czermak*, *Tornwald* in der Wand des Nasenrachenraumes; *Albarron*, *Boer* und *Weigert* in der Gegend des Oberkiefers; *Neumann*, *Baumgarten*, *Richard*, *Jouan*, *Nélaton-Dumoulin*, *Houel*, *Papret*, *Buscariet*, u. A. in der mittleren und seitlichen Halsgegend; *Nélaton-Dumoulin* in der Sternalgegend; *E. Neumann*, *v. Recklinghausen*, *Gehe* am Boden der Mundhöhle; *v. Wyss* in der Oesophaguswand; *Zahn* in der Pleura; *Virchow* und *H. Stilling* im Mediastinum; *Friedrich*, *Eberth*, *v. Recklinghausen* in der Leber; *Pfannenstiel*, *Flaischlen*, *v. Velits* u. A. im Ovarium; *Diesterweg* im Uterus; *v. Wyss* in der Nabelgegend; und in der Kreuzsteissbeingegend, in den hier vorkommenden congenitalen Tumoren, eine grosse Menge von Autoren (s. mein Referat über Sacraltumoren, Centralblatt f. Pathologie 1898 Heft 11/12).

Im Bereich des *Digestionstractus* hat man Flimmercysten der Mundhöhle (*Neumann*) auf den von *Bochdaleck jun.* beschriebenen flimmerepithelbekleideten *Ductus excretorius linguae*, der sich vom foramen coecum der Zunge aus entwickelt, zurückgeführt. Flimmercysten des Oesophagus, wie sie von *Wyss* und *Zahn* mitgeteilt wurden, werden in ihrer Existenz verständlich durch die von *E. Neumann* erwiesene Thatsache, dass bei menschlichen Embryonen zwischen 18. und 23. Woche ein mehrschichtiges Flimmerepithel im Oesophagus vorhanden ist; *Kölliker* fand ein solches bei einem 14 Wochen und einem 6 Monate alten Embryo, was *Sedzwick* und *Mirot* bestätigten, und *G. Ferré* dahin erweiterte, dass man sogar noch im 9. Monate Flimmerzellen im Oesophagus antreffe.

Neu ist der Befund eines krebsigen Tumors der Magen-gegend mit Flimmerepithel: es handelte sich um eine diffuse

Infiltration des Pylorusteiles des Magens und des angrenzenden Duodenums mit Stenosirung des Pylorus und secundärer Dilatatio ventriculi. Hinter dem Magen fand sich eine mächtige Geschwulstmasse, die sich aus dem total krebsig entarteten Pankreas und den carcinomatös infiltrirten und mächtig geschwollenen Retroperitonealdrüsen, den Drüsen des Leberhilus und der Curvatura minor des Magens zusammensetzte. Die Geschwulst comprimirt die Leberpforte und das Duodenum, und hat in der Leber selbst zur Eruption einer Reihe kleiner, in fettigem Zerfall begriffener Metastasen geführt. Mikroskopisch handelte es sich um einen typischen Krebs mit dem Bilde einer diffusen Infiltration der Saftspalten seitens polymorpher Zellmassen. Wo sich grössere Infiltrate bildeten, trat die Struktur des Adenocarcinoms hervor, um aber alsbald mit der zunehmenden Zellwucherung wieder mehr und mehr zu verschwinden. An anderen Stellen war eine recht beträchtliche Schleimproduction in den Krebsherden nachzuweisen, die mit dem Auftreten massenhafter Becherzellen in Zusammenhang stand. Einige Stellen zeigen typisch adenomatösen Bau; hier ist das Epithel zu cubischen, niedrig und schlank cylindrischen Formen entwickelt, während sonst weitgehende Polymorphie vorherrscht. In den metastatischen Knoten hinter dem Magen nun, trat plötzlich neben und zwischen umfangreichen Zerfallsmassen der Typus des Adenocarcinoms ziemlich rein auf: es fanden sich in den Krebsknoten vielfach ausgebuchtete und anastomosirende Räume — und diese Räume waren grossenteils mit schönem, mehrschichtigem Flimmerepithel bekleidet. Mit der Immersion untersucht, weisen die hohen Cylinderzellen einen continuirlichen Saum schön gerichteter Stäbchen auf, einen Saum, der schon an und für sich wegen seiner bedeutenden Breite nicht als ein gewöhnlicher Basalsaum angesprochen werden darf, noch weniger aber als ein solcher erscheint durch die Thatsache, dass die deutlich von einander zu differenzirenden Stäbchen mit kurzen Fortsätzen in das Protoplasma der zugehörigen Zellen hineinreichen.

Für den Ausgangspunkt unseres Tumors käme nur in Betracht: Magen, Duodenum, Pankreas und seine Ausführungsgänge, und eventuell die Gallengänge: Entwicklungsgeschichtliche, wie anatomische Anhaltspunkte über das Vorkommen von Flimmerepithel gibt uns aber von allen diesen Organen nur der Darmtractus. Insbesondere sind es die Untersuchungen von *Fortunatorow*,

die ergeben haben, dass nicht nur bei niederen Wirbeltieren Flimmer-epithel im Darmkanal vorkommt und sich bei manchen dieser Geschöpfe auf der ganzen Strecke der Verdauungsbahn während des ganzen Lebens erhält, sondern dass auch höchstwahrscheinlich bei höheren Wirbeltieren und beim Menschen der Darmkanal mit Flimmerepithel bedeckt ist; die Flimmerhaare des Darmepithels höherer Tiere sind aber so zart und gegen äussere Einwirkung so empfindlich, dass schon allein daraus die spärlichen Beobachtungen über ihr Vorkommen erklärlich sind. Da nun in unserem Fall der ganze makroskopische Befund dafür spricht, dass es sich um eine Geschwulst handelt, die hinter dem Magen bzw. in den Magenwänden selbst sich entwickelt, die Magenwände und die Schleimhaut diffus infiltrirt und vor sich hergewölbt hat, und erst sekundär an einigen, und zwar wenigen, Stellen nach Durchbruch der Magen- bzw. Duodenalschleimhaut nach dem Lumen dieser Organe vorgedrungen ist, so darf vielleicht im Zusammenhalt mit der Thatsache der Anwesenheit von Flimmer-epithel daran gedacht werden, dass der ganze Tumor irgend welchen Entwicklungsstörungen oder embryonalen Abschnürungsvorgängen in letzter Linie seine Entstehung verdankt. Wie dem auch sei, — ein Adenocarcinom der Magengegend mit Flimmerepithel ist bis dato, so viel ich sehe, noch nicht beschrieben. —

In einem Falle, den *Studer* mitgeteilt hat, hatte eine Exostose des Körpers vom siebenten Halswirbel eine beträchtliche Drucknekrose und Geschwürsbildung an der vorderen und hinteren Wand des Oesophagus, entsprechend der Höhe des Ringknorpels, verursacht. —

Von der Meinung ausgehend, dass die histologische Struktur der Krebse nicht ausschliesslich von der jeweiligen Beschaffenheit der Carcinomzellen abhängig ist, sondern dass auch mehr allgemeine, örtliche Bedingungen massgebend sind für den Umstand, dass in dem einen Fall ein medulläres, in dem anderen ein scirrhöses Carcinom entsteht, veranlasste ich *Gickler* an der Hand einer Reihe von Mastdarmkrebsen zu erforschen, ob je nach dem Sitz des Carcinoms in den verschiedenen Abschnitten des Mastdarms vielleicht gewisse typische Unterschiede in dem Bau der Neubildungen zu beobachten seien. In seinem untersten Teil (vom anus bis zur Höhe des Bodens vom *Douglas'schen* Raum, etwa 10 cm) ist der Mastdarm ja gänzlich in das lockere

periproctale Fettbindegewebe eingebettet, hier mussten sich also, wenn die Voraussetzungen richtig waren, die Carcinome besonders leicht verbreiten können, und das medulläre Carcinom musste hier die weitaus häufigste Form sein. In einem mittleren Teil (vom Boden des Douglas bis zur Flexura sigmoidea) sind die lokalen Verhältnisse ähnlich gelagert, wenigstens für die an der hinteren Mastdarmwand wachsenden Krebse. Gänzlich verschieden liegen die Dinge aber im Bereich der Flexur selbst, wo der Darm, mit Ausnahme der mesenterialen Anheftungsstelle, rings von Peritoneum überzogen ist, und nicht in einer weichen Umgebung eingebettet liegt. *Gickler* hat 13 Carcinome histologisch untersucht und auch ihre makroskopischen Details ausführlich mitgeteilt; ich selbst kann nun noch weitere drei, die ich in den letzten Monaten beobachtete, beifügen. Es stellte sich heraus, dass im unteren Mastdarmteil 3, den unteren und mittleren gemeinsam einnehmend 5 (6) Adenocarcinome gelegen waren — alle waren medulläre Geschwülste, die zur völligen Zerstörung der Darmwand, zum Durchbruch in die Vagina, die Blase und zum Uebergreifen auf die Beckenmuskulatur geführt hatten. Ein weiterer Krebs sass an der vorderen Rectalwand, über dem Boden des Douglas'schen Raumes — er war ein scirrhöses Adenocarcinom. Direkt am, bzw. über dem Anus sassen zwei derbe Krebse, von denen das eine obendrein mikrocystisch entartet war. An der Flexura sigmoidea waren 2 (4) Carcinome gelegen, die sämtlich harte, wenig umfangreiche, ste nosirende Infiltrationen darstellten. Alle beobachteten Krebse waren Adenocarcinome; Gallertkrebs fand sich keiner unter den 16 Tumoren. Nach allem, was ich bei der makroskopischen und mikroskopischen Betrachtung der 16 Fälle sah, machte es, in Uebereinstimmung mit dem, was *Gickler* in der Literatur über die angeregten Fragen zu eruiren vermochte, entschieden den Eindruck, als ob der Mastdarm einen ziemlich genau abgrenzbaren Teil besässe, in welchem nicht nur die meisten Carcinome vorkommen, sondern auch eine Art ganz besonders vertreten ist: diese Art wäre das weiche Adenocarcinom, und der betreffende Abschnitt wäre eben derjenige, wo der Mastdarm von keiner anderen Hülle als nur von dem lockeren periproctalen Fettbindegewebe umgeben ist. Damit soll nicht gesagt sein, dass in diesem Mastdarmteil nur weiche Formen von Krebs vorkommen, es sind hier auch Gallertkrebse und solche mit stärkerer Bindegewebsentwicklung beschrieben; dagegen

ist es auffallend, dass der Medullarkrebs nur gerade in dem in Rede stehenden Mastdarmteil zu finden ist, und nicht etwa an der Flexura sigmoidea, an der ich vier Scirrhen beobachtete. Die Sache ist für den Chirurgen nicht ohne Interesse, es scheinen nach der gegebenen Darstellung die Flexurcarcinome günstigere Chancen für eine erfolgreiche Operation zu bieten — zwei von den beschriebenen stammen denn auch von operirten Patienten.

Ihlau beschrieb einen grossen, langgestielten, papillär gebauten Dickdarmpolypen, der einer chronisch entzündeten, von älteren und frischeren tuberkulösen Ulcerationen eingenommenen Schleimhaut entwachsen war. Der Stiel enthielt zwei grosse Arterien, denen grössere Venen entsprachen, und löste sich im Körper des Polypen auf, wie ein Baumstamm in seine Zweige. Da der Stiel der polypösen Geschwulst sehr reich an glatter Muskulatur war, musste eine nicht unbeträchtliche Elastizität und Contractilität desselben zugegeben werden. Der Schleimhautanteil des Körpers des papillösen Polypen bot das Bild ausgebreiteter Hyperplasie, so dass man von einer adenomatösen Neubildung zu sprechen berechtigt war; an einzelnen Stellen zeigte die epitheliale Proliferation eine atypische Form — Verlängerung, Verzweigung der Drüsengänge, Wucherung der Epithelzellen mit Chromatinvermehrung in den Kernen und Bildung mehrschichtiger Beläge, ohne dass irgendwo ein krebsiger Charakter hervorgetreten wäre. Durch die Wucherung des Bindegewebes in dem Polypen wurden gelegentlich ganze Bezirke der hyperplastischen Schleimhaut abgeschnürt; gerade an solchen aus dem Zusammenhang gelösten Drüsenschläuchen trat aber nicht nur keine gesteigerte Proliferation ein, sondern eine Metamorphose im rückläufigen Sinne, indem es zur schleimigen Erweichung und Cystenbildung kam. —

Lebram berichtete über ein abnorm langes Diverticulum Mekelii, das sich vom Ileum nahe der Valvula Bauhini bis zum Nabel hinauf erstreckte. Das Divertikel endigte blind, kurz vor dem Nabel, und ging hier in einen dicken soliden Bindegewebsstrang über. Es war die Ursache einer Achsendrehung, völligen Darmverschlusses, und des rapid unter Ileuserscheinungen erfolgten Exitus. —

In einer überaus fleissigen, statistischen Arbeit hat *Hackspill* die vorhandene Literatur über die im frühen Kindesalter

vorkommenden Abdominaltumoren zusammengestellt und kritisch erörtert; er hat über 500 Literaturangaben beigebracht und insbesondere auch die französische Literatur berücksichtigt. Die Carcinome, Sarcome und cystischen Geschwülste der Nieren, die Tumoren der Harnblase, die soliden und cystischen Neubildungen der Ovarien, die Neoplasmen des Uterus, des Magens und Darmes, die soliden Geschwülste und Echinokokken der Leber, die Milz- und Pankreasgeschwülste erfahren in der umfangreichen Arbeit eine eingehende Besprechung, und ist durch Beigabe einer grossen Anzahl von Tabellen der Ueberblick über die genannten Gebiete erleichtert. Auf die Ergebnisse kann hier nicht eingegangen werden: jedem aber, der sich auf dem in Rede stehenden Gebiete orientiren will, wird die Arbeit *Hackspill's* ebenso willkommen sein, als sie ihm eine grosse Reihe wichtiger und interessanter Daten fertig in die Hand gibt. Veranlassung zu der statistischen Zusammenstellung war dem Verfasser ein eigener Fall von Fibromyxoma cavernosum des Mesenteriums, das sich bei einem 9 Monate alten Mädchen entwickelt hatte. —

Die multiple Nekrose im Pankreas und im abdominalen Fettgewebe ist in den letzten Jahren vielfach der Gegenstand eingehender Besprechungen und sorgfältiger histologischer Untersuchungen gewesen. Es waren mir daher zwei typische Fälle, die ich während des verflossenen Jahres zur Sektion bekam, sehr willkommen, zumal gerade der zweite der in Rede stehenden Fälle sich zu einer mikroskopischen Erforschung als ganz besonders geeignet erwies. Die in Folgendem kurz wiederzugebenden Resultate der Untersuchung finden sich in grösserer Ausführlichkeit in der Dissertation von *Franz Müller* niedergelegt.

Bei beiden Fällen handelte es sich um sehr fettreiche Männer im Alter von 45 und 48 Jahren. Im ersten Fall, der nicht mikroskopisch untersucht ist, war eine ausgedehnte hämorrhagische Erweichung der Pankreas und dessen Umgebung in weitem Umkreis vorhanden; von der Bauchspeicheldrüse waren nur noch wenige, unförmige, klumpige Reste, welche dem Kopfteil des Organs angehörten, erhalten. Die schmierige, braunrötliche Erweichungsmasse hatte das Peritoneum perforirt, und es war dadurch zu einer acuten diffusen fibrinösen Peritonitis gekommen. Isolirte kleinere, circumscripte Nekrosen im Fett-

gewebe der Bauchhöhle fehlten. Im zweiten Fall fand sich ebenfalls eine hämorrhagische Auflösung des Pankreas, des dieses Organ umgebenden Fettgewebes und der Fettmassen der Radix mesenterii; aber im Gegensatz zum ersten Fall traf man hier nicht nur auf reichliche Ueberreste anscheinend noch wenig veränderten Pankreasgewebes, sondern durch das ganze mesenteriale Fettgewebe, das Netz und die Fettmassen der regio retroserosa zerstreut liessen sich massenhaft kleine nekrotische Herde von ganz charakteristischer Beschaffenheit konstatiren. Die Herde waren auf Durchschnitten rundlich, rundlich-oval, scharf begrenzt, von geblich-weisser Farbe, und bestanden aus einer trockenen, leicht fettig glänzenden, zerreiblichen Substanz. Wo solche Herdchen dicht unter dem Peritoneum sassen, da zeigte die Serosa leichte fibrinöse Beschläge. Die Sektion stellte im zweiten Falle noch fest eine Thrombose der Vena portarum, der Vena mesaraica sup. und der Vena pancreatica und lienalis. Die Thrombenmassen waren hauptsächlich durch einen braunrötlichen, fettigen, zerreiblich-morschen Brei gebildet, also durch ein Material von der Beschaffenheit der peripankreatischen Erweichungsmasse. Auch diesmal war der nekrotische Prozess mit einer diffusen fibrinösen Peritonitis vergesellschaftet.

Mikroskopisch setzten sich die kleinen Fettnekrosen im frischen Präparat zusammen aus homogenen, glänzenden, unregelmässig rundlichen oder polygonalen Fragmenten, deren weitere Auflösung in immer kleinere und kleinere Schollen durch allmähliche Zersplitterung und brüchigen Zerfall der grösseren sehr deutlich zu verfolgen ist. Neben den grösseren Schollen fanden sich auch schalige, kugelige und körnige Zerfallsprodukte, ausserdem massenhaft Fettsäurenadeln.

An Schnitten, die nach der Einbettung in Paraffin einfach mit Osmiumsäure behandelt worden waren, erwiesen sich die kleinen, nekrotischen Herde auch mikroskopisch scharf gegen die Umgebung abgesetzt, und bestanden wiederum aus Schollen und Körnern, und Büscheln von Krystallnadeln, wobei besonders die letzteren oft genau die Stellen ausfüllten, welche der Lage der zugrundegangenen Fettzellen entsprachen. Neben den Zerfallsprodukten des Fettes fanden sich auch Pigmentüberreste als Derivate von Blutfarbstoff. Besonders bemerkenswert war die Thatsache, dass die Venen und Lymphgefässe im Fettgewebe

zum Teil mit Fetttropfen ganz erfüllt, oder durch einen fettigen Detritus förmlich verstopft erschienen.

Hämatoxylinpräparate der kleinen Fettnekrosen lassen teilweise eine Andeutung des Maschenwerks des Fettgewebes noch erkennen, teilweise ist auch dies Maschenwerk der Nekrose anheimgefallen. Eine Reihe der körnigen Zerfallsprodukte des Fettes nimmt mit Hämatoxylin eine sehr intensive Färbung an (Kalk!), während die grösseren scholligen Abkömmlinge des aufgelösten Fettes einen blass-lila Ton erhalten. Neben dem Zerfall des eigentlichen Fettparenchyms finden sich auch in den grösseren und kleineren Bindegewebssepten Nekrosen vor; sie stellen sich hier dar als ein körniger Zerfall des Bindegewebes, dem eine gewisse ödematöse Aufquellung der betreffenden Bindegewebssepten anscheinend voraufgeht.

Was die nächste Umgebung der Nekrosen im Fettgewebe betrifft, so lässt sich eine nicht unbedeutende Hyperämie konstatiren; die Gefässe sind von reichlichen, einkernigen Rundzellen umgeben, auch die Zellen der Gefässwand selbst scheinen vermehrt. Wo der Prozess nun zuerst beginnt, an den Fettzellen selbst oder im Stützgerüst, ist nicht leicht zu entscheiden, jedoch ist zu bemerken, dass recht oft das letztere beginnende nekrotische Veränderungen zeigt, während an den zugehörigen Fettzellen noch nichts Pathologisches zu bemerken ist. In dieser Frage ist übrigens vor allem auf die vorhin erwähnten thrombotischen Vorgänge in den Gefässen des Fettgewebes hinzuweisen; es liegen nämlich Präparate vor, die den Zusammenhang der Nekrosen mit solchen, von einer fettigen, zelligen und körnigen Detritusmasse erfüllten Gefässen sehr wahrscheinlich machen. Hier ist das Erste, was zu bemerken ist, eine Verbreiterung der feinen Septen des Maschenwerks, welches die Fettzellen einschliesst und das Auftreten von leukocytären Elementen hier selbst. In der weiteren Ausbildung der Nekrose tritt ein Zerfall der Leukocyten und Bindegewebszellenkerne zu einem körnigen Detritus ein. Daneben bilden sich die geschilderten Zerfallserscheinungen am Fettparenchym selbst aus. Recht häufig kombinirt sich mit all diesen Vorgängen eine grössere oder geringere Blutung; förmliche hämorrhagische Infarcirungen kommen sogar vor.

Die Untersuchung mit der Weigert'schen Fibrinmethode ergab nun das bemerkenswerte Resultat, dass dem Prozess der Nekrose

fibrinös-exsudative Vorgänge in grosser Ausdehnung vorangehen, indem nicht nur fibrinöse Gerinnungen innerhalb der Blutgefässe bei sich ausbildenden Nekrosen beobachtet werden, sondern ein feinfaseriges fibrinöses Exsudat zu stande kommt, welches den feinen bindegewebigen Fasern des Maschenwerks zwischen den Fettzellen folgt. In den ausgebildeten Nekrosen tritt das Fibrin mehr und mehr zurück und verschwindet schliesslich vollständig.

Präparate vom Pankreas zeigen ebenfalls eine überaus mächtige fibrinöse Exsudation nicht nur im peri- und intrapancreatischen Fettgewebe, sondern im Bereich des gesamten interstitiellen Bindegewebes des Pankreas; sogar die einzelnen Drüsenräume sind von einem feinfaserigen fibrinösen Netz umspinnen. Stellenweise erreicht die fibrinöse Exsudation eine solche Ausdehnung und Dichtigkeit, dass man von einem förmlichen Fibrininfarkt reden könnte. Daneben finden sich überall auch ausgedehnte Hämorrhagieen. Das erhaltene Pankreas zeigt eine mässige Hyperplasie des Stützgerüsts (chronische interstitielle Prozesse), die grösseren Ausführungsgänge sind im Zustand katarrhalischer Entzündung. Die Nekrosen im intra- und peripankreatischen Fettgewebe, die sich ganz so, wie die geschilderten, verhalten, greifen vielfach auch auf das Pankreasparenchym selbst über, in der Weise, dass das Bindegewebe zwischen den Drüsenquerschnitten ödematös aufquillt, die Kernfärbung verliert und körnig zerfällt; zu gleicher Zeit erfahren auch die Drüsenzellen eine Auflösung in lauter kleine rundliche Körperchen. Andere Präparate zeigen mehr selbstständige umfangreichere Nekrosen des Pankreasparenchyms. Thrombosirte Gefässe, z. T. mit nekrotischen Wandungen, finden sich in den grösseren Nekrosen reichlich.

Nun wurde in diesem Fall auch die Leber untersucht. Hier fand sich neben einer älteren interstitiellen Entzündung eine ausgebreitete Degeneration des Parenchyms von ganz eigentümlicher Art — insbesondere mit Beziehung auf die Lokalisation der degenerativen Prozesse. Die Leberzellen entarten unter Aufgabe ihrer physiologischen Verbände, und unter Aufquellung und Kernschwund zu blassen Schollen, zwischen denen sich die vielgestaltigen Kerne der ehemaligen, nun auch dem Zerfall entgegen gehenden Capillarbahn durchspinnen; umfangreichere Degenerationsbezirke (Nekrosen) zeigen central völligen Zerfall. Nun entsprechen aber die nekrotischen Felder, die an Haematoxylinpräparaten schon

durch die mangelnde Kernfärbung ganz deutlich von den erhaltenen normalen Partien sich differenzieren, durchaus nicht immer gewissen Teilen eines einzelnen Läppchens, oder treten etwa lediglich monolobulär auf, sondern die Zerfallsherde sind bald klein und betreffen nur einen unbedeutenden Anteil eines Leberacinus, oder sie sind grösser und ganz unregelmässig gestaltet und greifen in mehrere benachbarte Läppchen regellos ein; sehr häufig sind in den mikroskopischen Bildern brückenartige Verbindungen zwischen den einzelnen Entartungsbezirken vorhanden, netzförmige Anastomosen, wobei verschieden grosse Inseln von normalem Lebergewebe von den zerfallenen Partien umschlossen werden.

Von grosser Wichtigkeit bezüglich des Zustandekommens der Lebernekrosen ist die Thatsache, dass man in den Aesten der Lebervenen einen fettigen Zerfallsbrei antrifft, denselben, wie er für die Venen des retroserösen Fettgewebes beschrieben wurde; auch in vielen Pfortaderverzweigungen findet sich derselbe Inhalt. Dementsprechend sieht man auch den nekrotischen Zerfall recht oft von den Gefässwänden auf das Parenchym übergreifen, insbesondere sind die Lebervenen, selbst Aeste derselben von bedeutender Grösse, in ihren Wandungen in beginnender Nekrose anzutreffen.

Die mikroskopische Untersuchung dieses interessanten Falles hat also in folgenden drei, noch weiterer Erörterung bedürftigen, Hauptpunkten Neues zutage gefördert:

1. Es sind die nekrotischen Vorgänge im Pankreas und Fettgewebe von intensiven entzündlichen Erscheinungen begleitet, unter denen neben der Leukocytenemigration die fibrinöse Exsudation Grade erreicht, wie sie bis jetzt noch nicht beschrieben sind.

2. Die nekrotischen Prozesse sind in Zusammenhang mit thrombotischen (und vielleicht auch embolischen) Vorgängen an den Blutgefässen anzutreffen, welche letztere sich als mit Fett und fettigem Detritus erfüllt erwiesen — eine Thatsache, die bis jetzt nirgends hervorgehoben wurde.

3. Ausser im Pankreas und Fettgewebe findet man auch nekrotische Vorgänge in der Leber, wo sie ebenfalls mit Fettembolie bzw. fettiger Thrombose in engem Zusammenhang stehen.

Ich betrachte diese Mitteilungen als vorläufige, und werde in einer speciellen Abhandlung demnächst eingehend auf den eben kurz skizzirten Fall zurückkommen.

IX.

Die feinere Histologie der *Naevi pigmentosi* ist ein der näheren Erforschung noch sehr bedürftiges Gebiet. Freilich ist die Literatur über das fragliche Gebiet, dem wenig gesicherten Standpunkt unserer Kenntnisse entsprechend, eine recht reichliche. Man hat die *Naevi* mit dem Nervensystem in Zusammenhang gebracht, angesichts der Thatsache ihres häufigen einseitigen Auftretens und ihrer gelegentlichen Anordnung parallel der Verzweigungen gewisser bekannter Nervenzüge (*v. Bärensprung, Gerhard, Simon, v. Recklinghausen, Pott, Pierre Marie*); andere Autoren haben betont, dass eine solche Beziehung nicht sicher erwiesen sei (*Petersen, Unna, Lang, Spietschka, Ziegler*), obwohl manches dafür spreche. Auf der anderen Seite ist die Beziehung der *Naevi* zu melanotischen Geschwülsten erörtert worden, besonders *Unna* hat den Nachweis zu führen versucht, dass die *Melanosarcome* aus, in die Tiefe versprengten, epithelialen *Naevuszellen* sich entwickelten, also eigentlich (*Naevo*) *carcinome* seien. In histologischer Beziehung war der feinere Bau der *Naevi*, die Herkunft des Pigments, und die Beteiligung der Blut- und Lymphgefäße am Aufbau des *Naevus* fortgesetzt lebhafter Controverse unterworfen: Gewöhnlich findet man angegeben, dass sich das Pigment hauptsächlich in der Retschicht der leicht hyperplastischen Epidermis vorfindet (*Simon, v. Rokitsansky*), dass aber unterhalb der bräunlich pigmentirten Retschicht das Pigment in rundlichen, ovalen, verästelten und anastomosirenden Zellen in Form von Körnchen angehäuft sei. *Demiéville* fand das Pigment im *Corium* an zwei Stellen, an der oberen und unteren Grenze seiner Kernstränge, aus welch' letzteren sich die *Naevi* zusammensetzten; es fand sich sowohl innerhalb der Kernstränge als ausserhalb derselben im angrenzenden zellarmen Stroma; so auch *Bogoliubsky, Gussenbauer, Demiéville, v. Plauner* treten für eine enge Beziehung der Gefäße zur Pigmentbildung ein, betrachten letzteres also als ein Derivat des Blutfarbstoffes; eine vermittelnde Stellung findet man bei *Oppenheimer*, der theils

auf die Blutgefäße recurriert, teils die Pigmentbildung unabhängig von den Gefäßen erfolgen lässt.

Aeby hatte als Erster die Ansicht aufgestellt, dass im Epithel kein Pigment gebildet werde, dass es diesem vielmehr durch Wanderzellen zugetragen werde; dasselbe behauptete *v. Wild* für die pigmentirten Hautsarcome. *v. Kölliker* vertritt ebenfalls diese „Einwanderungstheorie“, der auch *Ziegler*, *Karg* u. A. zuneigen, und der gegenüber *Kodis* die Bildung des Pigments in die Epidermis, und *Schwalbe* und *Jadassohn* wenigstens teilweise in die Epidermis, und zwar auch ausserhalb des Zellleibes, in die Interstitien verlegen. Eine ganz neue Theorie der Pigmententstehung stammt von *Ehrmann*: er unterscheidet ein originäres, mit dem Ei übertragenes und ein embryogenes Pigment. Das erstere vermehrt sich nicht im Embryo, wird nur verschoben und schwindet schliesslich; das letztere ist in seiner Bildung und Weiterverbreitung an ein System besonderer mesodermaler Zellen, der Melanoblasten gebunden. Die Melanoblasten bringen das Pigment in's Epithel, sind aber selbst nicht locomotionsfähig; Verschiebungen des Pigments kommen nur zu stande durch das Auswachsen neuer Ausläufer oder durch das Strömen des Pigments längs der Filarsubstanz der Zellen. Bezüglich des Materials, aus welchem die Melanoblasten das Pigment bilden, ist *Ehrmann* der Meinung, dass es aus dem Blut, speziell aus dem Hämoglobin stamme; er sah die Melanoblasten bei Säugethier und Mensch in der Umgebung der Blutgefäße gelagert, und bei Amphibienembryonen fand er die Entwicklung der Pigmentzellen in innigem zeitlichen und räumlichen Connex mit dem Auftreten der Blutgefäße, bzw. der roten Blutkörperchen.

Ausser mit der Pigmentfrage sind die histologischen Untersuchungen neuerer Autoren mit dem Hinweis auf das Auftreten von Zellsträngen und Zellnestern in den Naevis beschäftigt, die die Einen auf Blutgefäße zurückführen und (neben Schwellung und Proliferation der Endothelkerne bis zu eventueller Obliteration) auf Wucherung adventieller Elemente beziehen (*Demiéville*, *R. v. Plauer*), die Anderen neben den Blutgefäßen auch noch mit den Lymphspalten und -gefäßen in Zusammenhang bringen, indem die Zellstränge in letzere secundär eindringen (*Bogoliubsky*); wieder andere Autoren gehen sogar soweit in der Deutung der Zellstränge, dass sie die Naevi als Lymphangiome auffassen (*Ziegler*).

Den kurz skizzirten, differenten Meinungen durch eigene Anschauung ein eigenes Urtheil gegenüber setzen zu können, untersuchte ich mit *Heinz* 2 Pigmentnaevi eines 3- und 9 jährigen Kindes: die Ergebnisse dieser Untersuchungen gebe ich hier in Kürze wieder, und bitte, Details in der Abhandlung von *Heinz* nachzulesen:

1) Gemeinsam ist beiden Fällen eine Anhäufung von Zellen in Nestern, Zügen und Strängen. Im ersteren, jüngeren Falle konnte die Beziehung der Zellenmassen zu Lymphgefässen und Blutgefässen (adventitielle Lymphscheiden?) erwiesen werden, während im zweiten eine mehr diffuse Zellinfiltration hervortrat, die sich auch noch über das Gebiet der Cutis hinaus in das subcutane Fettgewebe fortsetzte; eine klare Unterscheidung in Bezug auf die Localisation der Zellanhäufungen war in diesem Falle also nicht mehr zu treffen; jedoch konnten aber auch hier inmitten der diffusen Infiltrationen verdickte Blut- und Lymphgefässe als Zellstränge nachgewiesen werden. Wir durften uns daher auf Grund dieses Befundes weder denjenigen Autoren anschliessen, die das Blutgefässsystem oder das Lymphgefässsystem allein als den Ort der Zellanhäufung betrachtet wissen wollen: in unseren Fällen waren sowohl Blut- als Lymphgefässe, als auch die lymphatischen Spalten des Bindegewebes die Bildungs- bzw. Ablagerungsstätten der Zellmassen.

2) Fanden wir entsprechend den Beobachtungen der Autoren das Pigment meist in Zellen eingeschlossen, in Zellen vom Charakter der Bindegewebszellen, mit feinen, auch getheilten, ebenfalls pigmentirten Fortsätzen; die Fortsätze verschiedener solcher Zellen sahen wir auch gelegentlich netzartig miteinander in Verbindung treten. Nur wenn die Pigmentirung einen gewissen Grad überschreitet, zerfällt anscheinend die Zelle, und wir treffen auch freie Anhäufungen eines körnigen und klumpigen Pigments — die letztere Thatsache spricht weniger für die Bildung des Pigments in den Bindegewebszellen, als für eine allmählig ad extremum getriebene Erfüllung derselben durch Aufnahme von Pigmentkörnern.

3) Die grösste Masse des überhaupt vorhandenen Pigments ist in den vorliegenden Fällen in der Epidermis, und zwar hauptsächlich im Bereich der Retschicht angehäuft — ein Befund, der den Angaben fast aller Autoren entspricht —, jedoch ge-

langen, wohl im Verlauf der fortwährenden physiologischen Regeneration der Epidermis, die Pigmentkörner sowohl frei, wie innerhalb der vorrückenden Epidermisschuppen eingeschlossen, allmählig an die Oberfläche der Haut.

4) Sehen wir uns durch unsere Untersuchungen veranlasst, die Beziehungen zwischen der Zellenwucherung im Corium einerseits, und der Pigmentablagerung an der Grenze zwischen Corium und Rete Malpighi und in dem letzteren selbst andererseits, nicht in dem Sinne aufzufassen, wie bisher von den meisten Autoren geschehen. Einmal fanden sich die Pigmentzellen durchaus nicht immer da am reichlichsten angehäuft, wo sich die Zellhaufen und Stränge nachweisen liessen, sondern — und das zeigte besonders der zweite Fall — es war im Gegenteil die Pigmentablagerung am intensivsten in einer schmalen, von Zellwucherung freien Zone, die den dem Rete benachbartesten Bezirken des Coriums entsprach. Wir können daher nicht annehmen, dass die besprochenen Zellanhäufungen die Pigmentzellen direkt produzieren. Ferner wurde konstatiert, dass an der Grenze zwischen normaler Haut und Naevusgewebe sich eine Zone fand, im Bereich derer eine abnorme Pigmentirung der Retschicht in der Epidermis vorhanden war, obwohl im Corium noch keinerlei Wucherungsprozesse nachgewiesen werden konnten, und auch keine verästelten Pigmentzellen an dieser Stelle im Corium sich fanden. Die Pigmentirung ist also bereits vorhanden an Stellen, die von Zellwucherung im Corium noch nichts aufzuweisen haben, ja sie ist hier vorhanden, allein auf der Epithel beschränkt, ohne dass Beziehungen zu etwa aus dem Corium einwachsenden pigmentirten Bindegewebezellen nachzuweisen wären.

Fassen wir das alles zusammen, so müssen wir

5) sagen, dass es nicht einwandfrei erwiesen ist, dass der Vorgang der Hauptpigmentirung bei den Naevis derart sich gestaltet, dass infolge Alterationen des Blutgefässsystems im Bereich des Corium eine intracelluläre Bildung von melanotischem Pigment aus Abkömmlingen des Blutfarbstoffes statt hat, und dass das im Corium also gebildete Pigment durch Bindegewebszellen in das Rete Malpighi transportirt wird — sondern ich meine, dass mehr Wahrscheinlichkeit vorhanden ist für eine umgekehrte Folge des Prozesses: dass zuerst eine abnorme Pigmentirung der Epidermis, der Retezellen, vorhanden ist, und dass das in vermehrter Weise in den Epithelzellen gebildete Pigment von den Bindegewebs- (Saft-)

zellen des Coriums aufgenommen und innerhalb der Lymphstrassen in die tiefer gelegenen Schichten des Coriums bzw. der Cutis fortgeleitet wird. Hier kommt es zur pathologischen Ablagerung des Farbstoffes und zu einer reactiven Wucherung von Seiten des Blutgefässbindegewebsapparates, insbesondere aber des Lymphsystems. Für eine derartige Auffassung sprechen vor allem die Thatsachen der Physiologie, die in den verästelten Bindegewebszellen eine Einrichtung zur lymphatischen Saftleitung erblickt, ja in ihnen teilweise sogar die äussersten Wurzeln der Lymphspalten zu erkennen glaubt. Den Strom innerhalb des lymphatischen Systems im Bereich der Haut denken wir uns aber durchaus nicht vom Corium nach der Epidermis hin, sondern in umgekehrtem Flusse. Der Befund von Ausläufern der pigmentirten Bindegewebszellen des Coriums zwischen den Epithelzellen der Retschicht kann nicht für einen stichhaltigen Beweis für den Transport des Pigments aus dem Bindegewebe in das Epithel angesehen werden, denn man kann diese Bilder mit grösserem Recht in dem Sinne deuten, dass Bindegewebszellen das epitheliale Pigment aufnehmen und in den Lymphstrom nach der Tiefe transportiren.

6) Was die Herkunft des Pigments überhaupt betrifft, so glauben wir, wie erwähnt nicht, dass es in den beschriebenen Fällen ein direktes Derivat des Blutfarbstoffs sei, bereitet von den Zellenmassen im Bereich der Blut- und Lymphgefässe des Coriums: da müssten doch gerade in diesen Zellhaufen die meisten, oder wenigstens recht viele Pigmentzellen vorhanden sein, was ganz und gar nicht der Fall ist. Es spricht ja auch die chemische Reaktion des melanotischen Pigments der Hautmäler (und auch der melanotischen Sarcome) gegen die direkte Abkunft von Blutfarbstoff. Das Pigment, das unter pathologischen Umständen (Blutungen etc.) aus Blutfarbstoff sich bildet, ist bekanntlich durch wichtige Unterschiede im chemischen Verhalten vom echten, melanotischen Pigment getrennt. Wir sind vielmehr der Meinung, dass es sich bei den Naevi um eine angeborene Anomalie der Haut handelt, um eine Störung im Verlauf der Entwicklung derselben, die zu einer abnormen Ablagerung pigmentbildender Zellen an einer oder mehreren circumscribten Stellen führt. Damit stimmt die überall konstatarirte Thatsache überein, dass die Naevi angeboren oder wenigstens kongenital angelegt sind, ferner auch die Neigung der Pigmentnaevi zur Entwick-

lung bösartiger Tumoren. Ob die abnorm abgelagerten Pigmentbildenden Zellen „Melanoblasten“ im Sinne *Ehrmann's* sind, kann ich auf Grund meiner Befunde nicht entscheiden: man könnte ja mit *Ehrmann* an einen pathologisch gesteigerten Transport von Pigment in die Epidermis seitens solcher abnorm angehäufter Melanoblasten denken. Ob in letzter Linie Störungen des Nervensystems dieser vermuteten pathologischen Entwicklung und Ausgestaltung gewisser Hautpartien zugrundeliegen, können wir auch nicht entscheiden — viele Beobachtungen sprechen jedenfalls nicht dagegen. — Die Frage nach der Herkunft des Pigments in den Naevis hängt jedenfalls, meiner Meinung nach, eng zusammen mit der Frage nach der Genese der physiologischen Pigmentirung der Haut überhaupt — von diesem Gesichtspunkt sind auch die Melanome, bezw. der in ihnen enthaltene Farbstoff zu beurteilen. So einfach liegen die Dinge jedenfalls nicht, dass die Pigmentirungen in Mälern und Sarcomen sich aus Blutextravasaten herausbilden, oder durch die Thätigkeit gewöhnlicher Geschwulstzellen auf Grund einer intracellulären Verarbeitung von per diapedesin ausgetretenen Blutkörpern oder von diffundirendem gelöstem Hämoglobin entstehen. Es scheint vielmehr die neuerdings von *Ribbert* für das Melanosarcom wieder energisch vertretene Ansicht die beste Stütze zu haben, dass eben die pigmentirten Zellen der normalen Haut und der Chorioidea des Auges, sowie der Naevi und Melanosarcome, spezifische Elemente sind, die, ähnlich wie die Knorpelzellen die Bildung von Knorpelgewebe, im Laufe der Differenzirung die Aufgabe, Pigment zu bilden, übernommen haben.

In den Naevis sind eben mehr solcher Zellen zur Entwicklung gekommen, als es irgend der Norm entspricht, und in den Melanosarcomen teilen sie sich und wachsen sie in einer für bösartige Geschwülste charakteristisch unaufhaltsamen Weise. In letzter Linie wird ja wohl das Material zur Bildung des Pigments dem Blute entnommen werden — aber es ist doch ein ganz anderer Vorgang, als wenn irgend welche beliebige Zellen (gewöhnliche Geschwulstzellen, Leukocyten, junge Bildungszellen) aus einer Hämorrhagie rote Blutkörperchen aufnehmen und sie zu gelbbraunen Körnchen und Klümpchen von Hämosiderin verarbeiten. Diese Ereignisse nehmen sich auch unter dem Mikroskop ganz anders aus, als sich die Pigmentirungen bei Naevis und melanotischen Sarcomen darstellen — ganz abgesehen von dem chemisch

meist recht differenten Verhalten. Wenn also gelegentlich in Melanosarcomen engere histologische Beziehungen zwischen der reichlichen Pigmentirung und vorhandenen Blutextravasaten sich konstatieren lassen, so ist jedenfalls der Vorgang nicht dem einer einfachen Resorption gleichzustellen, der man überall im Körper bei Anwesenheit von ins lebende Gewebe ergossenem Blut begegnet, sondern man muss sich vor Augen halten, dass es ganz besondere Zellen sind, die da den Farbstoff massenhaft entwickeln, Zellen, die hier gewissermassen in ihrem ureigensten Element sind.

Dass übrigens gelegentlich unter Umständen, für die ich in dem gleich anzuführenden Fall nur Vermutungen aufstellen konnte, auch an anderen Stellen des Körpers, als in der Haut und dem Auge, Pigmentirungen auftreten können, die mikroskopisch sehr an das Bild gewisser physiologischer Pigmentationen erinnern, habe ich an zwei Fällen von Melanose des Pericards nachgewiesen. (Virchow's Archiv 1897 Bd. 147). Durch Aufnahme von grösseren und kleineren Hämoglobintropfen, und durch successive Zerlegung dieses Materials in schliesslich lauter gleichmässige, sehr kleine Kügelchen, die dann ihrerseits wieder erst eine braune und endlich eine tief schwarze Färbung annahmen, wandelten sich die Endothelzellen des Pericards in Elemente um, die durchaus den pigmentirten Zellen der hinteren Retinaschichten glichen. Es konnte nachgewiesen werden, dass der die Eisenreaktion gebende Farbstoff an eine Eiweissgrundlage gebunden war, von der er recht leicht durch chemische Manipulationen entfernt werden konnte. Hier besorgten also Zellen, die eigentlich sonst keine „Chromatophoren“ sind, eine ganz regelmässige Pigmentbildung; aber die Beziehung des Pigments zu dem Blutfarbstoff war eine durchaus eindeutige, der Zusammenhang der Farbstoffbildung mit Blutextravasaten ein völlig klarer. Solche Beziehungen sind aber weder bei den Melanosarcomen und noch weniger bei den Naevis irgendwie klar herzustellen — am allerwenigsten bei den physiologischen Pigmentirungen.

Ich habe mich zu lang bei diesem Gebiet aufgehalten und müsste es noch weiter thun, wenn ich meinen Ansichten über die physiologischen und pathologischen, über die einfachen und mit Geschwulstbildung einhergehenden Pigmentationen des menschlichen Körpers eingehender darlegen wollte.

Dazu ist jetzt nicht die Gelegenheit — in der nächsten Folge meiner Berichte werde ich über Arbeiten Mitteilung

machen, die Eingehendes über die melanotischen Geschwülste bringen.

Für diesmal kam es mir hauptsächlich darauf an, für die Naevi pigmentosi an einer primären gesteigerten Pigmentablagerung bezw. -bildung in den Retezellen der Epidermis festzuhalten, und die übrigen histologischen Zustände im Sinne eines Transports des vermehrten Pigmentes innerhalb von Saftzellen, Saftspalten und Lymphbahnen nach rückwärts — eben in der Richtung des Saftstroms — zu erklären. Bei dieser Auffassung kann man ja immerhin noch daran denken, dass das vermehrte Pigment von „Chromatophoren“ oder „Melanoblasten“ den Retezellen entweder während der Entwicklungsperiode der Haut, oder auch später fortwährend zugetragen wird — so man will —, man wird aber auch nichts dagegen sagen können, wenn man den Retezellen selbst die Fähigkeit der Pigmentbildung vindicirt. —

Ueber die Erkrankungen der Plantaraponeurose liegen recht spärliche Mitteilungen vor; erst in neuester Zeit hat *Ledderhose* die Aufmerksamkeit mehr auf diese, klinisch oft recht wichtigen Dinge hingewiesen. Früher hatten schon *Dupuytren*, *Smith*, *Souza-Leite*, *Madelung* darauf aufmerksam gemacht, dass ähnliche Zustände, wie sie die sogenannten Dupuytren'sche Palmarcontractur charakterisirten, auch an der Fusssohle, an der Fascia plantaris, vorkommen könnten. *Ledderhose* führt 10 Fälle von krankhafter Verdickung der Plantaraponeurose an, und führt sie alle auf traumatische Insulte zurück, indem er eine Zerreißung der Fascie und Narbenbildung annimmt, wobei secundär innerhalb des Narbengewebes Entzündungen aufträten. *Franke* hat nach Influenza schmerzhaft verdickungen der Plantaraponeurose beobachtet, sogar in Form rosenkranzartig hintereinander gelegener Knoten; er bezeichnet den Zustand als Fasciitis plantaris. In vielen Fällen ist die Aetiologie der Fascienerkrankung dunkel. Mikroskopisch fand *Franke* Quellung der Sehnenfasern und Vermehrung der Kerne. In einer Arbeit vom Jahre 1897 hat nun *Ledderhose* nochmals über Erkrankungen der Plantarfascie berichtet und Vergleiche mit den entsprechenden Störungen an der palma manus angestellt; seine Untersuchungen erstrecken sich auf etwa 50 Fälle, und er fand, dass bei längerer Ruhigstellung des Fusses durch Verbände, derbe Infiltrationen der Fascia plantaris mit Proliferation der Bindegewebszellen und Lymphspalten-

endothelien sich einstellten (Fasciitis.). Meist bilden sich diese Erscheinungen später wieder zurück; in seltenen Fällen aber entwickeln sich unter heftigen Schmerzen Knoten. Mikroskopisch konnte *Ledderhose* an sechs exstirpirten Fascienstücken erheben, dass ausserhalb der eigentlichen Knoten Vermehrung der Kerne des parallelfaserigen Gewebes, Quellung der Fasern, und Vermehrung und starker Zellreichtum der Gefässe und ihrer nächsten Umgebung in den zwischen den Faserbündeln gelegenen Bindegewebsspalten vorhanden war. Gegen die eigentlichen Knoten hin nahm die Zellvermehrung successive zu. In den Knoten selbst war die Anordnung der Zellen, Fasern und Gefässe sehr unregelmässig, auch Rundzellenanhäufungen fanden sich und Pigmentirungen. *Ledderhose* hält den chronischen Entzündungsprozess in der Fascie für das Primäre; bei den ersten Gehversuchen nach Abnahme des Verbandes käme es zu Zerreiassungen und zur Narbenbildung: die Knoten fasst er also als Narben auf. Ganz ähnlich sollen die Verhältnisse bei der *Dupuytren'schen* Palmarkontractur liegen; auch hier treten nicht selten Knoten auf, und *Langhans* hat ein von *Kocher* exstirpirtes Stück einer retrahirten Palmaraponeurose untersucht und einen Befund erhoben, der mit dem von *Ledderhose* für die Plantafarcie gegebenen völlig übereinstimmt. *Kocher* rechnet das Leiden daher zu den chronischen plastischen Entzündungen.

Man kann also zusammenfassend sagen, dass es infolge allgemeiner und lokaler Ursachen zu entzündlicher Proliferation der Gefässe und Zellen in den Aponeurosen der Fusssohle und Hohlhand kommt, die oft zur Schrumpfung führt; häufig kommt es dabei zur Entwicklung von Knoten, die wahrscheinlich als hypertrophirte Narben aufzufassen sind, welche sich infolge von Einrissen in die Aponeurose bilden.

Ich hatte nun Gelegenheit, eine von Professor *Hoffa* operirte doppelseitige Contractur der Fascia plantaris zu untersuchen, und führe das Ergebnis desshalb genauer an, weil ein ähnlicher Befund bisher noch nicht erhoben ist; *Peter Klein* hat den Fall in seiner Dissertation beschrieben: Die 20jährige Patientin hat seit fünf Jahren (im Anschluss an Pneumonie) successive zunehmende Schmerzen in der Fusssohle beiderseits; die Plantaraponeurose erwies sich hochgradig verdickt und in einen derben Strang verwandelt, und schon makroskopisch konnte an der exstirpirten Fascie eine massen-

hafte Einlagerung kleiner kugelig und eiförmiger Knoten in das verkürzte und verdickte Sehngewebe konstatiert werden. Mikroskopisch fand sich Vermehrung der Sehnenkörperchen, Verdickung der Blutgefässwände und Zellwucherung um die Gefässe. Durch die knotigen Einlagerungen erlitt der parallele Verlauf der Faserbündel in der Weise eine Aenderung, dass die sehnigen Bündel in geschwungenen Bögen um die knotigen Einlagerungen herumliefen, um sich dann wieder zu gemeinsamem parallelem Zuge zu vereinigen. Aber es ist nicht, als ob die Faserzüge und die von ihnen eingeschlossenen knotigen Inseln nichts miteinander zu thun hätten — im Gegenteil! Die Knoten bestehen nämlich aus knorpelähnlichem Gewebe, und dieses entsteht unter Wucherung und Umwandlung der spindligen Zellen des sehnigen Gewebes in protoplasmareichere hellkernige Elemente, und unter Ausbildung einer mächtigen Intercellularsubstanz, die den faserigen Charakter mehr und mehr aufgibt und homogenes Aussehen gewinnt. Dadurch werden die gewucherten Zellen, die anfangs noch reihenweise angeordnet waren, (so dass man an der Peripherie der Knoten ein Bild erhielt, das nicht übel mit der Schicht der gewucherten Knorpelsäulen an der Epiphysengrenze wachsender Knochen verglichen werden konnte), ganz unregelmässig zersprengt, und schliesslich bilden sich kapselartige Räume aus, in denen Zellen mit reichlichem Protoplasma und scharfem Saum, theils einzeln, theils zu zweien gelegen sind. Die fertigen Knoten sind also aus knorpeligem Gewebe gebildet, und durch die stärkere Hämatoxylinfärbung der Zwischensubstanz ist die bereits beginnende Verkalkung in verschiedener Stärke angedeutet. Nun finden sich aber auch ganz unregelmässige Herde von Knochensubstanz in das Fasciengewebe zwischen die Faserbündel eingelagert, mit zackigen Knochenlücken und Knochenkörperchen mit Ausläufern, und auch hier ist der Uebergang des sehnigen Gewebes in den Knochen, bzw. die Verwandlung der Sehnenkörperchen in die Knochenkörperchen deutlich zu verfolgen.

Diese weitgehende Metaplasie, welche die Plantarfascie — merkwürdigerweise sogar doppelseitig — einging, veranlasste *Riedinger* im Centralblatt für Chirurgie (1898. Nr. 26, S. 1) auf die Untersuchungen von *Bardleben*, *Pfitzner* und *Thilenius* hinzuweisen, welche Autoren sich mit entwicklungsgeschichtlichen bezw. paläogenetischen Studien über die Skelettbildung der Hand und des Fusses abgegeben haben. Es hat sich dabei herausge-

stellt, dass sogenannte Accessorien, richtige knorpelig vorgebildete Skeletstückchen, am Tarsus und (Carpus) vorkommen, deren Lage eine ganz feststehende ist (sie gehören Längsstrahlen an), die in der Tierreihe teilweise als ganz konstante und invariable Bestandteile der Extremitäten auftreten, und die gelegentlich von ihren typischen Stellen nach anderen abwandern, und alle möglichen Stadien der regressiven Metamorphose beim Menschen darbieten können.

Bardeleben deutete gewisse andere, wenig beachtete Skeletrudimente am radialen Rand der Handwurzel und am tibialen Rand der Fusswurzel als Ueberreste eines sechsten Fingers bzw. einer sechsten Zehe (Praepollex, Praehallux), zumal bei einigen Tieren der *Musculus palmaris longus* und *plantaris* an diesen Knochen inserirt.

Riedinger kommt nun zu dem Schluss, dass in Beziehung auf den Knochenbefund in der Plantarfascie infolge der lokalen Verhältnisse nur das sogenannte Tibiale externum, das Accessorium des Naviculare (*Pfizzer*), oder der Praehallux von *v. Bardeleben* in Betracht käme; er entscheidet sich für den letzteren, und resumirt: 1) es kommen in entwicklungsgeschichtlicher Hinsicht graduell die verschiedensten Stadien der Rückbildung von accessorischen Sceletstückchen des Fusses vor. Sie können, da ja die knorpeligen Anlagen selbst gänzlich verschwinden können, so weit gehen, dass nur noch minimale Reste vom Knorpelgewebe übrig bleiben. 2) Das Vorkommen von Knorpel- und Knochengewebe in der Plantarfascie findet in gleicher Hinsicht prinzipiell seine Erklärung.

Riedinger weist auch auf eine Aeusserung *Pfizzer's* hin, dass nämlich bestimmte osteologische Varietäten geradezu zu pathologischen Prozessen disponirten; diese letzteren seien deshalb noch kein Beweis, dass die Abweichung pathologischen und nicht palingenitischen Ursprungs sei.

Ich (s. Centralbl. f. Chirurgie 1898 Nr. 26 S. 5) habe gegenüber diesen Ausführungen *Riedinger's* nochmals betont, dass es sich bei dem von mir beobachteten Fall von Contractur der Plantarfascie durchaus nicht darum handelte, dass an einer Stelle der Fascie etwa ein richtiges Sceletstückchen aufgefunden worden wäre, welches etwa als Ganzes einem Praehallux oder einem Tibiale externum entsprochen hätte; ebensowenig war von einem histologischen Befund die Rede, der als eine Einschmelzung, ein Rückgängigwerden eines solchen accessorischen Knochens hätte

gedeutet werden dürfen — es waren unzählige Knorpelherde in die Fascie eingelagert, und da und dort fanden sich zwischen den massenhaften Knorpelinseln auch mikroskopisch kleine, vielgestaltige Herde vom Bau des Knorpelgewebes, und bis zur Evidenz liess sich nachweisen, dass das Knorpel- und Knochengewebe metaplastisch aus dem Fasciengewebe hervorging.

Nichtsdestoweniger erschienen mir die Bemerkungen *Riedinger's* von grossem Interesse und geeignet, auch für den in Rede stehenden Fall klärend zu wirken. Was bei diesem nämlich vor allem in klinischer Beziehung auffiel, war die Doppelseitigkeit der Störung, das Auftreten des Leidens zu einer Zeit, zu welcher das physiologische Knochenwachstum seinem Ende entgegengeht, und der Mangel jedweden voraufgegangenen Trauma's.

Man könnte sich vorstellen, dass zwar nicht ein ganzes accessorisches Knochenstück zur Ausbildung kam, sondern dass die Keime zu einem solchen im Bereich der Plantarfascie in grosser Menge versprengt waren. Ein leichter Entzündungsreiz, dessen Spuren ja nachweisbar waren, hätte dann genügt, zumal zu einer Zeit, während welcher die Verknöcherung des Scelets erfolgte, diese Keime zur Wucherung zu bringen. Auf diese Weise könnte man durch eine nicht allzu schwach begründete Hypothese die in diesem Falle so merkwürdige Fähigkeit der Plantarfascie zur Production von Knochen und Knorpel, wenigstens in etwas, dem Verständnis näher bringen. Allgemeiner gesagt, hätten wir in dieser Fähigkeit den Ausdruck einer örtlichen Disposition zu erblicken, für deren Erklärung hinwiederum palingenetische Thatsachen zur Verfügung stehen. —

Schultze berichtete über einen Knochentumor des Oberkiefers bei einem 14 $\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen. Es handelte sich um eine verhältnismässig rasch zunehmende diffuse, knochenharte Auftreibung des linken Oberkiefers, die schliesslich zur Operation drängte (*Professor Rosenberger*). Makroskopisch stellte ein Durchschnitt durch den an Volumen bedeutend vergrösserten Oberkiefer fest, dass die Spongiosa überall einem ausserordentlich harten, kompakten Knochengewebe Platz gemacht hatte. Inmitten der Geschwulst fand sich ziemlich dicht unter dem Periost der vorderen Oberkieferfläche (von diesem nur durch eine dünne Knochenschicht getrennt) und vor dem Wurzelfortsatz eines wohlgebildeten Zahnes, eine allseitig von Knochen umschlossene Höhle, in der ein rundliches, elfenbeinhartes Ge-

bilde gelegen war. An dem entkalkten Präparat lässt sich von dem elfenbeinharten Körper eine mehrere Mm. dicke Haut abziehen, die als Kapsel das ganze Gebilde überzieht und einen stiel förmigen Fortsatz aufweist, der aus der erwähnten knöchernen Höhle heraustritt und sich bis an den Alveolarfortsatz des betregten Zahnes fortsetzt. Wenn man aus dieser Kapsel das elfenbeinharte Gebilde herausschält, hat man nichts anderes als einen Zahn vor sich, der so gelegen ist, dass die Krone gegen den erwähnten Alveolarfortsatz sieht, die Wurzeln von letzterem abgewendet sind. Nach seiner Lage am Ende des Zahnbogens des Oberkiefers, kurz vor dem Proc. alveolaris, aus dem Vorhandensein sämtlicher übrigen Zähne des linken Oberkiefers, und aus seinem dem Alter der Patientin entsprechenden Entwicklungszustand ist zu schliessen, dass es sich um den noch innerhalb des Oberkieferknochens in der Entwicklung begriffenen Keim des Weisheitszahnes handelt, der aber in umgekehrter Weise gelagert ist. Um diesen in abnormer Richtung zur Entwicklung gelangten Zahn hat sich nun eine Neubildung entwickelt von ganz charakteristischem Bau: fertiges Knochengewebe, osteoides Gewebe und ein an Spindelzellen und Riesenzellen reiches faseriges Gewebe findet sich bald in einer mehr regelmässigen gegenseitigen Anordnung, bald trifft man unter zunehmender Verdichtung der ganzen Textur auf ein wirres Durcheinander der erwähnten Gewebsarten. In den mehr geordneten Bezirken sind zwischen knöchernen, oft gegenseitig verbundenen Bälkchen ziemlich breite Strassen des spindelzellen- und gefässhaltigen Gewebes eingelagert; in den regellos gebauten Herden erscheinen die Knochenbälkchen kleiner, schmaler und zarter, sind vielfach gewunden und anastomosiren reichlicher miteinander; zu gleicher Zeit ist die Grenze zwischen Knochen und Spindelzellengewebe durch eine allmähliche Umwandlung des letzteren in ersteres völlig verwischt: alle Uebergänge durch das osteoide Stadium hindurch finden sich. Die Grenze zwischen Neubildung und normaler Spongiosa ist derart, dass eben in dem Markgewebe der letzteren ein immer mehr sich steigernder Zellreichtum bemerkbar wird, bis schliesslich der Markraum ganz erfüllt ist von sarcomähnlicher, spindelzelliger Masse. Daneben wird durch die Thätigkeit vielkerniger Riesenzellen eine Resorption in mässigem Umfange besorgt. Wenn ich auch glaube, dass der Reiz des abnorm entwickelten Zahnes die mächtige Knochenneubildung

erregte und unterhielt, die Neoplasie daher mehr als eine entzündlich-reactive aufgefasst werden kann, ist doch auf der anderen Seite der Zellreichtum des Gewebes, aus welchem sich der Knochen herausbildet, ein derartiger, dass die Annäherung an das Sarcom recht bedeutend ist. Ich möchte daher den Prozess auf das Grenzgebiet zwischen entzündlicher und echter geschwulstmässiger Neubildung verweisen, und der Bezeichnung derselben als „Osteoma internum“ das Epitheton „sarcomatosum“ beifügen. —

Die Lehre vom lokalen und regionären Recidiv bösartiger Geschwülste hat manche Wandlungen durchzumachen gehabt, und der Theorien über die Entstehung solcher Recidive sind nicht wenige. Während die Einen (*Zahn, Cohnheim, Lücke, Ziegler, Birch-Hirschfeld* u. A.) auf das infiltrative Wachstum an der Peripherie der malignen Tumoren hinweisen, und die recidivirende Neubildung aus zurückgebliebenen, bei der Operation nicht exstirpirten, in's gesunde Gewebe vorgeschobenen Vorposten der Geschwulst sich entwickeln lassen, lassen Andere, z. B. *Tillmanns*, nur die lokalen Recidive aus bei der Operation zurückgelassenen Geschwulstkeimen hervorgehen, während die regionären Recidive als selbstständige, neue Geschwulstbildungen aufgefasst werden. Weiterhin wird auf die „lokale Metastasirung“ der Primärgeschwulst hingewiesen (*Thoma*), ferner auf die Möglichkeit einer durch die Operation involvirten Ueberimpfung von Geschwulstkeimen auf bis dahin gesunde Stellen (*Tillmanns*), oder auf die Verbreitung des zur Geschwulstbildung führenden „formativen Reizes“ in die Umgebung der vollkommen exstirpirten Neubildung (*v. Rindfleisch*). *König* hat die Theorie „vom ruhenden Keim“ aufgestellt, insbesondere für die erst sehr spät sich entwickelnden Krebsrecidive. *Thiersch* unterscheidet wieder, auch in Bezug auf die Genese, zwischen kontinuierlichem und regionärem Recidiv: ersteres entsteht aus zurückgebliebenen Resten von Geschwulstgewebe, bei letzterem handelt es sich um die regionäre Verbreitung der „anatomischen Disposition“ zur Geschwulstbildung. Dieser letzteren Auffassung schliesst sich neuerdings *Hauser* in vielen Punkten an. Schliesslich fassen einzelne Autoren (*Hauser, Gussenbauer, Bruns*), besonders bei etwas entfernt von der Operationsnarbe auftretenden Recidiven, den Vorgang im Sinne einer Neuinfektion auf, und geben die Möglichkeit zu, dass diese recidiven Geschwülste infolge Fortwirkens oder neuerlichen Eingreifens derselben Ursachen, welche die primäre Geschwulst veranlassten, hervorgerufen würden.

Diese kurze Uebersicht, die ich der Dissertation *Sorgenfrei's* entnehme, glaubte ich einleitend zu einem interessanten Fall von Spätrecidiv eines Lippencarcinoms geben zu sollen. *Sorgenfrei* hat auch noch statistische Erhebungen gemacht über das Vorkommen von Recidiven bei verschiedenen, sonst gutartigen Geschwülsten, und vornehmlich über die Recidivfähigkeit der Carcinome; hier ward hauptsächlich die Zeit des Eintritts der Recidive in's Auge gefasst, um daran Betrachtungen anzuknüpfen, von wann an eigentlich ein Carcinom unter allen Umständen als definitiv geheilt angesehen werden dürfe. Es zeigte sich, um blos das Eine anzuführen, dass Krebsrecidive noch nach 10 (*F. Lange*) und 11 Jahren (*König*) auftreten können, wenn schon das Seltenheiten sind.

Nach den Ursachen solcher Spätrecidive zu suchen, ist gewiss eine interessante Aufgabe, und ich veranlasste daher *Sorgenfrei*, an der Hand eines Falles von Lippenkrebs, der nach 12 Jahren recidivirt war, zu versuchen, ob die histologische Analyse Anhaltspunkte in der beregten Richtung ergeben würde.

Das makroskopische Präparat, das bei der zweiten, von Professor *Riedinger* vorgenommenen Operation gewonnen wurde, stellte ein ausserordentlich derbes, schwieliges, weisses Narbenfeld dar, das von wallartig erhabenen Rändern umsäumt war, und in der Tiefe sich durch starke Bindegewebszüge bis in die Muskulatur hinein erstreckte. Inmitten des Narbenfeldes, auf dem weissen, glatten Geschwürsgrund, befand sich ein wenig vorragender, kleiner, graugelber Knoten. Mikroskopisch fand sich neben starken, entzündlichen Erscheinungen in der Umgebung der Narbe ein exquisites und beträchtliches atypisches Tiefenwachstum der über den schwieligen Geschwürsgrund hingewölbten Hautränder, in der Weise, dass geschlossene Züge und Zapfen und diffuse Infiltrate von Plattenepithelien sich mit den Zellmassen vermischten, die durch die entzündliche Wucherung des Bindegewebes hervorgebracht waren; bis in's Unterhautfettgewebe und tief in die Muskularis hinein lassen sich von hier aus die Carcinomnester, reichlich schöne Schichtungskugeln zeigend, verfolgen. Nach diesem Befund schien also die erneute carcinomatöse Wucherung von den Rändern des alten narbigen Gewebes sich nach der Tiefe hin auszubreiten. Nun schliesst aber auch die mit zahlreichen verdickten, obliterirten und hyalin entarteten Gefässen durchzogene alte Narbe Spalten ein, die von

zerfallenen Schichtungskugeln, atrophischen Krebsnestern, ja sogar von der Verkalkung anheimgefallenen Carcinomherden eingenommen sind! Und an manchen Stellen trifft man in der Umgebung der also beschaffenen Schwielen, ganz unabhängig von der eben mitgeteilten atypischen Epithelwucherung an der Oberfläche, im Bereich der an die Schwielen angehefteten Hautränder, dichte krebsige Infiltration des in der Tiefe anstossenden Binde- und Fettgewebes.

Vielleicht dürfen wir uns also vorstellen, dass es diese Schwielen gewesen ist, welche jahrelang die Carcinomkeime beherbergt und beschränkt hat, und dass erst durch das Hinzukommen einer erneuten Irritation die Krebszellen den Ausweg aus der Schwielen in das umgebende Gewebe gefunden haben.

Der Befund im Geschwürsrand lässt es aber in diesem Fall kaum sicher entscheiden, ob das neue Carcinom aus den alten Keimen, die in der besagten Schwielen eingesargt waren, seinen Ausgang genommen hat, oder ob eine neue carcinomatöse Entartung der Ränder anzunehmen ist.

X.

Besonders interessant war das Ergebnis der genaueren, pathologisch-anatomischen Untersuchung eines Falles von acuter infectiöser Polyneuritis, welches in der Dissertation von *Wokenius* niedergelegt ist.

Die Krankengeschichte ist kurz folgende:

Ein 19jähriges, bisher völlig gesundes Mädchen erkrankte plötzlich unter fieberhaften Allgemeinsymptomen an einem multiformen Exanthem. Nach einer vorübergehenden Besserung des Zustandes treten am 7. Krankheitstage Störungen der sensiblen und motorischen Sphäre in Gestalt von Parästhesie und Ataxie in oberen und unteren Extremitäten auf. Es kommt in den nächsten Tagen unter heftigen reissenden Schmerzen zu Anästhesie, Analgesie und vollständiger Paralyse in den erwähnten Teilen. Dabei keine Atrophie nachweisbar, ebenso keine deutliche Störung der elektromuskulären Erregbarkeit. Blasen- und Mastdarmfunktion anfangs intakt, später M. sphincter ani vollkommen paralytisch. Die Lähmung greift auf die Rumpfmuskulatur über, auch im Bereiche der Bulbärnerven machen sich Störungen bemerkbar. Rechtsseitige Facialislähmung. Der Tod erfolgt am 20. Krankheitstage durch Respirationslähmung.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung des Falles er-

streckte sich auf das gesamte periphere Nervensystem in seinen verschiedensten Teilen, auf Rückenmark und Gehirn. Im peripheren Nervenapparate imponirte der Krankheitsprozess als eine ausgesprochene acute interstitielle und parenchymatöse Neuritis. In allen Teilen der interstitiellen Substanz fand sich eine beträchtliche Infiltration mit kleinen, meist einkernigen Rundzellen, welche in einzelnen Schnitten, namentlich im Ganglion coeliacum und seinem sympathischen Geflecht, eine solche Mächtigkeit erlangt hat, dass es wie zur Abscessbildung gekommen zu sein scheint und die Struktur des Gewebes stellenweise unkenntlich wird. Ueberall trat die innige Beziehung dieser kleinzelligen Infiltration zu den Gefässen hervor, indem sie hauptsächlich ihre Umgebung einnahm. Die Blutgefässe selbst sind überall prall gefüllt. Daneben finden sich zahlreiche Blutungen, namentlich ins epineurale Fettgewebe, aber auch zwischen die Nervenbündel und -fasern selbst, sowie ins benachbarte Muskelgewebe. Auch eine Vermehrung der fixen Bindegewebelemente fand sich in einzelnen Schnitten. Die Kerne der Schwann'schen Scheide erschienen durchweg vermehrt. Das Nervenparenchym war durchweg schwer lädirt, und bot überall die Bilder der verschiedenen Zerfallsstadien der Marksubstanz dar. Daneben wurden jedoch immer noch eine ganze Reihe Fasern intakt gefunden.

Dieser intensive Zerfalls- und Entzündungsprozess liess sich in allen Teilen des peripheren Nervensystems bis hinauf in die austretenden Wurzeln nachweisen, und kontrastirte um so auffallender mit der Beschaffenheit des centralen Nervenapparates, als dort keine Spur eines acut entzündlichen Processes hervortrat. Es hatte den Anschein, als ob der letztere in den austretenden Wurzeln wie vor einem unüberwindlichen Hindernisse plötzlich Halt mache. Während die Substanz des Gehirns und Rückenmarks im grossen Ganzen normal gefunden ward, trat an der Pia mater cerebri und namentlich spinalis eine neue Erscheinung zu Tage in Gestalt einer chronischen Leptomeningitis. Die austretenden vorderen und hinteren Wurzeln erschienen in einigen Präparaten in feste, bindegewebige Schwarten eingehüllt. Die Gefässe, auch die der Rückenmarkssubstanz, erwiesen sich als in ihren Wandungen verdickt, stellenweise sogar obliterirt. In einem Vorderhorn wurde eine vereinzelt Blutung festgestellt, welcher jedoch irgendwelche primäre Bedeutung für das Zustandekommen der Lähmungserscheinungen nicht zuerkannt werden konnte.

Auf Grund des ganzen Krankheitsverlaufes, sowie einer Anzahl analoger Befunde in der Literatur muss dieser Fall als eine acute infektiöse Polyneuritis aufgefasst werden. Ueber die Art der Infektion giebt die bakteriologische Untersuchung Aufschluss. Auf Plattenkulturen, angelegt aus dem Blute und der Milz, sowie von einem Abstrich eines frischen Nervenquerschnitts des N. peron. prof. dexter wuchs ein *Micrococcus* in Reinkultur. Die Kolonien hatten das Aussehen derjenigen des *Staphylococcus pyogenes albus*. Es gelang ferner Micrococcen im entzündeten Nervenbindegewebe, namentlich im Epi- und Perineurium, mittelst Färbungen mit Methylenblau und Carbolfuchsin zur Darstellung zu bringen. Meist lagen diesselben in dichten Haufen bei einander, doch auch versprengt, manchmal nach Diplococcenart zusammenliegend, oder reihenartig angeordnet. Wo ein Zusammenhang der Kokken mit zelligen Elementen bestand, erschien der Zellkern excentrisch gelegen, etwas blasser gefärbt. Um Mastzellen kann es sich in diesem Falle nicht handeln; *Rosenheims* Beschreibung derselben ist eine in vielen und gerade wesentlichen Punkten völlig abweichende. Bemerkenswert ist noch, dass die *Gram'sche* Methode, zu verschiedenen Malen mit grösster Sorgfalt ausgeführt, nicht zu einem Resultate führte, ein Verhalten, welches wohl mit der längeren Fixirung der Stücke in *Müller'scher* Flüssigkeit in Zusammenhaug gebracht werden muss.

Wir hatten es also in diesem Falle mit einer Lokalisation der Infektion auf das periphere Nervensystem zu thun. Es bleibt dahingestellt, ob wir der direkten Anwesenheit der Mikroorganismen oder deren Stoffwechselprodukten den Hauptanteil an der Erregung des interstitiellen und parenchymatösen Erkrankungsprozesses zusprechen müssen. Auffällig bleibt auch hier, wie in ähnlichen Fällen, das Beschränktbleiben des akuten Entzündungsprozesses auf den peripheren Nervenapparat. Vielleicht spielt dabei der chronisch sclerosirende Prozess in der *Leptomeninx spinalis* eine Rolle, indem durch ihn die innige lymphatische Verbindung zwischen peripherem und centralem Nervensystem unterbrochen und so der Infektion ein wichtiger Verbreitungsweg verlegt wurde. Andererseits käme noch eine besondere chemische Affinität der peripheren Nervensubstanz zu den fraglichen Toxinen in Betracht. Vorliegender Fall ist auch nicht im Stande, diese wichtige Frage in befriedigender Weise zu lösen. —

Die Schwierigkeiten, welche einer exacten histologischen Diagnose gewisser sarcomähnlicher Hirngeschwülste begegnen, sind vielfach hervorgehoben worden; insbesondere ist die Differentialdiagnose zwischen gewissen gliomatösen Neubildungen und echten Sarcomen oft eine recht precäre — die Bezeichnung „Gliosarcom“ zeigt das zur Genüge. Auch die Angaben bezüglich der procentualen Häufigkeit der Gliome und Sarcome geben Zeugnis von der Unsicherheit des Bodens, auf dem wir uns in den berührten Fragen befinden: so sagt *Wernicke*, dass die Sarcome die Hälfte aller Hirntumoren ausmachten, ein Prozentsatz, der *Bollinger* noch viel zu niedrig gegriffen erscheint, während *de Beauclair* wieder das Gliom an die erste Stelle setzt, das bei 244 beobachteten Fällen mit 36,88% vorherrscht, während Sarcom mit 28,27% ihm zunächst steht, und „Gliosarcom“ an dritter Stelle kommt. Zu diesen drei Formen von Hirngeschwülsten kommt nun noch das sogenannte Neurogliom (*Klebs*), beziehungsweise Neuroglioma ganglionare (*Ziegler*). Letztere Geschwulst dürfen wir allerdings als in ihrer Existenz sehr gefährdet bezeichnen, da die neueren Untersuchungen sich mehr und mehr der Ansicht zuneigen, dass die Ganglienzellen, welche man in Gliomen findet, nicht geschwulstmässig neugebildete Elemente darstellen, sondern die, durch die glöse Wucherung zersprengten, restirenden, praexistirenden Nervenzellen sind (*Lubarsch*). Was nun das Gliom anlangt, so wird allgemein als charakteristisch für diese Geschwulst angegeben, dass sie mehr eine diffuse Anschwellung einer gewissen Hirnpartie darstelle, sich wie eine echte „Hypertrophie“ (*v. Rindfleisch*) der Nervensubstanz praesentire, als in Form von richtigen Knoten aufzutreten pflege. Da aber gelegentlich doch von knotigen Gliomen berichtet wird, darf dies beregte Merkmal nicht als ausschliesslich charakteristisch aufgefasst werden. *Golgi* und mit ihm viele Andere fordern für das Gliom die Anwesenheit typischer sogenannter Spinnen- oder Pinselzellen, also von Zellen mit strahligen Fortsätzen und Kernen, wie die normalen Elemente des Gliagewebes.

Von den Sarcomen des Gehirns weiss man jetzt, dass sie zu allermeist von den Adventitialzellen der Gefässe sich entwickeln (Gefässscheiden): man sagt von ihnen, dass sie meist der Kugelform nahestehende Configurationen aufwiesen und sich dadurch schon äusserlich von den Gliomen unterschieden. Während das

Gliom nur selten die Hirnhäute, und dann nur die Pia ergriffe, solle sich das Sarcom häufig auf die Meningen ausbreiten und hier zahlreiche secundäre Knoten bilden; die ein Sarcom umgebende Hirnsubstanz sei gewöhnlich erweicht, während beim Gliom an der Peripherie ein ganz allmählicher Uebergang in's Normale stattfände. In Bezug auf ihre sonstige grob-anatomische Beschaffenheit gleichen sich die beiden Geschwulstformen aber in Vielem, insbesondere sind beide oft sehr stark vascularisirt, telangiectatisch, von Blutungen durchsetzt, oder central erweicht, gallertig entartet u. s. w. Meinen Erfahrungen zufolge gibt es aber endotheliale Tumoren im Gehirn, die von den sogenannten Perithelzellen der Gefässe ausgehen, ganz nach Art der Gliome diffus in die Hirnsubstanz eingesetzt sind, und durchaus nicht immer circumscripte Knoten mit Erweichung der peripher angrenzenden Hirnmasse darstellen, so dass also aus der Thatsache, dass eine Geschwulst nicht als ein deutlicher Knoten auftritt, durchaus nicht mit Sicherheit auf ihre gliomatöse Natur geschlossen werden kann.

Was schliesslich die Gliosarcome angeht, so werden als solche theils sehr zellreiche, richtige Gliome angesprochen, was nur Verwirrung herbeizuführen im Stande ist, oder man will in Gliomen die Entwicklung perivascularer Sarcomwucherung beobachtet haben, so dass also eine Combination von Gliom und Sarcom in solchen Fällen vorliegt — ich habe solche Tumoren noch nicht zu untersuchen Gelegenheit gehabt, glaube auch, dass sie zum mindesten sehr selten sind, und meine, dass man hier lieber von einer Combination von Sarcom und Gliom sprechen, als die unklare und mehrdeutige Bezeichnung Gliosarcom in Anwendung bringen soll.

In neuerer Zeit ist *Stroebe* dem allgemein fühlbaren Bedürfnis nach grösserer Klarheit in den kurz skizzirten Fragen zu Hilfe gekommen, und hat etwa folgende Gesichtspunkte bezüglich der Differentialdiagnose zwischen Gliom und Sarcom fixirt: 1) die Gliome sind durch Elemente gebildet, welche ihre Abstammung von der Glia des Centralnervensystems durch weitgehende, oft völlige formale Uebereinstimmung mit den Elementen der normalen Glia unzweifelhaft bekunden; sie bestehen also aus Zellen und Fasern, wobei die Fortsätze des entstehenden Faserfilzes nicht mit einander anastomosiren; 2) die Gliome haben peripher ein exquisit infiltratives Wachstum, und zeigen ganz all-

mählichen Uebergang des Geschwulstgewebes in die normale Hirnsubstanz; 3) in sehr seltenen Fällen greifen die Gliome auf die Pia mater über, überschreiten dabei aber die weiche Hirnhaut nicht. Dagegen zeigen nach *Stroebe* die reinen Hirnsarcome niemals Zellen vom typisch vielstrahligen Charakter der Gliazellen, auch nicht die spezifischen Fasernetze; allerdings kämen Fibrinnetze vor, die an Gliafasernetze erinnerten, sich von den letzteren aber durch ihre reichlichen Anastomosen unterschieden. Ein weiterer Punkt ist der, dass bei Gliomen Ueberreste von Nervengewebe oft konstatirt würden, während in reinen Sarcomen das nicht der Fall sei. Auch *Stroebe* betont, dass die Sarcome meist durch expansives Wachstum geschlossener Geschwulstknoten das Hirngewebe der Nachbarschaft verdrängten, dass aber auch ein Randwachstum entlang der perivaskulären Lymphscheiden vorkomme, was wiederum bei Gliomen niemals zu beobachten sei. Ganz nebenbei sei angeführt, dass *Stroebe* und Andere in Gliomen gelegentlich Hohlräume fanden, die eine ependymäre Epithelauskleidung aufwiesen (s. dazu meine Beobachtungen bei multipler Hirnsklerose. *Ziegler's Beiträge* XXI. 1897.).

Nun habe ich in letzterer Zeit zwei Hirntumoren untersucht, — *Treutlein* hat sie in seiner Dissertation veröffentlicht — welche zeigen, dass es doch Ausnahmen gibt, die sich in die aufgestellten, bei der Differentialdiagnose zu berücksichtigenden Regeln, nicht ganz einfügen. Beide Fälle waren mangels der Anwesenheit charakteristischer glöser Zellen und Fasern als Sarcome anzusprechen, und doch zeigte besonders der eine davon an der Peripherie ein exquisit infiltratives Wachstum, und beide wiesen eine durchaus auf die Pia mater beschränkte sekundäre Verbreitung auf, die sich durch das Auftreten massenhafter plattiger, unregelmässiger Einlagerungen der weichen Hirn- und Rückenmarkshäute charakterisirte. Interessant war in dem einen Fall, dass von den pialen Metastasen aus, entlang der Lymphscheiden der einstrahlenden Gefässe, die Geschwulst nun wieder auf die Hirnsubstanz übergriff. Der zweite Tumor war durch die starke Mitbeteiligung einer Gefässwucherung ausgezeichnet, und entsprach seinem Bau nach jenen endo- oder perithelialen Sarcomen, die so häufig mit hyaliner Entartung der Gefässwände sich kombiniren; der erstere war ein reines Sarcom, das aus Rundzellen mit Uebergängen zu spindlichen Elementen bestand. Das Merkwürdigste an beiden Neoplasmen war die

piale Ausbreitung derselben: die bisher von den Autoren veröffentlichten Fälle von pialen Metastasen sarcomatöser Hirntumoren weichen in vielen Punkten von den von mir beobachteten Fällen ab; insbesondere ist ein ähnliches makroskopisches Bild, wie es mir in der Gestalt eben dieser sekundären, pialen, plattigen Neubildungen vorgelegen hat, so viel ich sehe, nicht beschrieben worden: man war in beiden Fällen bei der Sektion im Zweifel, ob man es mit einer geschwulstmässigen Entartung der Pia oder mit Ueberresten einer Meningitis zu thun habe. *Virchow, Schulz, Coufland und Pasteur, Schultze, Cramer, Klebs* haben Fälle von meningealer Ausbreitung von Sarcomen beschrieben — meist handelte es sich um das Rückenmark. In neuester Zeit hat *Pels-Leusden* ein Gliom beschrieben, das sich im Lendenmark entwickelte, und eine tumorartige Infiltration der weichen Häute des Rückenmarks bis herauf zur Hirnbasis veranlasste.

Es erhellt aus diesen Angaben und meinen Beobachtungen, dass sowohl gliomatöse, wie sarcomatöse Neubildungen multiple Metastasen der weichen Hirnhäute veranlassen können, und das die Sarkome dabei, wie unsere Fälle lehren, sich eben so streng auf das Gebiet der weichen Hirnhäute lokalisieren können, wie es für die Gliome als charakteristisch angeführt ist. Dass aber auch Sarcome gelegentlich ein infiltratives Wachstum an der Peripherie, wie Gliome, zeigen können, wurde schon von anderer Seite betont und wird durch die mitgeteilten Fälle bestätigt. Es bleibt also streng genommen für die sichere Diagnose Gliom eigentlich nur übrig die Anwesenheit von Gliafasern bezw. von sogenannten Astrocyten. Ich möchte aber in dieser Beziehung doch die Frage aufwerfen, ob es nicht auch in seltenen Fällen faserlose Gliome gibt, ähnlich wie wir ja auch bei den Sarcomen alle Uebergänge vom kleinzelligen Rundzellensarcom bis zum Fibrosarcom beobachten. Wenn das zugegeben werden sollte, würde man vielleicht die von mir eben mitgeteilten Fälle für gliösen Ursprungs — trotz des Mangels an Gliafasern — halten, da sie in ihrem Wachstum und ihrer sekundären pialen Ausbreitung so sehr an Gliome erinnern. Allerdings muss ich auf der anderen Seite sagen, dass die Beschaffenheit der Zellen in diesen Fällen durchaus nicht für Gliom sprach, sondern zur Diagnose Sarcom drängte. Aus allem geht hervor, dass trotz der neuerdings, insbesondere durch die Verdienste *Strobo's* gewonnenen, besseren Merkmale der Unterscheidung, die Differential-

diagnose gewisser Formen der Sarcome und Gliome grosse Schwierigkeiten bereiten kann. —

In der X. Sitzung vom 11. Juni 1896 der hiesigen physikalisch-medicinischen Gesellschaft demonstirte v. *Rindfleisch* das Gehirn eines mit starkem Hydrocephalus internus congenitus behafteten Kindes, und machte auf die Thatsache aufmerksam, dass hier die Windungen der Hirnoberfläche an Zahl bedeutend vermehrt erschienen, sich obendrein als stark geschlängelt und in ihrem Breitendurchmesser verkürzt erwiesen, und noch dazu mit weiteren Furchen versehen waren. Zur Erklärung dieser Erscheinung wies er darauf hin, dass gegenüber dem centrifugal wirkenden Druck der hydrocephalischen Flüssigkeit die normalen Sulci nicht die gehörige Tiefe erlangen konnten. Da die Faltung der Hirnrinde (nach v. *Rindfleisch*) wesentlich im Sinne der Gewinnung einer grösseren Oberflächenausdehnung aufzufassen ist, so muss beim Hydrocephalus internus, durch die Anzahl der Sulci das ersetzt werden, was ihnen an Tiefe abgeht — wenn anders nicht auf die beregte Oberflächengewinnung verzichtet werden sollte. Der vom Schädeldach geleistete Widerstand ist dabei als das zur Faltung zwingende Moment aufzufassen; denn nicht nur die sekundäre Furchenbildung, sondern auch die Faltung überhaupt, bleibt aus, wenn sich die Hirnblase unter der Einwirkung einer centralen Flüssigkeitsansammlung beliebig ausdehnen kann.

Ein ähnlicher Fall, wie ihn v. *Rindfleisch* damals demonstirte, kam auch mir in die Hände: bei einem ganz kolossalen Hydrocephalus (Umfang des Gehirns, vom Frontal- bis zum Occipitalpol gemessen, 67 cm) war die Substanz der zu mächtigen Blasen entarteten Hemisphären zu stellenweise papierdünnen Lagen ausgebreitet: hier fehlte jede Andeutung von Windungen und Furchen. An anderen Stellen von weniger intensiver, excentrischer Druckwirkung waren die Windungen nicht nur mit reichlichen, seitlichen, seichten Furchen versehen, sondern auch an Zahl vermehrt, so dass es aussah, als ob das Gehirn doppelt, ja schier dreimal so viel Windungen habe, wie ein normales. Dementsprechend haben die Gyri in ihrem Breitendurchmesser gelitten und sind obendrein stark geschlängelt; irgend welche Regelmässigkeit in der Anordnung der Gyri, die an die normale Einteilung nur erinnert hätte, war nicht zu erkennen. Besonders stark war die Vermehrung,

Schlängelung und Verkürzung der Gyri an der Basis cerebri ausgesprochen, wo auch die Abplattung keine so hochgradige war.

Ein zweiter Fall, der, ebenso wie der obengenannte, in der Dissertation von *Karch* eingehend beschrieben ist, zeigte nun noch weitere, seltene und bemerkenswerte Veränderungen: Hier waren nicht nur die Gyri vermehrt, stark geschlängelt, verkürzt und in ihrer Breite beeinträchtigt, sondern sie erwiesen sich besetzt mit massenhaften feinen, körnigen Wucherungen von durchschnittlich Stecknadelkopfgrosse, so zwar, dass nicht nur die freie Oberfläche der, mit vielen sekundären kleinen Windungen und Furchen ausgestatteten, grösseren gyalen Züge von solchen Granulationen besetzt war, sondern diese letzteren ebenso gleichmässig auch auf die in den klaffenden Furchen zu Tage liegenden Flächen verteilt erschienen. Nicht in allen Teilen des Gehirns traten diese Erscheinungen in gleicher Weise hervor — es liess sich im Gegenteil constatiren, dass insbesondere die knötchenförmigen Protuberanzen hauptsächlich da am reichlichsten auftraten, wo die Substanz der Gyri durch den Druck der hydrocephalischen Flüssigkeit die weitgehendste räumliche Beeinträchtigung erlitten hatte.

Diesen Fall untersuchte ich mit *Karch* mikroskopisch, und fand recht interessante Einzelheiten: einmal war eine weitgehende Unregelmässigkeit in der Ausbildung der Hirnsubstanz, insbesondere in Bezug auf die regelrechte Ausgestaltung und gegenseitige Lagerung der grauen und weissen Lager zu constatiren, so dass man ebensogut von heterotopischer Entwicklung von grauer Substanz innerhalb der weissen, als von dem umgekehrten Verhältnis sprechen konnte. Dabei war weder die eine noch die andere der beiden Substanzen in ihrem feineren, histologischen Bau in einer der Norm entsprechenden Weise zur Ausbildung gelangt. Sowohl der Gehalt an Glia- und Nervenzellen als an Glia- und Nervenfasern war, wie die Anordnung dieser Elemente in den einzelnen Bezirken ganz verschieden, so dass man einerseits von circumscripten und diffusen Hypertrophieen bzw. Hyperplasieen der gesamten Nervensubstanz reden konnte, andererseits von der Entwicklung circumscripter und diffus verbreiteter, teils kern-, teils faserreicher Gliosen zu sprechen berechtigt war; auch umschriebene Anhäufungen von Ganglienzellen fanden sich. Daneben kamen an Ganglienzellen, Nervenfasern und Axencylindern

regressive Metamorphosen vor: Atrophie, und insbesondere reichliche Verkalkung, vornehmlich der Ganglienzellen und ihrer Ausläufer. Im Allgemeinen also die Erscheinungen des Schwundes spezifischer Nerven-elemente auf der einen Seite, auf der anderen förmliche compensatorische Hyperplasie — und diese Phaenomene in einem wirren Durcheinander und Nebeneinander, mit der einen typischen Abwechslung, dass die compensatorischen Erscheinungen an den weniger durch den Druck geschädigten Windungen vorzugsweise hervortraten.

Die charakterischen Knötchen an der Oberfläche der Windungen erwiesen sich mikroskopisch als aus grauer Substanz zusammengesetzt: sie enthielten bald wenig Glia- und Nervenzellen, dagegen viel Fasergerüst, bald waren sie reichlich mit diesen Zellelementen bedacht, und wiesen auch massenhaft verkalkte gangliöse Gebilde auf, bald enthielten sie Gewirre von markhaltigen Nervenfasern, bald nicht.

Während also in dem ersten Fall, wie in dem von *v. Rindfleisch* demonstirten, eine grössere Oberfläche durch vermehrte Faltenbildung der Hemisphären gewonnen wurde, haben wir im zweiten Fall obendrein noch eine förmliche papilläre Wucherung von Hirnsubstanz im Bereich der abnorm reichlich gefalteten Hirnoberfläche, und damit ein Moment, durch welches die letztere noch weiter an Flächenausdehnung gewonnen hatte. Wir fassen also die körnigen Wucherungen, im *v. Rindfleisch'schen* Sinne, als den Ausdruck der Tendenz einer fortwährenden Oberflächenvergrößerung des wachsenden Gehirns auf, und finden uns in dieser Ansicht bestärkt durch die schon erwähnte Thatsache, dass wir den Knötchen gerade da am reichlichsten begegnen, wo durch die Ausdehnung der hydrocephalischen Flüssigkeit die Verdünnung der Hemisphären besonders weit gediehen ist.

Ich darf, am Schlusse dieser zweiten Folge meiner Berichte angelangt, nicht versäumen, meinem verehrten Chef, Herrn Geheimrat *von Rindfleisch*, für das stets rege Interesse, das er all den mitgetheilten Arbeiten entgegengebracht hat, ergebenst zu danken, und nicht unerwähnt lassen, dass er den Arbeiten vielfach mit seinem Rate in hohem Masse förderlich war.

Verzeichnis der referirten Arbeiten.

(1. Folge.)

Sommer-Semester 1897.

1. *Simon*, Combination von Syphilis und Tuberkulose in der Leber. (Seite 1.)
2. *Bragard*, Zur path.-anat. Differentialdiagnose des tuberculös. und des syphilit. Granuloms. (S. 6.)
3. *Heinemann*, Histolog. Studien zur Osteomyelitis syphilitica. (S. 9.)
4. *Loder*, Lues congenita an Leber, Lungen und Nieren. (S. 13.)
5. *Schrott*, Sarcoma endotheliale pseudomelanoticum der Nasenmuschel. (S. 16.)
6. *Tripke*, Sarcoma cavernosum endotheliale des corpus cavernos. penis. (S. 18.)
7. *Huber*, Ueber ein Peritheliom des Peritoneums mit hyalin. Degeneration. (S. 19.)
8. *Finger*, Endothelioma fibrosum der weichen Hirnhaut und Bemerkungen über Endothel und Endotheliome überhaupt. (S. 24.)
9. *Glaser*, Ueber chron. Peritonitis mit Bildung multipler Psammome. (S. 25.)
10. *Pfannenmüller*, Endothelioma papilliferum in der Nackengegend. (S. 28.)
11. *Boytink*, Zur Cusuistik der Tumoren am Augenlid. Seltene Form von Papillom. (S. 30.)
12. *Baumann*, Hauthorn am untern Augenlid. (S. 33.)
13. *Nicolaier*, Querschnittsverletzung des Rückenmarks im Anschluss an eine Wirbelfractur (Nervenregeneration). (S. 34.)
14. *Stickler*, Ein Fall von Nymphencarcinom. (S. 38.)
15. *Matthias*, Ueber die Entwicklung der cavernösen Geschwulst im Fettgewebe. (S. 41.)
16. *Beume*, Ueber ein Oberkiefercarcinom mit „Zelleinschlüssen“.
17. *v. Niederhöffen*, Zur Histologie der Herzklappenaneurysmen nebst Beschreibung einer seltenen Umklappung des einen Aortensegels. (S. 44.)
18. *Buttermilch*, Secundäre Tuberkulose der Brustaaorta mit Durchbruch in das Lumen dieser Arterie. (S. 45.)
19. *Eppenheim*, Ueber Carcinoma fungosum der Haut. (S. 45.)
20. *Bechthold*, Ein Fall von Tumor sacralis bei Spina lida. (S. 45.)

21. *Schmidt, Julius*, Ein Fall von Fibroma cavernos. der mittleren Muschel. (S. 46.)
22. *Nirschl*, Das Carcinom des Oesophagus und seine metastatische Verbreitung. (S. 46.)
23. *Bossmann*, Ueber ein Hämatoma uteri inveteratum (mumificirte Blutmole). (S. 47.)

(2. Folge.)

Wintersemester 1897/98 und Sommersemester 1898.

1. *Rühle*, Neue Versuche über Fremdkörperereinheilung. (S. 1.)
2. *Sagebiel*, Histologische Studien über die Organisation eines Blutergusses in einem praepatellaren Schleimbeutel. (S. 8.)
3. *Has*, Die Pseudoleukämie. (S. 11.)
4. *Kaul*, Ueber eine besondere Form der Phocomele (verbunden mit Hasenscharte und Wolfsrachen) nebst Bemerkungen über die Entstehung dieser Missbildung. (S. 14.)
5. *Opp*, Ein Beitrag zu den branchiogenen Geschwülsten (grosse Flimmerepithelcyste neben dem Schildknorpel). (S. 17.)
6. *Trepp*, Zwei Fälle von congenitalen Veränderungen des rechten Herzens. (S. 17.)
7. *Schuhmacher*, Ueber verästelte Knochenbildung in der Lunge. (S. 20.)
8. *Winter*, Histolog. Untersuchungen über miliare Tuberkulose und Pseudotuberkulose der Lunge. (S. 23.)
9. *Dahm*, Histologische Vorgänge bei der käsigen Pneumonie. (S. 26.)
10. *Pollak*, Ein Fall von primärem Lungensarcom. (S. 29.)
11. *Ritter*, Ueber Enchondrom der Lunge. (S. 30.)
12. *Wack*, Ein seltener Fall von Endotheliom der Lunge. (S. 31.)
13. *Klein, Heinrich*, Pathologisch-histologische Studie über eine seltene Combination von Sarcom und Carcinom der Nasenhöhle. (S. 32.)
14. *Herrmann*, Ueber die Combination von Carcinom und Polypen in der Nasenhöhle. (S. 34.)
15. *May*, Ueber Hämangioma cavernosum der Leber nebst Bemerkungen über die Genese der Lebercavernome. (S. 36.)
16. *Rothschild*, Ueber Lebercirrhose im Kindesalter. (S. 39.)
17. *Gottschalk*, Ueber die Carcinome der Gallenblase und ihre Beziehung zur Cholelithiasis. (S. 40.)
18. *Zündorf*, Ueber biliäre Cirrhose und Nekrose der Leber. (S. 42.)
19. *v. Häfen*, Ueber ein Cavernom der Leber mit Perforation in die Bauchhöhle. (S. 45.)
20. *Denner*, Die primäre Krebserkrankung der Niere. (S. 45.)
21. *Schlunk*, Ueber fungus haematodes carcinomatodes renis. (S. 46.)
22. *Lechla*, Ein Fall von primärem Nierencarcinom. (S. 48.)
23. *Blome*, Ueber Carcinomentwicklung in versprengten Brustdrüsenkeimen. (S. 51.)
24. *Gassert*, Adenom und Carcinom in derselben Mamma. (S. 53.)

25. *Selling*, Carcinoma intracaniculare proliferans mammae. (S. 55.)
26. *Gallien*, Beitrag zur Lehre vom Carcinom des Uterus und der Vagina, nebst Anführung eines Falles von durchaus superficieller Ausbreitung eines Portiokrebses auf die Vagina. (S. 57.)
27. *Müller Rudolph*, Ueber ein seltenes Ovarialpapillom (oberflächl. wucherndes, nach der Bauchhöhle eröffnetes Kystoma papilliferum mit einer grösseren periton. Metastase). (S. 59.)
28. *Heichelheim*, Die Carcinome der Prostata und ihrer nächsten Umgebung. (S. 61.)
29. *Albert*, Krebs der Magengegend mit Flimmerepithel (nebst allgemeinen Bemerkungen über das Vorkommen von Flimmergeschwülsten). (S. 62.)
30. *Studer*, Ein Fall von Drucknekrose des Oesophagus infolge einer Exostose des 7. Halswirbels. (S. 61.)
31. *Gickler*, Ueber die histolog. Structur der Rectalcarcinome. (S. 64.)
32. *Ihlan*, Zur Histologie der Darmpolypen. (S. 66.)
33. *Lebram*, Ueber das Diverticulum Mekelii und die von ihm ausgehenden pathologischen Störungen. (S. 66.)
34. *Hackspill*, Statistik der abdominellen Tumoren des frühen Kindesalters (nebst Anführung eines Falles von Fibromyoxoma cavernosum mesenterii). (S. 66.)
35. *Müller Frz.*, Ueber Fettnekrose des Pankreas und dessen Umgebung. (S. 67.)
36. *Heinz*, Neue Beiträge zur Kenntnis der Histologie der Naevi pigmentosi. (S. 72.)
37. *Klein Peter*, Die Contractur der Fascia plantaris. (Metaplast. Bildung von Knorpel- und Knorpelgewebe). (S. 79.)
38. *Schultze*, Osteoma internum sarcomatosum des Oberkiefers. (S. 83.)
39. *Sorgenfrei*, Die Lehre vom Recidiv, an der Hand der histol. Untersuchung eines nach 12 Jahren recidivirten Lippenkrebses. (S. 85.)
40. *Wokenius*, Ueber Neuritis acuta peripherica multiplex. (S. 87.)
41. *Treutlein*, Beiträge zur Differentialdiagnose zwischen den gliösen und sarcomatösen Geschwülsten des Hirnes. (S. 90.)
42. *Karch*, Makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Grosshirnhemisphären bei congenit. Hydrocephalus, nebst Beschreibung zweier Fälle mit Vermehrung der Windungen und knötchenförmigen Wucherungen der Hirnoberfläche. (S. 94.)

Die

morphologische Bedeutung der Kupffer'schen Blase.

Ein Beitrag zur Gastrulation der Teleostier

von

Dr. J. SOBOTTA.

(Mit 1 Tafel und 3 Text-Abbildungen.)

Im Jahre 1866 beschrieb *Kupffer*¹⁾ eine am Hinterende des Stichlingsembryo gelegene Blase, die er für die Allantois der Teleostier hielt und aus der die Harnblase derselben hervorgehen sollte.

Dasselbe Gebilde hatte bereits *Coste*²⁾ am selben Object viel früher abgebildet, ohne eine Deutung für dasselbe zu geben. Es zeigt sich in dieser Abbildung des französischen Embryologen, wie in vielen anderen desselben, die naturgetreue Beobachtungsweise. Hat doch *Coste* ebenso unbewusst die Richtungskörper und Vorkerne des Kanincheneies, ferner die in letzter Zeit für die Beurtheilung des Verhaltens der Eihäute der Sauropsiden so richtig gewordene Amnioschorionverbindung auch beim Schafe abgebildet.

*Kupffer*³⁾ fand 1868 dasselbe blasenförmige Gebilde auch bei anderen Knochenfischeiern.

Wohl keinem der Nachuntersucher, soweit sie die in Frage kommenden Stadien der Teleostierentwicklung überhaupt in den Kreis ihrer Beobachtung gezogen haben, ist die Kupffer'sche Blase entgangen, auch *Oellacher*⁴⁾ nicht; wie ich trotz seiner

1) *Kupffer, C.*, Untersuchungen über die Entwicklung des Harn- und Geschlechtssystems. Arch. f. mikr. Anat. Bd. II. 1866.

2) *Coste*, Histoire générale et particulière du développement des corps organisés. Paris 1847—51.

3) *Kupffer, C.*, Beobachtungen über die Entwicklung der Knochenfische. Arch. f. mikr. Anat. Bd. IV. 1868.

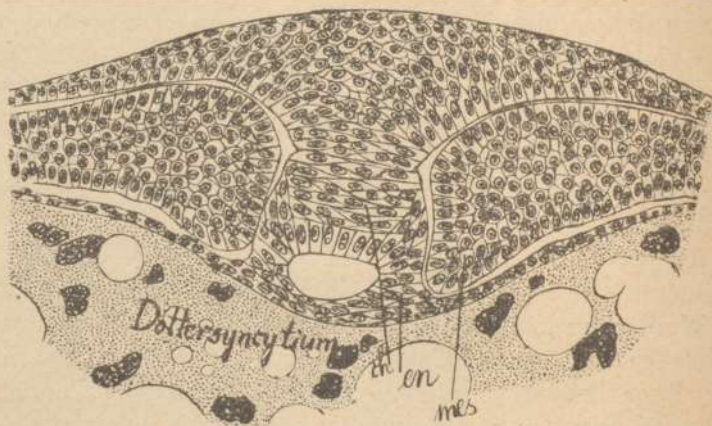
4) *Oellacher, J.*, Beiträge zur Entwicklungsgeschichte der Knochenfische nach Beobachtungen am Bachforellenei. Zeitschr. f. wissenschaftliche Zoologie. Bd. XXIII. 1873.

eigenen gegentheiligen Behauptung und der Angabe *Henneguy's*¹⁾ betonen muss. *Oellacher* hat zwar vergeblich nach einer Kupffer'schen Blase gesucht, hat sie aber doch unbewusst gefunden und auch abgebildet (in Fig. XI, 1, allerdings wohl in durch Schrumpfung abgeplatteter Form) und richtig als einen Theil des Entoderms bezeichnet.

Ich brauche hier nicht ausführlich auf die Litteratur der Kupffer'schen Blase einzugehen, da dies schon von Seiten *M. v. Kowalewski's*²⁾ und namentlich *Henneguy's*¹⁾ geschehen ist. Seitdem ist wohl kaum etwas wesentlich Neues über dieselbe berichtet worden. Ich bemerke nur, dass alle Autoren dieselbe heute — und auch ihr Entdecker — für einen Theil des Darmes halten, die meisten sie dem Urdarm oder einem Theil des Urdarms gleichsetzen.

Obwohl die Kupffer'sche Blase bei Salmoniden schon oft untersucht und ihre Entwicklung richtig beschrieben worden ist, so möchte ich hier die Hauptdaten derselben an der Hand

Figur 1.



einiger Textfiguren noch einmal recapituliren, und zwar beziehe ich mich auf die Forelle, an der auch die Voruntersucher ihre Beobachtungen angestellt haben. Meine eigenen Erfahrungen ergeben hier zwar nichts anderes, als namentlich diejenigen

1) *Henneguy, Fr.*, Recherches sur le développement des poissons osseux. Journ. de Anat. et de la phys. Année XXIV. 1888.

2) *Kowalewski, M. v.*, Die Gastrulation und die sog. Allantois der Teleostier. Sitzungsber. d. phys.-med. Societät zu Erlangen. Heft 18. 1886.

Henneguy's; indess dürfte es zum Vergleich mit den unten zu beschreibenden Stadien anderer Salmoniden und anderer Teleostier von Nutzen sein, die Durchschnittsbilder der Forelle direkt vergleichen zu können.

Fig. 1 stellt einen Durchschnitt durch das hintere Körperende eines Forellenembryo von 5 Urwirbelpaaren dar. Der Dotter war noch nicht halbumwachsen; das Oberflächenbild entsprach ungefähr der Figur 7 *Kopsch's* ¹⁾). Es handelt sich um ein Entwicklungsstadium, in dem die Kupffer'sche Blase eben erst gebildet ist (sie entsteht im Stadium von 3 Urwirbeln, zunächst aber noch ohne deutliche Höhlung) und erst ein sehr kleines Lumen besitzt.

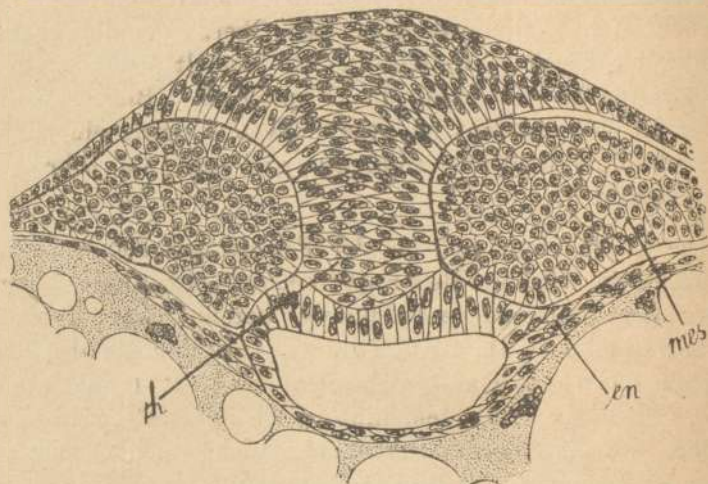
Die Blase stellt sich bei der Forelle und den meisten Salmoniden, wie ich in Uebereinstimmung mit allen Voruntersuchern der Salmonidenentwicklung betonen kann, als eine Höhlenbildung im Entoderm selbst dar, die also von Anfang an allseitig zellig begrenzt ist (von Entodermzellen). Sie liegt unter dem hintern Theil der Chorda dorsalis und dort wo die Chordastruktur als solche nicht mehr zu erkennen ist, sondern wo diese in die indifferente Keimzone am Hinterende des Teleostierembryo übergeht.

Die dorsale Wand der Kupffer'schen Blase wird von cylindrischen Entodermzellen gebildet, während die seitlichen, insbesondere aber die ventrale Begrenzung mehr abgeplattete Zellen bilden, die seitlich ohne Grenze in das dem Dotter beziehungsweise Dottersyncytium aufliegende und zwischen diesem und dem Mesoderm gelegene Entoderm (Dotterentoderm) übergehen. Am hintern Abschnitt der Kupffer'schen Blase geht die Chordaanlage in die dorsale Wand der ersteren über und diese wieder in das Centralnervensystem. So lange die Kupffer'sche Blase noch klein ist, wie im Stadium der Fig. 1 (20 μ lang) kann man diesen Uebergang fast auf einem einzigen Schnitt constatiren. Es handelt sich hier natürlich um die Stelle des canalis neurentericus, nur ist dieser Kanal ohne Lumen, da das Centralnervensystem sich bei den Teleostiern bekanntlich erst sehr spät aushöhlt.

¹⁾ *Kopsch, Fr.*, Die Entwicklung der äusseren Form des Forellenembryo. Arch. f. mikr. Anat. Bd. LI. 1898.

Fig. 2 zeigt die Kupffer'sche Blase der Forelle zur Zeit, wo sie ihre grösste Ausdehnung eben erreicht hat. Der Embryo hatte 13 Urvirbelpaare, das Ei war $\frac{4}{5}$ verwachsen, das Oberflächenbild etwas älter als Fig. 8 von *Kopsch*¹⁾. Im wesentlichen

Figur 2.



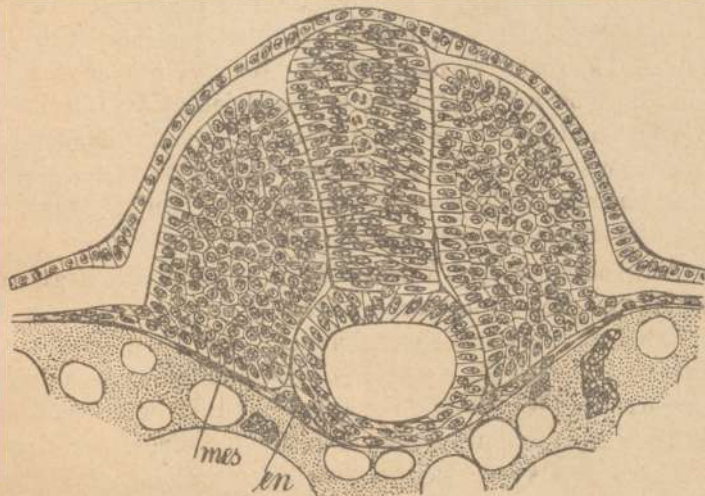
ist die Figur aus dem oben mitgetheilten ohne weiteres verständlich. Die ventrale Begrenzung der Blase ist (wenigstens stellenweis) bis auf eine einzige platte Zellenlage reducirt. Ich bemerke, dass das Entoderm im Bereich des übrigen Embryonalkörpers noch platt auf dem Dotter liegt mit Ausnahme der vordersten Region, der des Kiemendarms. Die Struktur des neurenterischen Kanals ist natürlich auch jetzt noch zu erkennen.

In Fig. 3 habe ich schliesslich ein Stadium von der Forelle gewählt, in dem die Kupffer'sche Blase bereits stark in Reduction begriffen ist. Sie entstammt einem Embryo von 33 Urvirbelpaaren, dessen Oberflächenbild genau der Figur 11 von *Kopsch* entspricht. Die seitliche und z. Th. auch bereits die ventrale Wand der Blase wird jetzt ebenfalls von cylindrischen Epithel gebildet, das Lumen ist bereits stark verkleinert. Das seitlich neben der Blase gelegene (Dotter-)Entoderm ist schärfer von

¹⁾ l. c.

dieser abgegrenzt als in den früheren Stadien. Der Darm ist um diese Zeit bei der Forelle zwar ventral noch nicht abgeschlossen (ausser in der Kiemenregion), aber doch schon zu einer Halbrinne ausgebildet. Die Rinne wird nach hinten zu höher und geht allmählich in das Lumen der Kupffer'schen Blase über. Damit beginnt die ursprünglich auch nach vorn geschlossene Blase diesen Charakter aufzugeben und nachdem sie schliesslich

Figur 3.



sich allseitig mit Cylinderepithel umgeben hat, geht sie unter weiterer Verkleinerung ihres Lumens als solche (d. h. als Blase) zu Grunde, so dass man in einem Stadium von 40 Urwirbeln bei der Forelle von einer Kupffer'schen Blase nicht mehr sprechen kann. Ich betone nochmals ausdrücklich, dass die Kupffer'sche Blase der Forelle stets von Anfang an allseitig zellig begrenzt und ferner, dass sie von der Aussenwelt dadurch natürlich völlig abgeschlossen ist.¹⁾

Es haben sich nun eine ganze Anzahl von Autoren darunter auch *Kupffer*,²⁾ selbst mit der Deutung der Kupffer'schen Blase

¹⁾ Das erkennt man am besten auf Längsschnitten (*Henneguy* Fig. 109). Ich verzichte hier auf die Wiedergabe solcher, weil uns diese Verhältnisse der Kupffer'schen Blase hier nicht interessiren, verweise im übrigen aber auch auf eine im Druck befindliche Publikation, welche solche ebenfalls zeigt.

²⁾ l. c.

beschäftigt. Ich verweise in dieser Beziehung auf die ausführliche Besprechung der Litteratur von Seiten *Henneguy's*¹⁾. Es sind alle Autoren darüber einig, dass die Bildung einen Theil des Darms darstellt und zwar den am frühesten auftretenden Theil desselben. Mehrere Autoren wie *Kupffer*²⁾, *Henneguy*¹⁾, *Ziegler*³⁾ u. a. haben auch ihre Beziehungen zum Urdarm und zum neurenterischen Kanal richtig erkannt und gewürdigt. Insbesondere *Kowalewski*¹⁾ hat sich mit ihrer Homologisirung nach dieser Richtung hin beschäftigt, sie als Urdarm bezeichnet und dem Urdarm der Selachier verglichen, wie dies vor ihm auch andere Autoren z. Th. schon gethan hatten. Nun gibt aber *Kowalewski* selbst an, dass bei seinem Untersuchungsobject, dem Goldfisch, ebenso wie bei den (meisten) Salmoniden die Kupffer'sche Blase ventral von Entodermzellen begrenzt sei, während doch die ventrale Urdarmwand der Selachier vom Dotter beziehungsweise Dottersyncytium gebildet wird.

Die Homologisirung *Kowalewski's*, so nahe sie liegt und so richtig sie in der Hauptsache wirklich ist, war an der Hand seiner Präparate leider nicht möglich. Seine Ansicht konnte er, solange nicht nachgewiesen wurde, dass die ventrale zellige Begrenzung der Kupffer'schen Blase anfangs fehlt, nicht beweisen. Es hatten zwar *Agassiz* und *Whitman*⁴⁾ und *Cunningham*⁵⁾ derartige Befunde kurz bereits beschrieben, dieselben waren aber wenig berücksichtigt worden, auch von *Kowalewski* selbst nicht. Und doch würden solche Beobachtungen, falls sie sich als constant nachweisen liessen, erst den Beweis für die Auffassung der Kupffer'schen Blase als Urdarm geben, der durch die neurenterische Structur seiner dorsalen Wand allein als solcher nicht charakterisirt wird.

Schon vor fast 4 Jahren fand ich gelegentlich der Untersuchungen von Embryonalstadien von *Coregonus*, dass die

1) l. c.

2) *Kupffer, C.*, Die Gastrulation an den meroblastischen Eiern der Wirbelthiere. Arch. f. Anat. u. Phys. An. Abth. 1884.

3) *Ziegler, H. G.*, Die embryonale Entwicklung von *Salmo solar*. Inaug.-Diss. Freiburg 1882.

4) *Agassiz, A. and Whitman, C. O.*, On the Development of some pelagic Fish Eggs. Preliminary Notice. Proc. Amer. Acad. of Arts and Scienc. Vol. XX. 1884.

5) *Cunningham, J. T.*, The significance of Kupffer's Vesicle, with remarks on other questions etc. Quart. Journ. of micr. science. N. S. XXVII. 1885.

bei dieser Gattung sehr schwach entwickelte Kupffer'sche Blase keine ventrale zellige Wandung hat. Ich habe auf diese Untersuchungen damals kein besonderes Gewicht gelegt, weil sie gegenüber dem constant abweichenden Verhalten der anderen Salmonidengattungen zu vereinzelt waren.

Später hatte ich Gelegenheit, die Kupffer'sche Blase an zahlreichen Teleostiereiern und zwar der verschiedensten Familien lebend zu beobachten. Mit zu den schönsten Objecten für diesen Zweck gehören die Eier von *Cristiceps argentatus*, wo die Blase eine mächtige Entwicklung erreicht und ferner die Eier von *Belone acus*, die vielleicht in noch höherem Masse zur lebenden Beobachtung auch der Kupffer'schen Blase sich eignen. Schon gelegentlich dieser Beobachtungen des lebenden Objectes fiel es mir auf, dass die untere Wand der Blase von der oberen stark verschieden war und sich auch nicht in dem Embryo fortzusetzen schien. Indess konnte die lebende Beobachtung hier keinen sicheren Aufschluss geben.

Vor einiger Zeit nun begann ich das in mehreren Jahren auf der zoologischen Station zu Neapel gesammelte Material von *Belone* auch zu Schnittserien zu verarbeiten. Dabei traf ich das Bild der Fig. 6 Tafel I. Und ebenso fand ich bei allen Keimen dieser für viele Untersuchungen so hervorragend günstigen Teleostierspecies dasselbe Verhalten; von Beginn an bis zu ihrem „Verschwinden“ ist die Kupffer'sche Blase von *Belone* an ihrer ventralen Seite vom Dotter beziehungsweise Dottersyncytium begrenzt.

Daraufhin untersuchte ich nochmals meine fast in Vergessenheit gerathenen *Coregonusserien*. Ich fand nun nicht nur hier an allen ein ähnliches Verhalten wie bei *Belone*, sondern auch an den Eiern der Regenbogenforelle, wenigstens in gewissen Stadien, eine Erscheinung, die mir vorher ganz entgangen war, die mir aber doch erwähnenswerth erscheint.

Ich will dieselbe zunächst hier besprechen. Die Kupffer'sche Blase erreicht bei *Trutta iridea* eine ganz gewaltige Grösse; sie wird viel grösser als bei der gemeinen Forelle. Sie entsteht zur selben Zeit wie bei dieser in derselben Weise wie oben beschrieben, an der ventralen Wand zellig begrenzt. Erreicht sie nun das Maximum ihrer Ausdehnung, was wie bei der Forelle gegen Schluss des Blastoporus (Dotterloch) geschieht, so ist die meist einfache Zelllage, welche die Blase hier begrenzt,

extrem platt. Während bei der Forelle aber diese Zellen unmittelbar an den Seitenrändern der Blase in die cylindrische, die dorsale Wand bildende Schicht übergehen, zeigen sie sich bei *Trutta iridea* von dieser durch ihr Aussehen und auch durch die Anordnung der Zellen scharf abgesetzt, während andererseits die Zellen der ventralen und seitlichen Wand ihrem Aussehen nach und durch ihren Zusammenhang dem Dotterentoderm angehören. Die Zellen des letzteren (dasselbe wurde zuerst von *H. Virchow*¹⁾ beschrieben und ist bei Teleostiern stets rudimentär) sind durch ihre schmalen, langen Kerne und durch ihr dunkles Protoplasma leicht kenntlich. Da die cylindrischen Zellen der Kupffer'schen Blase der Regenbogenforelle um diese Zeit stets sehr hell gefärbt erscheinen, wird der Unterschied beider Zellformen ein sehr deutlicher. Die Figur 1 giebt dies wohl zur Genüge wieder. Sie stellt einen Durchschnitt durch einen Embryo mit fast geschlossenen Blastoporus und 20 Urwirbelpaaren dar.

Ich wende mich nun zunächst zu den Befunden, welche ich bei *Coregonuseiern* gewonnen habe. Ich verfüge hier nicht über vollständige Entwicklungsreihen, wohl aber gerade über die Stadien der Kupffer'schen Blase. Dieselbe tritt kurze Zeit vor Blastoporuschluss auf und verschwindet auch anscheinend²⁾ bald nach Schluss desselben, ohne eine irgendwie erhebliche Grösse erreicht zu haben. Sie erscheint vielmehr in einer ziemlich rudimentären Form. Ihre dorsale und seitliche Wand wird von cylindrischen Zellen gebildet, ihre ventrale Wand ist vom Dotter beziehungsweise Dottersyncytium begrenzt. Figur 2 Tafel I stellt einen Querschnitt durch die Kupffer'sche Blase eines Embryo von *Coregonus spec.?* dar. Der kleine Dotter war bereits völlig umwachsen. Es waren 4 abgegrenzte Urwirbelpaare nachweisbar.

Man sieht an der Figur 2 deutlich, dass sich das cylindrische Entoderm der kleinen Kupffer'schen Blase seitlich in das Dotterentoderm fortsetzt.

Obwohl nun *Coregonus* ebenfalls ein Salmonide ist, weicht er doch in der Entwicklung seiner Kupffer'schen Blase von den

1) Verhandl. d. Anat. Gesellsch. zu Basel 1895.

2) Ich sage anscheinend, weil ich über Stadien von *Coregonus*, wo die Kupffer'sche Blase bereits völlig rückgebildet ist, nicht mehr verfüge. Jedoch war sie an meinen ältesten Präparaten schon deutlich verkleinert. Ueber die Herkunft, Gewinnung und Verarbeitung des Materials der Salmoniden siehe eine im Druck befindliche Publikation bei *J. F. Bergmann*. Wiesbaden.

(allen?) übrigen Salmoniden ab. Allerdings zeigen die kleinen Eier dieser Gattung überhaupt mancherlei Besonderheiten in ihrer Entwicklung gegenüber den grossen übrigen Salmoniden-eiern. Um eine zufällige Abweichung handelt es sich bei dieser Beobachtung sicherlich nicht; denn obwohl ich nicht über viel Coregonenserien verfüge, so zeigen dieselben doch alle ausnahmslos dasselbe Verhalten und zwar auf dem Längsschnitt wie auf dem Querschnitt.

Ferner schliesst sich hieran vermittelnd zwischen Forelle und Lachs einerseits und Coregonus andererseits auch die oben mitgeteilte Beobachtung bei der Regenbogenforelle.

Ich gehe nun zum eigentlichen Thema dieser kleinen Veröffentlichung über, nämlich zum Verhalten der Kupffer'schen Blase bei *Belone acus*. Ich muss dabei ein wenig zurückgreifen, da der Modus der Gastrulation dieses Knochenfischeies zwar im Princip genau derselbe ist wie der der Salmoniden, im einzelnen aber von Anfang an etwas abweicht. Die Gastrulation der Teleostier erfolgt bekanntlich in Form einer sehr typischen *Discogastrula* d. h. es findet am ganzen Keimhautrand ein Umschlag statt allerdings ohne Urdarmbildung. Dieser Umschlag beginnt hinten, erstreckt sich dann auf die Seitentheile und schliesslich auch auf den Vorderrand der Keimscheibe. Dass derselbe nicht hinten allein erfolgt, wie *O. Hertwig* annimmt, davon hat sich wohl u. a. auch jeder überzeugen können, der die von mir auf der Anatomenversammlung in Berlin demonstrierten Flächenpräparate von *Belone* gesehen hat. Man kann den Vorgang übrigens bei *Belone* am lebenden Ei verfolgen.

Solange kein starkes Wachstum der Keimscheibe stattfindet, ist der Umschlag am vordern und seitlichen Keimhautrand nicht viel weniger deutlich als am hintern. Ein Unterschied zu Gunsten des letzteren tritt erst ein, wenn ein starkes Wachstum der Keimscheibe beginnt; das ist bei Salmoniden genau so, bei *Belone* vielleicht aber noch deutlicher.

Ich habe in Fig. 3 Tafel I. einen Längsschnitt durch den hintern Randabschnitt einer Keimscheibe von *Belone acus* zur Zeit der Gastrulation abgebildet. Die Figur dürfte sich im wesentlichen von selbst erklären. Wir sehen am hintern Keimhautrand den Umschlag des Ectoderms in das primäre Entoderm, das viel später in eigentliches Entoderm, Chordaanlage und Mesoderm sondert. Man kann in diesem frühen Entwicklungs-

stadium bereits die Anlage der Chorda (es ist Medianschnitt) in den cylindrischen gegen die gleichgestaltete Lage des Centralnervensystems grenzende Zellen erkennen, während andererseits dem Dottersyncytium eine abgeplattete Zelllage aufliegt, die unzweifelhaft Ectoderm ist.

Einige Worte muss ich in Betreff des Dottersyncytiums von *Belone* bemerken. Dasselbe erscheint in nicht unwesentlich anderer Form als bei Salmoniden, nämlich in Gestalt eines auch vom Dotter ziemlich scharf abgesetzten und diesen umhüllenden Protoplasmahäutchen mit Kernen. Die Kerne sind gross, vielmals so gross, als die Kerne des Blastoderms und sehr chromatinreich. Doch sind sie meist kugelig oder zeigen wenigstens im Gegensatz zu den sehr stark polymorphen Kernen der Salmoniden nur geringe Ausbuchtungen.

Bei der Gastrulation von *Belone* ist also zunächst ebenso wenig wie bei der der Salmoniden ein Urdarm zu erkennen. Dagegen ändern sich die Verhältnisse, wenn die ersten Urwirbel und fast zugleich die Kupffer'sche Blase auftritt.

Die Beobachtungen am lebenden Object ergaben, dass dieselbe als eine überaus deutliche, zunächst kleine und fast runde, aber noch wenig tiefe also schüsselförmige Höhlung zwischen dem zuletzt gebildeten Urwirbel und dem hintern Keimhaut- und Embryonalrand auftritt. Diese Blase vergrössert sich während der weiteren Umwachsung des Eies gewaltig und zwar insbesondere auch in die Tiefe gegen den Dotter hin. Ihre grösste Ausdehnung erreicht sie gegen Schluss des Blastoporus oder kurz nachher. Dann nimmt sie langsam wieder an Grösse ab. Die Flüssigkeit, welche sie erfüllt, scheint mir keine rein wässrige zu sein, denn dieselbe besitzt, wie ich nach Beobachtungen am lebenden Ei aufgezeichnet habe und wie ich auch auf den davon angefertigten Photographieen sehe, eine stärkere Lichtbrechung. Natürlich weiss ich nichts über die chemische Natur dieser Flüssigkeit anzugeben.

Untersucht man nun Durchschnitte durch Embryonen von *Belone* aus den entsprechenden Stadien der Kupffer'schen Blase, so ergibt sich ein ebenso einfaches, wie interessantes Verhalten. Ein ganz junges Stadium der Entwicklung der Blase bei *Belone* zeigt Fig. 4, ein Querschnitt durch einen Embryo mit 3—4 Urwirbelpaaren. Die Kupffer'sche Blase ist auffällig breit,

dagegen noch wenig tief. Ich lasse es dahingestellt, ob sie etwa durch Reagentienwirkung in ihrer Gestalt verändert ist, was bei dem dünnen Boden der Blase von *Belone* natürlich unendlich viel leichter eintritt als bei Salmoniden. Ich lasse daher auch die Form der Blase unberücksichtigt und beschreibe nur ihre Wand. Die ventrale und seitliche Begrenzung wird vom Dottersyncytium gebildet, die dorsale Wand dagegen von einem über der eigentlichen Blase cylindrischen, seitlich abgeplatteten Entoderm, das auf demselben Durchschnitt in das Gewebe des hinteren Chordandes und das Centralnervensystem übergeht. Wir haben also wieder einen typischen „Canalis“ neurentericus, nur ist der Kanal ohne Lumen. Das Mesoderm hängt nicht mit dem Entoderm zusammen. Ich habe bisher kein Stadium von *Belone* mit Kupffer'scher Blase zu Gesicht bekommen, wo etwa das Mesoderm (gastrales M.) noch mit der Wand der Blase in Zusammenhang gestanden hätte. Es würde das die Auffassung der Kupffer'schen Blase als Urdarm sehr stützen. Das Bild welches dieser Durchschnitt von *Belone* giebt, ist ein unendlich viel primitiveres als der entsprechende der Forelle (Textfigur 1.).

In Figur 5 habe ich einen Längsschnitt durch das hintere Körperende eines etwas älteren Stadiums abgebildet. Die Kupffer'sche Blase erscheint auch hier dorsal von einem (mässig hohen, weil Medianschnitt cf. Fig. 6) Cylinder-epithel begrenzt, ventral vom Dottersyncytium. Das Epithel an der dorsalen Wand setzt sich nun nach vorn in das gleichfalls cylindrische Darmepithel fort nach hinten in eine allmählich platter werdende Zelllage, welche sich nach dem Hinterende des Embryo hin abplattet und dort in die gemeinsame indifferente Zellzone übergeht. Man erkennt zugleich auch hier die Struktur des neurenterischen Kanals.

Nun findet sich eine weitere Abweichung gegenüber dem Verhalten bei Salmoniden, die schon bei Beginn der Gastrulation hervortritt. Bei letzteren findet sich nämlich eine auch bei *Belone* nicht fehlende oberflächliche platte Zelllage, welche *Oellacher*¹⁾ entdeckt und Deckschicht benannt hat. Dieselbe wird nun bekanntlich bei Salmoniden am hintern Ende der Embryonalanlage an der hinteren (wie auch seitlichen und vorderen) Umschlagsstelle frei und inserirt selbständig, ohne sich am Um-

¹⁾ l. c.

schlag zu betheiligen, auf dem Dotter der Art, dass zwischen hinterm Umschlagsrand und Deckschicht ein (im Längsschnitt) dreieckiger entweder freier oder auch mit einzelnen Zellen erfüllter Raum übrigbleibt. Ein solcher fehlt bei *Belone* und auch die Deckschicht inserirt nicht auf dem Dotter. Der ganze hintere Umschlagsrand liegt vielmehr dem Syncytium ganz dicht auf. Die beiden Längsschnitte der Fig. 4 und 5 zeigen dies Verhalten deutlich.

Ich beschreibe nun zunächst noch ein weiteres Stadium der Kupffer'schen Blase von *Belone*, welches dieselbe auf der Höhe ihrer Entwicklung zeigt. Das Ei ist bis auf ein enges Loch umwachsen, der Embryo hat 15 Urwirbelpaare. Die Kupffer'sche Blase ist viel circumscripter als im vorigen Stadium und springt ausserordentlich tief gegen den Dotter vor. Die seitliche und ventrale Wand bildet das Syncytium; nur einzig und allein die dorsale Wand ist epithelial und zwar zeigt sie — namentlich seitlich — hohe Cylinderzellen. (Fig. 6.)

Nur noch dorsal und seitlich setzten sich diese Entodermzellen in ein plattes Dotterentoderm fort, das aber dem Dottersyncytium dicht aufliegt und die Kupffer'sche Blase gar nicht begrenzt.

Ich brauche wohl kaum noch zu erwähnen, dass auch diese Abbildung in schönster Weise die Anordnung der Zellen des Entoderms der Blase, der Chordaanlage und des Centralnervensystems nach Art eines neurenterischen Kanals zeigt.

Nun gehe ich noch auf das Endschicksal der Kupffer'schen Blase von *Belone* ein. Dieselbe bleibt ungefähr bis zum gleichen Entwicklungsstadium bestehen wie bei der Forelle, bis zum Stadium von 30 und etwas mehr Urwirbeln. Fig. 7 zeigt einen Durchschnitt nach die Kupffer'sche Blase eines solchen Stadiums. Der Darmkanal ist jetzt bei *Belone* schon seiner ganzen Länge nach zu einem — etwas dorsoventral comprimierten — Rohre geschlossen. Es erfolgt das also ausserordentlich viel früher als bei den Salmoniden. Der Darm hat ein ungefähr cylindrisches Lumen und dieses geht unmittelbar in die Lichtung der Kupffer'schen Blase über; in gleicher Weise das den Darm begrenzende Cylinderepithel in das Epithel der Kupffer'schen Blase. Letztere hat nun immer noch keinen ventralen zelligen Abschluss. Dagegen ist ihre Lichtung sehr verkleinert und er-

scheint nur noch als eine leicht caudale Anschwellung des Darmlumens. Während also der übrige Darm bereits längst zum Rohr geschlossen ist, ist die Blase ventral noch offen. Ihre dorsale Wand hängt, wie oben mehrfach beschrieben, mit dem Chordaende und dem Centralnervensystem zusammen (canalis neurentericus).

Nun findet ungefähr um dieselbe Zeit der allmählich erfolgende Abschluss der Blase statt. Im Stadium der Fig. 8 war dieselbe nur noch auf dem einzigen abgebildeten Schnitt offen. Zellen wachsen von den Seitenwänden nach ventral vor (man beachte die Mitosen) und schliessen so das Lumen ab. Letzteres hat jetzt dieselbe Weite wie der übrige Darm und wird zur Lichtung des Schwanzdarmes.

Wie lassen sich nun die bei *Belome* gemachten Befunde zur Deutung der Kupffer'schen Blase verwerthen? Wenn man Stadien wie das der Fig. 4 allein beobachtet, so könnte man zu einer von mehreren Voruntersuchern ausgesprochenen Ansicht kommen, dass es sich bei der Kupffer'schen Blase nur um Depressionen des Dottersyncytiums handelt, denen keine morphologische Bedeutung zukommt. Dagegen spricht vor allem das Verhalten der Salmoniden, wo wir die Bildung von Anfang an innerhalb des Entoderms treffen, ferner auch die späteren Verhältnisse bei *Belone* selbst, wo sie bald ganz circumscripirt und später auch direkt in das Darmlumen einbezogen wird.

Angesichts dieser Thatsachen kann es keinem Zweifel unterliegen, dass die Kupffer'sche Blase von *Belone* und ihr Lumen zum Darm gehören. Ihr frühes Auftreten, ihre Art der Begrenzung, welche völlig mit der des Urdarms der Selachier übereinstimmt, macht es über allen Zweifel erhaben, dass wir in der Kupffer'schen Blase den Urdarm des Telostier zu suchen haben. Das bestätigt auch die dem canalis neurentericus entsprechende Anordnung der Schichten an ihrem hinteren Ende.

Ich möchte dabei noch auf eine ganz specielle Uebereinstimmung mit dem Urdarm der Selachier hinweisen. Der letztere wird ventral vom Dotter begrenzt und zwar der Art, dass unter dem Urdarmlumen keine Dotterkerne zu liegen pflegen, wohl aber an den Seitenrändern. Dasselbe ist nun fast ausnahmslos bei *Belone* der Fall, d. h. das Protoplasmahäutchen auf der Oberfläche des Dotters, welches mit den in ihm enthaltenen Kernen

das Dottersyncytium repräsentirt, ist fast stets an der ventralen Wand der Kupffer'schen Blase kernfrei (Fig. 4—8). Dasselbe scheint mir sogar andeutungsweise, aber durchaus nicht streng durchgeführt bei *Trutta iridea* zu sein (Fig. 1).

Nun fragt es sich, erstlich ist die Kupffer'sche Blase der ganze Urdarm der Telostier oder nur ein Theil desselben, zweitens wie ist sein (als Urdarm) relativ spätes Auftreten zu erklären, drittens welches ist die physiologische Bedeutung der Blase?

Was den ersten Punkt anlangt, so ist die Frage bestimmt negativ zu beantworten, bevor die Kupffer'sche Blase auftritt, entsteht Entoderm, das sicherlich auch nachher ein Lumen erhält, welches unabhängig von der Blase entsteht (insbesondere wohl der Kiemendarm). Immerhin entspricht sie wohl einem grösseren Theile des Urdarms, als man bei oberflächlicher Betrachtung annehmen möchte. Dadurch dass der Embryo der Teleostier wesentlich durch Wachstum nach hinten sich verlängert, muss die Kupffer'sche Blase, da sie stets hinten liegt (stets eine Strecke hinter dem letzten Urvirbel), sich ebenfalls nach hinten verschieben, d. h. stets nach hinten zu Neubilden, während sie vorn Darmentoderm liefert. So muss man annehmen, dass ein grosser Theil des Darmentoderms bei *Belone*, vielleicht von der Region des fünften bis sechsten Urvirbels an, sich aus dem Dache der Kupffer'schen Blase herleitet. Das geschieht dann in sehr typischer Weise bei *Belone* so, dass der Darm von einem gewissen Stadium an sich vor der Kupffer'schen Blase zum Rohre schliesst, während diese ventral offen bleibt.

Was den zweiten und dritten Punkt betrifft, so glaube ich, fällt die Beantwortung der zweiten Frage mit der dritten zusammen. Das verspätete Auftreten des Urdarms (alias Kupffer'schen Blase) erklärt sich wahrscheinlich durch die physiologische Bedeutung — was diese betrifft, so muss ich zugeben, dass ich darüber nichts weiss und nicht einmal eine Vermuthung äussern kann. Wenn diese Zeilen dazu beitragen, die morphologische Bedeutung, die Kupffer'sche Blase zu erklären, so liefern sie zur Aufdeckung ihrer physiologischen Erklärung keinen Beitrag. Dass aber eine physiologische Function diesem Gebilde zukommt, kann bei der Constanz seines Auftretens in Blasenform mit Sicherheit angenommen werden, denn die morphologische Deutung allein erklärt gerade diese Form nicht.

Wenn ich nun auch nichts zur Erklärung der Function der Kupffer'schen Blase beibringen kann, so möchte ich doch auf eines die Aufmerksamkeit richten. Die Kupffer'sche Blase hat anscheinend bei allen Teleostiern das Maximum ihrer Ausbildung zur Zeit der Vollendung der Umwachsung des Dotters oder kurz nachher. Sie tritt also relativ früh auf bei kleinen Eiern, deren Keimhaut den Dotter schnell umwächst; relativ spät bei Eiern mit grossem Dotter. Bei *Perca* allerdings soll nach *Henneguy* ¹⁾ die Blase überhaupt erst nach Dotterlochschluss entstehen. Ob ein innerlicher Zusammenhang mit der Umwachsung des Eies und dem Auftreten der Blase besteht, weiss ich nicht; es kann sich ebensogut um Zufälligkeiten handeln.

Noch eines muss erwähnt werden. Die Kupffer'sche Blase weicht nicht nur durch ihre Blasenform vom Urdarm der Selachier ab, sondern auch dadurch, dass sie von der Aussenwelt abgeschlossen ist ²⁾ und nicht mit dieser am hintern Urmundrand (Umschlagsrand) communicirt. Dieser Unterschied dürfte sich wohl ebenfalls durch die Function des Gebildes erklären. Ein principieller Gegensatz ist es nicht, denn man braucht nur in Fig. 5 anzunehmen, dass der Urdarm am hintern Rand der Blase zu einem ideellen Spalt wird und am hintern Urmundrand frei ausmündet.

Ferner will ich eine Erscheinung nicht unerwähnt lassen, die man mit Leichtigkeit am lebenden Ei gelegentlich beobachtet und die auch andere Autoren schon früher gesehen haben, (z. B.) *Agassiz* und *Whitman* nämlich, dass ausser der Hauptblase hinter selten auch vor ihr Nebenblasen auftreten können. Dieselben zeigen dann im Durchschnittsbild das gleiche Verhalten wie die Hauptblase. Liegen sie, wie es vorkommt, in Mehrzahl hinter der Hauptblase, so stellen sie also auch Verlängerungen des Urdarms gegen den Umschlagsrand hin dar, bestärken also die obige Behauptung.

Wir finden also in Bezug auf den ganzen Gastrulationsvorgang und namentlich in Bezug auf die Kupffer'sche Blase und deren Bau bei *Belone* ein viel primitiveres Verhalten als bei den Salmoniden, was anscheinend eine sehr wesentliche Abweichung bedeutet.

¹⁾ l. c.

²⁾ Die Behauptungen von *Kupffer* (l. c.), dass beim Hecht sich Communicationsöffnungen der Blase nach aussen finden sollen, finde ich nirgends bestätigt.

Befunde jedoch wie der mitgetheilte von der Regenbogenforelle, wo nur das Dotterentoderm den ventralen Abschluss der Blase bedingt, leiten doch zu den bei *Coregenus* und *Belone* gemachten Befunden über. Dass das Dotterentoderm eine vom theoretisch zu postulirenden Verhalten abweichende Rolle spielt, ist bei der Entwicklung der Wirbelthiere nichts Neues. Bewirkt dasselbe doch schon bei der Gastrulation der Selachier einen störenden Einfluss, ferner bei den Sauropsiden, wo es vor der Gastrulation schon vorhanden ist, und vollends bei den Säugern, wo wegen des verloren gegangenen Dotters das Blatt (*Lecithoderm*) in der auffälligsten Weise in die Erscheinung tritt und bewirkt, dass noch immer von vielen Autoren die Gastrulation der Säuger völlig verkannt wird.

Diese Mittheilungen zeigen zugleich, wie das zur Teleostierentwicklung meist benutzte Salmonidenmaterial insofern ein durchaus nicht besonders empfehlenswerthes ist, als diese Familie wohl die am weitesten caenogenetisch modificirten Entwicklungsvorgänge zeigt. Dem steht allerdings die Leichtigkeit der Beschaffung des Materials, die Bequemlichkeit der Conservirung und Verarbeitung ihrer grossen Keime entgegen. Jedenfalls sollte eine an und für sich so caenogenetisch veränderte Entwicklung, wie die der Teleostier, nicht einseitig an einem einzigen Material untersucht werden.

Am Schlusse gestatte ich mir, auch hier dem Vorstande der zoologischen Station zu Neapel, Herrn Geheimen Regierungsrath Prof. Dr. *Dohrn*, sowie Herren Prof. Dr. *Eisig* und Dr. *Lo Bianco* für die hervorragend lebenswürdige Unterstützung zu danken, die dieselben mir stets haben zu Theil werden lassen, zumal bei Beschaffung des Materials zu dieser Veröffentlichung. Auch dem *Curatorium der Gräfin Bose-Stiftung* in Berlin danke ich hiermit für die mehrfach gewährte Unterstützung, welche mir den Aufenthalt auf der zoologischen Station in Neapel ermöglichte.

Würzburg, Anfang März 1898.

Erklärung der Figuren.

- Fig. 1.** Querschnitt durch die Kupffer'sche Blase eines Embryo der Regenbogenforelle mit 20 Urwirbelpaaren. Vergr. 300.
- Fig. 2.** Querschnitt durch dieselbe Region eines Coregonusembryo mit 4 Urwirbelpaaren. Vergr. 400.
- Fig. 3.** Längsschnitt (Medianschnitt) durch das hintere Ende einer Keimscheibe von *Belone acus* im vorgeschrittenem Gastrulationsstadium. Vergr. 300.
- Fig. 4.** Querschnitt durch die Kupffer'sche Blase eines Embryo von *Belone acus* mit 3—4 Urwirbelpaaren. Vergr. 300.
- Fig. 5.** Längsschnitt durch das Hinterende eines Embryo von *Belone acus* mit 6 Urwirbelpaaren (Medianschnitt). Vergr. 300.
- Fig. 6.** Querschnitt durch die Kupffer'sche Blase eines Embryo von *Belone acus* mit 15 Urwirbelpaaren. Vergr. 500.
- Fig. 7.** Querschnitt durch die Kupffer'sche Blase eines Embryo von *Belone acus* mit ca. 30 Urwirbelpaaren. Vergr. 300.
- Fig. 8.** Querschnitt durch dieselbe Region eines wenig älteren Embryo. Vergr. 500.
-

Fig. 1.

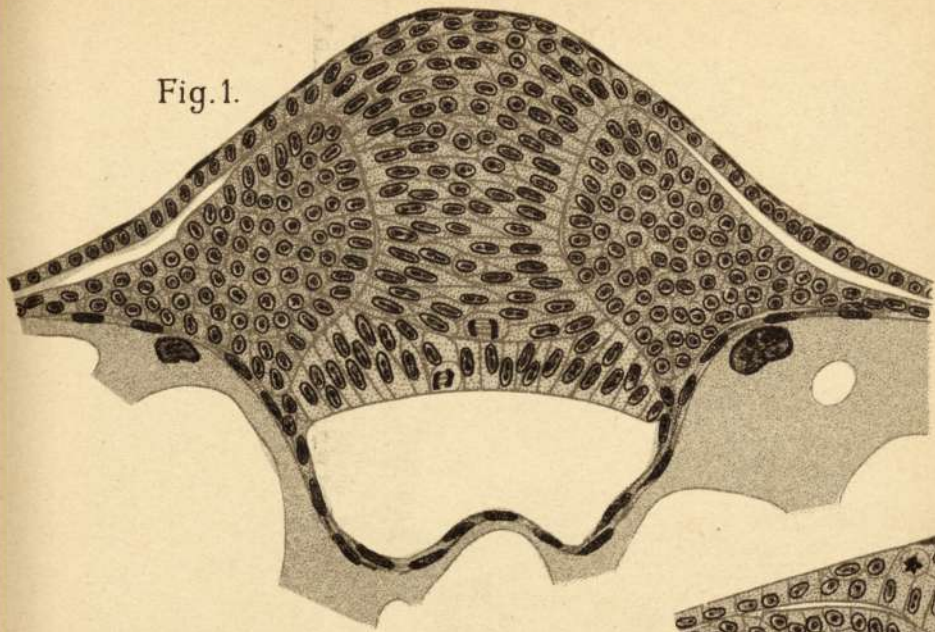


Fig. 3.



Fig. 5.

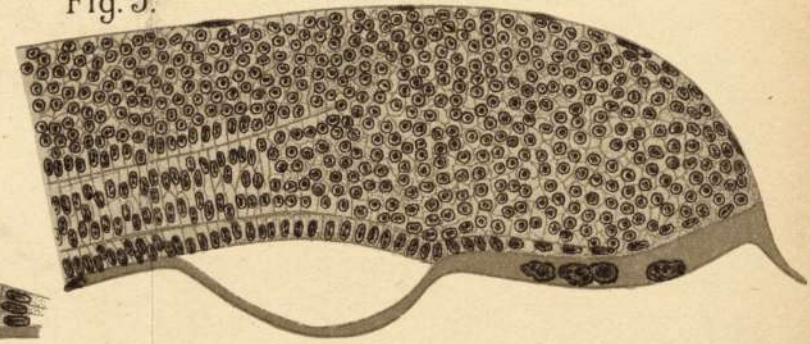


Fig. 6.

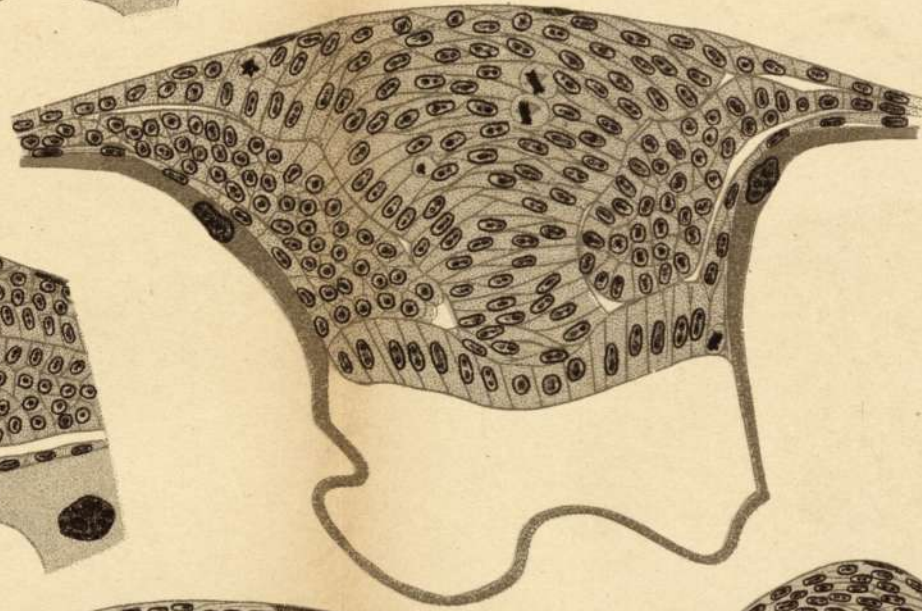


Fig. 2.

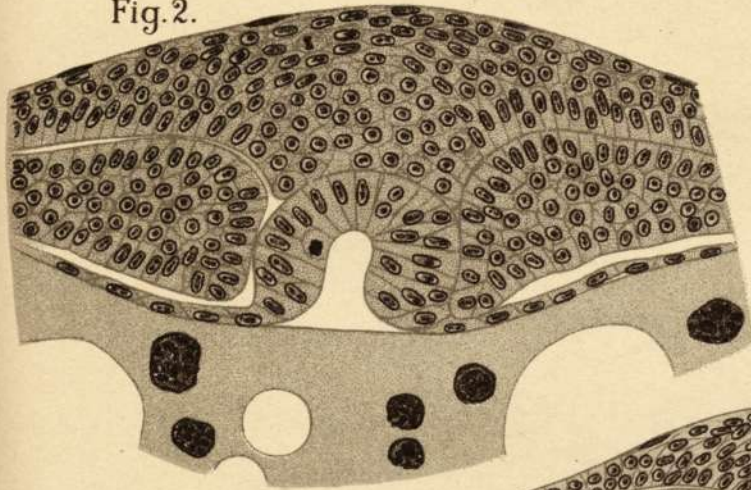


Fig. 8.

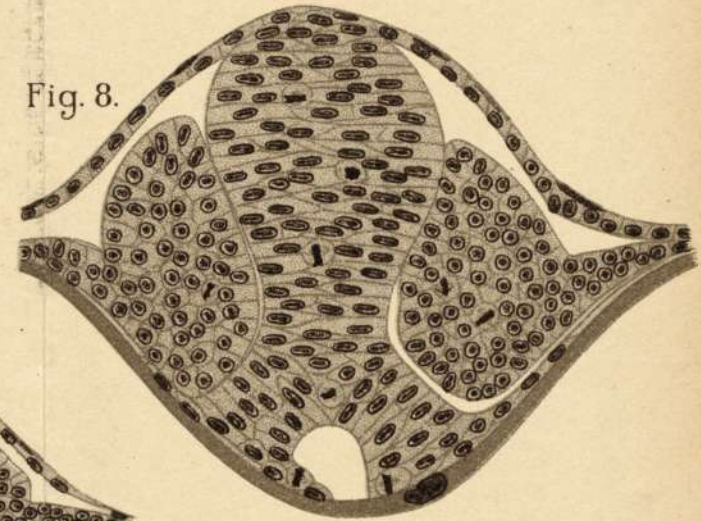


Fig. 4.

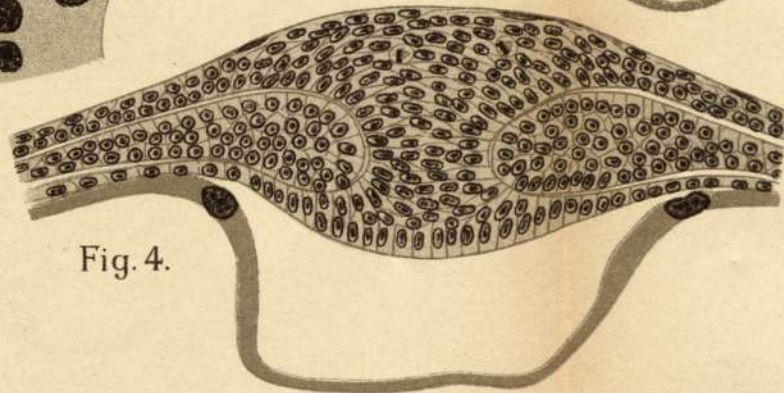


Fig. 7.



Medicinische Statistik der Stadt Würzburg

für die Jahre

1894, 1895, 1896 und 1897.

Bearbeitet von

D^{R.} JULIUS ROEDER,

königl. Bezirksarzt der Stadt Würzburg.

I. Meteorologischer Abschnitt.

1. Witterungsverhältnisse.

Das Material für die Bearbeitung dieses Abschnittes verdanke ich der meteorologischen Station dahier, dem kgl. Oberhofgärtner Herrn *Heller* (Bodentemperatur), dem Herrn Apotheker *Truckenbrod* (Bodentemperatur und Brunnenwasserstände im Garten der Marienapotheke), dem kgl. Strassen- und Flussbauamte (Mainpegelstände) und der kgl. Stadtbauinspektion (Beobachtungen des Brunnenwasserstandes in der kgl. Residenz, sowie der Temperatur dieses Wassers). Den genannten Herren und Behörden spreche ich an dieser Stelle für die gütige Unterstützung den besten Dank aus.

Der mittlere Barometerstand betrug

1894 746.⁶⁵ mm Quecksilber

1895 745.⁰² „ „

1896 747.⁰⁰ „ „

1897 746.⁸¹ „ „

Der 27jährige von mir berechnete Durchschnitt war:
744.⁹ mm Quecksilber.

Die mittlere Lufttemperatur betrug

1894 8.⁷⁰ °C

1895 7.⁷¹ „

1896 8.⁴¹ „

1897 8.⁷⁴ „

Das 35jährige von mir berechnete Mittel ergab: 9.⁰⁸ °C.

Meteorologische Verhältnisse

	Januar					Februar				März				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Luftdruck in mm Quecksilber	1894 749.0 1895 734.2 1896 749.6 1897 750.4	751.7 737.9 759.6 742.1	747.4 736.9 744.5 739.4	746.9 734.7 754.5 738.0	746.1 746.3 761.2 737.1	746.6 743.7 760.9 748.7	746.0 745.9 753.0 756.3	752.4 750.2 753.0 757.2	748.7 740.0 748.2 739.5	743.7 742.3 736.8 745.1	739.5 745.0 745.2 741.6	752.2 746.8 746.0 746.4	748.5 733.4 744.0 733.8	
Luft- Temperatur in °C.	1894 -9.01 1895 -2.8 1896 -0.2 1897 +3.6	-5.49 -6.5 -3.1 0.0	1.98 -1.8 +1.3 -2.5	1.75 -0.5 0.8 -2.5	3.14 -11.6 -0.4 2.0	5.52 -14.2 0.6 1.1	1.88 -11.0 2.8 0.0	-3.17 -1.8 -1.7 6.7	5.96 -1.5 -0.9 4.0	4.79 -6.7 4.7 3.5	5.60 1.9 4.2 7.3	3.71 3.4 9.3 10.5	6.60 6.9 8.9 6.9	
Relative Feuchtigkeit in %	1894 72 1895 87 1896 87 1897 89	87 88 75 86	79 89 84 84	81 82 85 83	84 80 85 87	82 80 88 84	74 78 81 84	69 74 77 77	78 75 69 79	82 75 76 80	74 78 76 75	66 74 65 67	58 76 67 71	
Nieder- schläge in mm	1894 1.4 1895 9.7 1896 7.5 1897 —	— 9.8 — 3.9	4.4 14.7 12.0 2.4	2.7 17.9 0.9 13.7	6.2 4.0 7.5 33.8	26.3 4.7 0.0 13.3	8.5 5.8 0.3 4.1	0.3 0.7 0.0 2.8	14.5 0.5 1.8 13.5	17.6 4.1 22.5 13.3	7.6 — 27.5 15.1	— 9.4 0 1.0	— 22.3 3.7 9.5	
		Juli				August					September			
		27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
Luftdruck in mm Quecksilber	1894 750.0 1895 747.6 1896 745.7 1897 746.5	742.2 745.6 748.0 746.5	745.1 744.2 747.7 743.9	745.8 745.5 746.4 746.7	744.9 743.5 744.0 746.3	746.3 741.6 744.8 746.4	744.8 747.4 747.1 745.4	746.2 749.0 745.2 744.2	749.0 750.8 746.4 745.6	745.1 749.3 745.5 746.6	750.9 748.0 744.4 747.9	748.9 731.4 745.0 744.6	744.8 754.0 739.2 747.9	
Luft- Temperatur in °C.	1894 20.7 1895 18.8 1896 15.0 1897 16.8	18.3 17.6 18.9 17.7	16.9 17.9 17.6 19.0	20.5 19.7 18.6 17.3	17.7 19.0 18.4 19.0	17.9 16.4 16.0 18.9	14.8 16.3 15.6 17.8	15.8 18.3 17.1 15.8	17.2 16.7 13.6 16.1	12.2 19.1 14.3 12.0	20.6 16.0 14.8 12.6	11.7 13.0 15.5 12.2	11.6 13.9 11.0 14.5	
Relative Feuchtigkeit in %	1894 61 1895 58 1896 67 1897 69	70 61 66 60	71 63 69 64	71 68 71 69	73 70 74 68	71 69 71 66	79 72 80 74	80 63 73 82	72 66 74 80	83 60 81 81	78 66 87 83	80 66 84 84	89 68 78 88	
Nieder- schläge in mm	1894 1.8 1895 4.3 1896 20.2 1897 4.9	27.6 12.1 19.6 5.0	8.6 3.9 19.8 3.1	26.9 20.6 2.0 10.8	10.2 7.0 7.5 10.8	18.6 15.0 18.5 6.7	19.2 12.3 14.8 38.5	30.1 0.5 2.5 25.5	0.1 5.8 8.0 16.0	38.9 — 14.5 35.0	12.6 2.8 18.3 14.1	2.0 — 11.4 36.8	18.6 — 11.9 —	

nach Jahreswochen.

April				Mai					Juni						
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26			
745.9	745.5	742.4	742.4	743.8	745.5	745.5	741.0	742.1	743.7	743.9	747.9	750.5			
742.2	746.4	744.6	742.6	750.9	749.9	741.6	740.3	749.2	746.7	745.6	747.3	749.1			
742.7	748.7	747.1	751.1	745.5	749.1	748.1	745.4	747.3	744.1	741.5	746.6	746.8			
742.8	748.1	742.1	745.0	747.4	746.5	742.4	737.9	745.6	748.2	746.4	748.1	746.0			
8.65	10.8	11.1	11.0	8.96	11.6	15.4	13.01	11.7	15.97	12.01	15.7	18.0			
4.8	8.3	9.9	13.4	10.7	14.5	11.2	11.9	15.5	17.6	14.5	17.0	17.4			
2.2	8.1	5.5	6.7	10.6	10.4	13.0	11.6	15.3	16.5	17.2	19.9	16.9			
5.4	9.0	7.4	13.2	8.2	6.9	15.3	13.9	20.1	16.1	16.0	17.6	22.5			
56	59	75	75	81	67	71	74	68	73	78	69	62			
64	61	54	73	84	53	72	75	66	68	68	60	55			
77	78	71	73	65	50	52	64	60	66	66	71	64			
70	68	68	68	77	67	78	70	63	78	59	69	66			
—	3.3	57.5	6.1	26.9	5.2	1.1	2.8	9.0	18.8	21.2	13.2	—			
0.1	6.4	2.3	15.4	16.1	3.1	35.3	13.0	6.4	27.3	32.2	0.2	—			
14.3	15.9	14.2	12.1	10.9	1.7	0.1	5.9	1.9	4.4	21.2	24.2	35.2			
13.8	3.7	14.1	13.5	6.6	25.3	26.9	8.9	0.5	41.8	7.0	7.0	20.7			
Oktober					November				Dezember					In den einzelnen Jahren	
40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	maxim.	minimum
747.7	751.1	740.4	740.6	748.7	746.6	743.3	755.8	752.6	747.5	752.8	743.4	752.7		758.1	731.7
744.1	740.6	751.1	739.2	748.9	746.7	744.8	752.1	748.4	741.9	741.4	738.3	746.5		754.0	733.4
749.3	745.4	744.0	737.0	741.2	746.6	746.5	744.0	754.0	746.3	741.9	736.0	750.8	755.1	761.2	736.0
751.3	746.0	753.7	756.1	755.0	755.3	753.4	757.5	739.4	741.8	750.3	758.7	749.4		758.7	737.1
9.5	9.1	6.2	10.2	7.4	6.5	7.5	3.2	1.6	0.7	-2.3	2.5	0.7		20.7	-9.01
12.9	11.8	6.8	3.1	1.9	10.5	9.4	3.6	-1.5	4.2	1.5	0.7	-2.8		19.7	-14.2
10.4	10.7	9.7	7.2	6.2	3.1	3.3	3.4	0.2	-2.2	1.0	1.6	0.1	0.9	19.9	-3.1
6.1	7.9	10.4	5.2	1.6	1.1	5.0	0.9	2.2	2.9	3.3	-1.4	-3.3		20.1	-3.3
82	91	90	80	81	90	79	89	78	83	89	84	86		91	56
68	78	82	87	85	88	86	80	86	81	84	87	86		89	53
82	82	85	83	81	85	84	84	76	74	87	92	89	89	92	50
70	82	82	79	84	81	86	83	81	89	89	83	84		89	59
15.6	0.7	25.1	29.9	15.3	7.2	7.4	0.1	0.2	3.7	4.0	0.6	7.3		57.7	in 5 Wochen fehlend
13.7	12.8	7.0	21.9	2.6	31.6	28.5	1.3	1.4	55.6	17.2	2.5	8.6		55.6	in 1 W. fehlend
0.9	2.1	6.4	22.2	3.1	7.9	2.4	1.5	0.6	1.0	3.4	18.6	1.1	1.4	35.2	in 4 W. fehlend
2.1	3.9	7.0	—	0.8	—	1.8	0.4	12.4	32.1	6.4	—	—		41.8	in 6 W. fehlend

Meteorologische Monatliche Mittel

Nach Monaten:	Jahr	Januar	27 jähriges Mittel	dagegen		Februar	27 jähriges Mittel	dagegen		März	27 jähriges Mittel	dagegen	
				+	-			+	-			+	-
Luftdruck in mm	1894	749.9		3.9		749.8		2.8		746.8		5.8	
	1895	738.2			7.8	745.4			1.1	741.4		0.9	
	1896	754.6	746.0	8.6		754.7	746.5	8.2		742.6	740.5	2.1	
	1897	743.2			2.8	750.4		3.9		741.9		1.4	
Temperatur in °C	1894	-1.9	35 j. Mittel		1.08	2.56	35 j. Mittel	1.8		5.19	35 j. Mittel	0.7	
	1895	-4.6			3.7	-7.9			9.1	1.4		3.0	
	1896	-0.2	-0.87	0.67		0.1	1.24		1.1	6.3	4.48	1.9	
	1897	-1.8			0.9	2.6		1.4		6.4		2.0	
Relative Feuchtigkeit der Luft in %	1894	80	22 j. Mittel		3	75	22 j. Mittel		6	71	22 j. Mittel		2
	1895	86		3		84		3		76		3	
	1896	82	83		1	78	81		3	71	73		2
	1897	86		3		83		2		74		1	
Niederschläge in mm	1894	10.3	21 j. Mittel		20.7	46.8	21 j. Mittel	13.9		32.4	21 j. Mittel		3.5
	1895	53.5		22.5		14.0			18.9	35.8		0.4	
	1896	20.5	31.0		9.5	2.1	32.9		30.8	50.3	36.2	14.1	
	1897	25.3			5.7	48.9		16.0		50.2		14.0	
Niederschlags- tage	1894	9				15				12			
	1895	21				13				11			
	1896	8				3				16			
	1897	12				13				19			

Verhältnisse. und Jahresmittel.

April	27jähriges Mittel	dagegen		Mai	27jähriges Mittel	dagegen		Juni	27jähriges Mittel	dagegen		Juli	27jähriges Mittel	dagegen	
		+	-			+	-			+	-			+	-
744.1	740.5	3.6		743.4	741.0	2.4		746.5	744.5	2.0		745.8	744.9	0.9	
744.4		3.9		746.4		5.4		747.0		2.5		745.5		0.6	
747.9		7.4		747.4		6.4		744.9		0.4		747.5		1.6	
743.3		2.8		743.7		2.7		747.0		2.5		745.8		0.9	
10.29	35 j. Mittel	0.7		12.2	35 j. Mittel	1.6		15.3	35 j. Mittel	2.1		19.0	35 j. Mittel	0.2	
9.5	9.61	0.1		12.7	13.84	1.1		16.9	17.98	0.5		18.5	18.80	0.3	
7.0		2.6		13.3		0.5		17.6		0.2		17.8		1.0	
8.3		1.3		11.6		2.2		18.0		0.6		18.1		0.7	
67	22 j. Mittel	3		72	22 j. Mittel	8		70	22 j. Mittel	3		69	22 j. Mittel	1	
64	64	—		66	64	2		63	67	4		63	68	5	
73		9		56		8		67		—		70		2	
65		1		71		7		67		—		65		3	
78.6	21 j. Mittel	44.0		29.4	21 j. Mittel	20.4		57.1	21 j. Mittel	5.9		65.5	21 j. Mittel	7.0	
33.9	34.6	0.7		60.6	49.8	10.2		63.3	63.0	0.3		40.4	72.5	5.4	
58.1		23.5		9.6		40.2		87.0		24.0		67.1		46.7	
38.5		3.9		76.5		26.7		75.0		12.0		25.8			
10				15				13				17			
12				15				10				12			
21				5				12				14			
16				21				14				15			

Meteorologische Monatliche Mittel

Nach Monaten:	Jahr	August		dagegen		September		dagegen		Oktober		dagegen	
			27 jähriges Mittel	+	-		27 jähriges Mittel	+	-		27 jähriges Mittel	+	-
Luftdruck in mm	1894	476.2		1.2		747.6		2.1		744.9		0.4	
	1895	746.8		1.8		750.6		5.1		743.6		0.9	
	1896	745.8	745.0	0.8		744.1	745.5		1.4	742.6	744.5		1.9
	1897	745.4		0.4		746.7		1.2		741.5			3.0
Temperatur in °C	1894	16.6	35 j. Mittel		1.8	11.2	35 j. Mittel		3.3	8.9	35 j. Mittel		0.2
	1895	17.0			0.9	15.5		1.0		7.3			1.4
	1896	15.2	17.92		2.7	13.3	14.48		1.2	8.7	8.71		—
	1897	17.9		—	—	13.0			1.5	7.7			1.0
Relative Feuchtigkeit der Luft in %	1894	75	22 j. Mittel	4		82	22 j. Mittel	4		84	22 j. Mittel	1	
	1895	68			3	65			13	81			2
	1896	75	71	4		83	78	5		83	83	—	
	1897	73		2		84		6		79			4
Niederschläge in mm	1894	69.8	21 j. Mittel	16.4		71.8	21 j. Mittel	26.0		86.6	21 j. Mittel	34.2	
	1895	39.8			13.6	2.8			43.0	57.4		3.0	
	1896	41.8	53.4		11.6	57.0	45.8	11.2		33.8	54.4		20.6
	1897	86.0		32.6		96.6		50.8		13.0			41.4
Niederschlags- tage	1894	19				14				20			
	1895	16				2				15			
	1896	11				20				13			
	1897	17				17				6			

Verhältnisse. und Jahresmittel.

November	27 jähriges Mittel	dagegen		Dezember	27 jähriges Mittel	dagegen		Durch- schnitt	Mehr- jähriges Mittel	Die einzelnen Jahre zeigen diesem Mittel gegenüber		
		+	-			+	-			+	-	
749.6	745.0	4.6		747.9	745.0	2.9		746.7	744.9	2.2		
748.6		3.6		742.3		2.7		745.0		0.1		
748.2		3.2		744.7		0.3		747.0		2.1		
753.2		8.2		749.6		4.6		746.8		1.9		
4.8	35 j. Mittel	0.9		0.4	35 j. Mittel	0.4		8.7	9.08		0.4	
5.4	3.88	1.5		0.7	0.79	0.1		7.7		1.4		
2.0			1.9	-0.3		1.1		8.4		0.7		
2.1			1.8	0.7		0.1		8.7		0.4		
84		22 j. Mittel		1		86	22 j. Mittel	1		76		1
85	85		—	84	85		1	74	75		1	
81			4	87		2		73		2		
83			2	86		1		76			1	
14.7		21 j. Mittel		26.3		35.1	21 j. Mittel			14.9	im Ganzen: 598.1	572.0
62.8	41.0	21.8		91.3	50.0	41.3		555.7	16.3			
12.4				28.6			24.8	25.2		464.5	107.5	
13.1				27.9			40.8	9.2		589.7	17.7	
7							13				im Ganzen: 164	
11			19				157					
8			15				146					
6			9				165					

Die relative Luftfeuchtigkeit betrug im Mittel:

1894	1895	1896	1897
76	74	73	76 %

gegenüber dem 22 jährigen von mir berechneten Mittel in der Höhe von 75 %.

Die Niederschlagsmengen waren:

1894	1895	1896	1897
598. ₁	555. ₇	464. ₅	598. ₇ mm.

Das Mittel aus den Niederschlagsmengen der letzten 21 Jahre ergibt: 572.₀ mm.

Hinsichtlich der meteorologischen Verhältnisse in den einzelnen Monaten der Jahre 1894 mit 1897 ist Folgendes zu bemerken:

1. Das monatliche Luftdruckmittel war wesentlich höher als das 27 jährige Durchschnittsmittel in den Monaten Januar, Februar, April und Mai des Jahres 1896, wesentlich niedriger im Januar 1895. Die einzelnen Jahresmittel sind alle höher als der 27 jährige Durchschnitt.

2. Bezüglich der Temperatur entfernten sich die monatlichen Mittel im Ganzen nicht wesentlich vom 35 jährigen Durchschnittsmittel, nur im Februar 1895 blieb dasselbe um 9.₁ °C unter dem Mittel. Die sämtlichen Jahresmittel blieben unter dem Durchschnitte.

3. Die relative Feuchtigkeit der Luft wich bezüglich der Monatsmittel im Ganzen nicht viel von dem 22 jährigen Durchschnittsmittel ab. Um 8 % höher war sie im Mai 1894. Im Jahre 1895 blieb sie im September um 13 % unter dem Mittel, im Jahre 1896 im April um 9 % und im Mai um 8 %.

Das Jahresmittel war 1894 und 1897 etwas höher, in den beiden anderen Jahren etwas niedriger als das Durchschnittsmittel.

4. Die Menge der Niederschläge war gegenüber dem 21-jährigen Durchschnitte in den Jahren 1894 und 1897 etwas höher, im Jahre 1895 etwas geringer, dagegen wesentlich geringer im Jahre 1896 (um 107.₅ mm).

Die Monatsmittel waren wesentlich höher gegenüber dem Durchschnitte im April 1894 und 1896, im Juni 1896, im Juli 1895, im August 1897, im September 1894 und namentlich im September 1897, im Oktober 1894 und namentlich im Dezember des Jahres 1895.

5. Ueber die Windrichtung gibt nachfolgende Tabelle Aufschluss. Nordwind wurde am häufigsten beobachtet im Jahre 1896, Nordost war verhältnissmässig häufig im Jahre 1894, Ostwind war am häufigsten anno 1897, desgleichen Südost und Südwest am häufigsten im Jahre 1894, Westwind am häufigsten im Jahre 1897, Nordwest im Jahre 1896; Windstille wurde am häufigsten beobachtet im Jahre 1895.

Tabelle über

Monat	N				NE				E				SE			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
Januar	—	—	—	—	6	2	—	—	22	6	13	21	2	2	3	5
Februar	2	—	—	—	2	—	4	—	11	11	20	7	—	—	2	1
März	6	—	—	—	6	—	2	—	15	7	1	2	3	—	—	1
April	—	6	4	1	4	5	2	1	17	9	3	11	3	3	—	5
Mai	—	6	16	10	2	2	12	3	24	24	18	16	6	4	—	1
Juni	—	—	3	5	2	1	1	6	4	17	6	12	—	2	8	11
Juli	—	1	—	—	1	—	—	2	4	3	4	6	1	4	1	—
August	—	1	1	—	—	1	—	—	1	2	2	3	—	—	1	5
September	2	4	—	—	9	1	—	4	3	4	2	5	2	2	3	1
Oktober	1	4	—	2	10	1	—	2	8	2	6	31	—	—	3	—
November	—	—	1	3	4	3	4	3	15	17	35	17	8	1	3	8
Dezember	—	—	—	—	1	3	—	3	5	11	10	8	—	—	—	—
Summa	11	22	25	21	47	19	25	24	129	113	120	139	25	18	24	38

die Windrichtung.

S				SW				W				NW				Windstille			
1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
2	2	—	—	11	4	—	—	17	9	11	21	2	9	2	4	31	59	64	42
—	—	—	1	9	1	—	2	31	3	9	24	11	10	11	2	18	59	41	47
—	—	4	—	3	3	8	4	18	37	33	52	10	4	12	3	32	42	33	31
1	1	—	1	4	4	—	5	6	11	29	23	1	6	11	4	54	45	41	39
—	—	—	3	—	3	—	—	23	14	7	17	8	11	16	21	30	29	24	22
—	2	3	2	4	6	5	2	41	24	21	20	7	7	6	6	32	31	37	26
—	—	1	2	31	10	4	4	19	37	25	25	10	5	5	19	27	33	53	35
2	—	—	3	6	5	1	7	35	26	26	26	9	4	14	6	40	54	48	43
1	—	—	—	3	3	9	2	11	11	27	39	8	4	3	—	51	61	46	39
2	1	3	2	14	7	14	1	17	28	15	12	2	3	2	1	39	47	50	42
—	4	—	—	7	10	2	—	12	7	9	8	1	3	4	6	43	45	32	45
—	—	—	—	2	4	1	13	23	22	20	5	10	7	4	3	52	46	58	61
8	10	11	14	94	60	44	40	253	229	232	272	79	73	90	75	449	551	527	472

Ueber das procentuarische Verhältniss der Windstille-
beobachtungen vergl. die hier folgende Tabelle:

	Windrichtungs- Beobachtungen				Windstille				in % aller Beobachtungen			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
Januar	93	93	93	93	31	59	64	42	33.4	63.4	68.8	45.1
Februar	84	84	87	84	18	59	41	47	21.4	70.2	47.1	56.9
März	93	93	93	93	32	42	33	31	34.4	45.1	35.5	33.3
April	90	90	90	90	54	45	41	39	60.0	50.0	45.5	43.3
Mai	93	93	93	93	30	29	24	22	32.2	31.2	44.1	23.7
Juni	90	90	90	90	32	61	37	26	35.5	38.4	41.1	28.8
Juli	93	93	93	93	27	33	53	35	28.0	35.4	57.1	37.6
August	93	93	93	93	40	54	48	43	43.0	58.0	62.4	46.2
September	90	90	90	90	51	61	46	39	56.6	61.6	51.0	43.3
Oktober	93	93	93	93	39	47	50	42	41.9	50.5	53.8	45.2
November	90	90	90	90	43	45	32	45	47.7	50.5	35.5	46.6
Dezember	93	93	93	93	52	46	58	61	55.9	44.4	62.3	65.6
Sa	1095	1095	1098	1095	449	581	527	472	40.9	50.4	45.9	43.1

Daraus ergibt sich, dass die Windstille 40—50 % sämtlicher Beobachtungen in Würzburg ausmacht und dass somit die Luftbewegung eine verhältnissmässig recht geringe ist.

Es erscheint somit sehr wohl begründet, wenn der amtliche Arzt jederzeit für möglichste Beschränkung der Höhe der Gebäude (3 Geschosse) und möglichst grossen Abstand der einzelnen Gebäude eintritt, um auf diese Weise den Nachtheil der geringen Bewegung der Luft wenigstens einigermassen auszugleichen.

2. Bodenuntersuchungen.

a. Bodentemperaturen.

Dieselben wurden im kgl. Hofgarten täglich, im Garten der Marienapotheke wöchentlich gemessen und hieraus das monatliche Mittel bestimmt. Im kgl. Hofgarten liegt das Bohrloch an einem der höchstgelegenen Punkte der Stadt, in einem gelblichen, mit wenig Lehm gemischten, stets trockenem Boden, der

Im kgl. Hofgarten fiel in $1\frac{1}{2}$ m Tiefe das Maximum im 19jährigen Mittel auf August, in den 4 Berichtsjahren dagegen auf September, das Minimum im 19jährigen Mittel auf Februar, ebenso im Jahre 1894 und 1897, im Jahre 1895 auf März und 1896 auf Februar und März; in der Tiefe von 3 m traf das Maximum im 19jährigen Mittel übereinstimmend mit den Berichtsjahren auf September, das Minimum im 19jährigen Mittel auf Februar, ebenso 1894 und 1897; 1895 und 1896 dagegen auf März.

In dem Brunnen der Marienapotheke in $1\frac{1}{2}$ m Tiefe traf das Maximum im 18jährigen Mittel auf August, in den

Monat	Temperatur der Luft					Temperatur des Bodens in $1\frac{1}{2}$ m Tiefe (Hofgarten)				
	1894	1895	1896	1897	19jäh- riges Mittel	1894	1895	1896	1897	19jäh- riges Mittel
Januar	-1.9	-4.6	-0.2	-1.8	-0.9	6.1	5.5	5.6	6.0	5.9
Februar	2.6	7.9	1.2	2.6	1.2	5.0	3.8	4.4	4.7	4.7
März	5.2	1.4	5.0	6.4	4.4	5.5	3.7	4.4	5.4	4.8
April	10.3	9.4	9.6	8.3	9.6	6.7	4.5	5.3	6.3	6.1
Mai	12.2	12.7	13.9	11.6	13.8	9.0	7.2	8.1	8.2	8.3
Juni	15.3	16.8	17.6	18.0	17.4	10.4	8.6	10.2	10.6	9.8
Juli	19.0	18.5	17.8	18.1	18.8	12.1	12.8	12.2	12.4	12.6
August	16.6	17.0	15.2	17.9	17.9	13.7	14.5	13.8	14.1	14.4
Septemb.	11.2	15.5	13.3	13.0	14.5	14.4	14.8	14.2	14.2	14.0
Oktober	8.9	7.3	8.7	7.7	8.7	12.0	13.6	12.6	12.4	12.4
November	4.	5.4	2.0	2.1	3.9	9.3	11.2	10.2	9.9	10.1
Dezember	0.4	0.7	-0.3	0.7	0.8	8.9	8.2	8.1	7.7	8.2
	8.7	7.7	8.4	8.7	9.1	9.5	9.1	9.2	9.4	9.3

Jahren 1896 und 1897 verhielt sich dies ebenso, in den Jahren 1894 und 1895 dagegen fiel das Maximum auf September; das Minimum fiel übereinstimmend auf Februar; in der Tiefe von 3 m war das Maximum übereinstimmend im September, das Minimum im 18jährigen Mittel im März; 1894, 1895 und 1896 ebenso, 1897 im Februar.

Vergleicht man die Bodentemperaturen mit denen der Luft, so zeigt sich Folgendes:

Temperatur des Bodens in 3 Meter Tiefe (Hofgarten)					Temperatur des Wassers im Residenzbrunnen				
1894	1895	1896	1897	19jähr. Mittel	1894	1895	1896	1897	18jähr. Mittel
8.3	7.9	8.1	8.6	8.2	7.5	6.0	8.0	8.0	6.7
7.3	6.7	7.0	7.3	7.1	7.5	6.0	8.0	8.0	7.0
7.4	6.5	6.4	7.4	6.8	7.5	6.5	8.5	8.5	7.0
7.9	6.8	7.0	7.8	7.0	8.5	7.5	8.5	8.0	7.7
6.9	8.8	9.8	8.4	7.4	9.0	9.0	8.0	10.0	8.7
9.4	8.5	9.1	9.7	8.9	9.0	8.5	9.0	11.5	9.3
10.6	10.6	10.7	11.2	10.6	10.0	9.5	9.0	9.0	9.5
11.6	12.5	12.1	12.2	11.8	10.0	11.0	9.0	9.0	9.7
11.9	12.9	12.1	12.4	12.3	10.0	9.5	9.0	9.0	9.1
11.2	12.5	11.7	12.0	11.8	9.0	9.0	8.0	9.0	8.6
11.4	11.8	11.0	11.0	11.0	8.0	8.0	8.0	9.0	8.0
9.3	10.8	11.0	9.0	9.8	8.5	8.0	8.0	9.0	7.8
9.4	10.8	9.7	9.3	9.7	9.0	8.3	9.4	9.0	8.3

Die Temperatur der Luft erreicht im 35 jährigen Mittel ihr Maximum im Juli, ebenso zeigen die Berichtsjahre ihre Maxima im gleichen Monat; die Bodentemperaturen haben im 19 jährigen Mittel in 1½ m Tiefe ihr Maximum im August, in den Berichtsjahren fällt es auf September; in 3 m Tiefe fällt es im Mittel sowie in den einzelnen Berichtsjahren auf September. Das Brunnenwasser zeigt sein Maximum im Mittel und in den Berichtsjahren im August.

Die Temperatur der Luft hat ihr Minimum im 35 jährigen Mittel im Januar, 1894 und 1897 gleichfalls im Januar, 1895 dagegen im Februar und 1896 im Dezember. Die Bodentemperatur hat in 1½ m Tiefe im Mittel ihr Minimum im Februar, 1894 und 1897 gleichfalls im Februar, 1895 im März, 1896 im Februar

Stand der Brunnen in c

Monat	Menge der Niederschläge in mm					Residenzbrunnen				
	1894	1895	1896	1897	21 jährig. Mittel	1894	1895	1896	1897	11 jährig. Mittel
Januar	10.3	53.5	20.5	25.0	31.0	696	727	753	692	728
Februar	46.8	14.0	2.1	48.0	32.9	705	790	759	720	748
März	32.4	35.8	50.3	50.2	36.2	731	782	755	765	765
April	78.6	33.9	58.1	38.5	34.6	740	846	779	788	727
Mai	29.4	60.6	9.6	76.5	49.8	757	825	778	767	785
Juni	57.1	63.8	87.0	75.0	63.0	750	820	755	768	770
Juli	65.5	40.5	67.1	25.8	72.5	735	799	763	749	758
August	69.8	39.8	41.8	86.0	53.4	722	766	756	727	743
Septemb.	71.8	2.8	57.0	96.6	45.8	725	749	742	734	730
Oktober	86.6	57.4	33.8	13.0	54.4	717	726	731	745	724
November	14.7	62.8	12.4	13.1	41.0	746	725	725	718	721
Dezember	35.1	91.3	24.8	40.8	50.0	731	742	695	702	715
Mittel	49.8	46.3	46.5	49.2	57.2	730	775	750	739	751

und März; in 3 m Tiefe wird das Minimum erreicht im Mittel im März, 1894 und 1897 im Februar, 1895 und 1896 im März. Die niederste Temperatur des Brunnenwassers fällt im Mittel auf Januar, in den Berichtsjahren übereinstimmend auf Januar und Februar.

Die Temperatur des Bodens ist im Mittel im April bis September niedriger, in den übrigen Monaten höher als die der äusseren Luft.

b) Brunnen- und Mainpegelstände.

Die Brunnen wurden am 1. und 16. jeden Monats, der Stand des Maines täglich gemessen und daraus der monatliche Durchschnitt berechnet.

über dem 0-Pegel des Mains.

Brunnen der Marienapotheke					Mainpegelstände in m				
1894	1895	1896	1897	12jährig. Mittel	1894	1895	1896	1897	69jährig. Mittel
395	430	420	373	417	1.21	1.60	1.63	0.91	1.78
411	449	430	383	442	1.82	1.33	1.48	2.61	2.0
425	443	410	460	441	1.84	2.36	2.18	2.31	2.12
405	478	445	463	458	1.11	2.16	1.76	1.57	1.84
408	453	425	423	434	1.13	1.84	1.29	1.33	1.55
396	455	390	416	424	1.07	1.41	1.33	1.07	1.46
382	413	425	394	416	0.84	0.95	1.53	0.80	1.36
386	395	410	380	397	1.19	0.92	1.37	0.88	1.31
398	385	400	400	397	1.25	0.83	1.39	1.63	1.33
392	370	395	425	393	1.83	0.90	1.48	1.10	1.45
393	395	400	386	412	1.73	1.27	1.37	0.86	1.51
409	415	375	389	393	1.49	1.73	1.08	1.36	1.7
400	423	410	408	418	1.38	1.44	1.49	1.36	1.54

Die Menge der Niederschläge hat im 21jährigen Mittel ihr Maximum im Juli, 1894 fiel es auf Oktober, 1895 auf Dezember, 1896 auf Juni, 1897 auf September; während das 21jährige Mittel sein Minimum im Januar hat, fiel dieses 1894 auf den gleichen Monat, 1895 auf September, 1896 auf Februar, 1897 auf die Monate Oktober und November.

Der **Residenzbrunnen** hatte den höchsten Wasserstand im 11jährigen Mittel im Mai, 1894 im Mai, 1895, 1896 und 1897 im April. Den niedersten im 11jährigen Mittel im Dezember, 1894 im Januar, 1895 im November, 1896 im gleichen Monat, 1897 im Januar.

Der Brunnen der **Marienapotheke** zeigte den höchsten Stand im 12jährigen Mittel im April, 1894 im März, 1895, 1896 und 1897 im April; den geringsten im 12jährigen Mittel im Januar, 1894 und 1895 im Oktober, 1896 im Juni, 1897 im Januar.

Der **Main** zeigte höchsten Pegelstand: im 69jährigen Mittel im Monat März, 1894, 1895 und 1896 gleichfalls im März, 1897 im Februar; den niedrigsten im 69jährigen Mittel im Monat August, 1894 im Juli, 1895 im September, 1896 im Dezember, 1897 im November.

Der Hochstand des Maines ist zumeist von der Schneeschmelze bedingt, die höchsten Brunnenstände fallen in die Frühjahrsmonate März, April und Mai.

Der tiefste Stand des Maines fällt 1895 und 1897 mit den geringsten Niederschlagsmengen zusammen.

Der tiefste Stand des Residenzbrunnens fällt auf die Wintermonate, der des Brunnens in der Marienapotheke im 12jährigen Mittel zwar auch auf Januar und so auch im Jahre 1897, ausnahmsweise aber auch auf Oktober 1895 und Juni 1896.

II. Statistischer Abschnitt.

1. Stand der Bevölkerung.

Die Volkszählung vom 1. Dezember 1895 ergab eine Bevölkerung von 68747 Seelen, von denen 34067 männlich und 34680 weiblich waren.

Unter der Voraussetzung, dass die für 1890—95 konstatierte Zunahme von 12.6 % der Bevölkerung fort dauerte, würden sich für die jeweilige Mitte der Berichtsjahre folgende Ziffern ergeben:

1894	65 300
1895	68 074
1896	69 610
1897	71 179

Die Zunahme der Mehrung betrug

1875—80	13.5	%	der	Bevölkerung
1880—85	7.85	"	"	"
1885—90	10.50	"	"	"
1890—95	12.60	"	"	"

2. Bewegung der Bevölkerung.

A. Eheschliessungen.

Deren Zahl betrug

1894	600	oder	0.92	%	der	Bevölkerung
1895	612	"	0.9	"	"	"
1896	608	"	0.88	"	"	"
1897	602	"	0.85	"	"	"

Von 1871—75	war	deren	Zahl	1.08	"	"	"
1876—80	"	"	"	0.80	"	"	"
1881—85	"	"	"	0.70	"	"	"
1886—90	"	"	"	0.80	"	"	"
1891—95	"	"	"	0.90	"	"	"

Es zeigt sich somit von 1871—1886 ein Fallen, von da ab ein Steigen der Bewegung.

In Procenten aller Eheschliessungen treffen auf den Monat:

Monat	1894	1895	1896	1897
Januar . . .	6.8	7.2	5.8	5.6
Februar . . .	6.7	9.8	12.3	8.3
März	4.3	4.1	3.6	4.8
April	8.5	6.4	8.5	5.9
Mai	12.5	12.1	11.0	12.0
Juni	8.7	7.0	6.9	10.3
Juli	6.5	10.5	10.6	8.6
August	9.2	8.8	8.8	7.3
September . .	8.7	7.4	7.4	7.1
Oktober . . .	11.2	10.1	10.1	10.2
November . . .	9.0	11.8	11.8	12.4
Dezember . . .	6.0	4.7	4.7	7.2

Das Maximum der monatlichen Eheschliessungen fiel 1894 und 1895 auf Mai, 1896 auf Februar, 1897 auf November, das Minimum gleichmässig auf März (Einfluss der sogenannten geschlossenen kirchlichen Zeit.)

B. Geburten.

Lebend geboren wurden	1892	1893	1894	1895	1896	1897
in der Gesamtbevölkerung	1841	1895	2040	2138	2172	2271
hievon trafen:						
auf die Stadtbevölkerung	1501	1521	1589	1679	1687	1775
auf die kgl. Universitäts- Frauenklinik . . .	381	374	451	459	485	496

Nach verschiedenen Gesichtspunkten werden in folgender Tabelle die Geburten verschiedener Zeiträume zusammengestellt:

	In der Gesamtbevölkerung							In der Stadtbevölkerung						
	1871/90	1892	1893	1894	1895	1896	1897	1871/90	1892	1893	1894	1895	1896	1897
auf 1000 Einwohner Geburten:	27.1	29.3	29.6	31.2	31.4	31.2	31.0	24.7	24.0	23.7	24.3	24.6	24.2	24.8
auf ein getrautes Paar ehelich Geborene:	—	—	—	—	—	—	—	2.6	2.9	2.9	2.4	2.8	2.7	2.75
auf 100 lebend Geborene unehelich Geborene:	25.9	22.5	22.5	23.9	23.6	23.0	19.8	11.7	9.1	8.9	9.6	9.8	8.3	11.0
auf 100 lebend Geborene: Knaben:	50.8	51.3	51.1	51.3	52.0	50.7	49.4	53.9	52.4	51.6	52.1	51.3	50.2	50.0
Mädchen:	49.2	48.7	48.9	48.7	48.6	49.3	50.6	46.1	48.0	49.0	47.9	48.7	49.8	50.0
Geburtsüberschuss in ‰ der Bevölkerung:	2.1	6.1	1.45	8.0	8.4	8.8	8.9	0.8	2.5	0.66	3.5	4.1	4.1	4.3

Die Geburtsziffer in der Gesamtbevölkerung stieg 1897 im Verhältnis zu 1000 Einwohnern auf 31.₉ gegen 27.₁ in der Periode 1871/1890 und gegen 30.₁ in der Zeit von 1891—1895.

In der Stadtbevölkerung blieb sich die Ziffer in den Berichtsjahren nahezu gleich.

Der Geburtsüberschuss in der Gesamtbevölkerung berechnet sich auf

1894	1895	1896	1897
8. ₀	8. ₄	8. ₈	8. ₉ ‰

Derselbe betrug in der Stadtbevölkerung, d. h. ohne Berücksichtigung der in der kgl. Universitäts-Frauenklinik Geborenen und der in Heil-Anstalten gestorbenen Ortsfremden (d. h. solcher Personen, die vor ihrer Erkrankung nicht in Würzburg gewohnt hatten)

1894	1895	1896	1897
3. ₅	4. ₁	4. ₁	4. ₃ ‰

Die eheliche Fruchtbarkeit, d. h. die Zahl der ehelich Geborenen auf ein getrautes Paar betrug 1894: 2.₃₉; 1895: 2.₈₁; 1896: 2.₇; 1897: 2.₇₅; für den Zeitraum 1871/90 berechnet sie sich in Würzburg auf 2.₆.

Die Zahl der unehelich Geborenen auf 100 lebend Geborene in der Gesamtbevölkerung hat:

1866—1870	36. ₃ betragen;
1871—1875	24. ₉ *)
1876—1880	26. ₄
1881—1885	27. ₀
1886—1890	25. ₈
1891—1895	23. ₀

für 1871/90 berechnet sie sich auf 25.₉,

im Jahre 1894	auf	23. ₉	
"	"	1895 "	23. ₆
"	"	1896 "	23. ₀
"	"	1897 "	19. ₈

In der Stadtbevölkerung betrug sie

1871—1875	10. ₀ ‰
1876—1880	13. ₉ "
1881—1885	12. ₅ "
1886—1890	12. ₅ "
1891—1895	9. ₂ "
1871—1890	11. ₇ "

*) Günstiger Einfluss einer freisinnigeren Gesetzgebung (Gesetz über Heimat, Verhehlung und Aufenthalt vom Jahre 1868).

In der Stadtbevölkerung betrug sie:

1894	9.6	%
1895	9.8	"
1896	8.3	"
1897	11.0	"

Zwillingsgeburten waren angemeldet:

1894	1895	1896	1897
21	33	29	26

Drillingsgeburten: 2 — — —

Dem Geschlecht nach waren von den Lebendgeborenen in der Gesamtbevölkerung männlich:

1894	1895	1896	1897	1871/1890
%: 51.3	52.0	50.7	49.4	50.8

in der Stadtbevölkerung

1894	1895	1896	1897	1871/1890
%: 52.1	51.3	50.2	50.0	53.9

Was die zeitliche Vertheilung sämmtlicher Geburten anlangt, so treffen

	auf 1 Jahr und 1000 Einwohner					Zahl der Geburten			
	1878/90	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
Januar . . .	31.0	35.3	34.2	32.8	32.0	192	194	190	190
Februar . . .	29.1	33.1	32.8	35.6	32.7	180	187	206	194
März . . .	33.6	35.6	35.4	35.4	32.4	194	202	205	192
April . . .	30.8	25.6	30.7	34.5	31.4	139	174	200	187
Mai . . .	31.7	31.8	32.3	30.4	31.4	173	183	176	187
Juni . . .	29.4	27.4	30.0	30.4	35.5	149	171	176	211
Juli . . .	29.8	31.1	33.1	32.1	33.5	169	188	186	199
August . . .	30.1	28.7	32.2	29.2	35.7	156	183	173	212
September . . .	28.7	32.0	32.0	30.2	31.2	174	182	181	185
Oktober . . .	29.1	32.7	30.3	30.8	34.4	178	172	179	204
November . . .	28.7	30.3	33.8	30.8	31.5	165	192	179	188
Dezember . . .	29.6	39.5	29.7	30.5	31.3	215	169	177	186
Durchschnittl.	30.2	32.0	32.3	32.0	33.0	2090	2197	2228	2345

Im 19jährigen Durchschnitt 1878—1896 traf die höchste Ziffer auf März; im Jahre 1894 auf Dezember, 1895 auf März, 1896 auf Februar, 1897 auf August.

Das Minimum im 19jährigen Durchschnitte auf September und November, 1894 auf Juni, 1895 auf Dezember, 1896 auf August, 1897 auf September.

Die örtliche Verteilung sämmtlicher Geburten, ohne Berücksichtigung der in der Universitäts-Frauenklinik erfolgten, für die Jahre 1894, 1895, 1896, 1897 ist aus nachstehender Tabelle ersichtlich.

Die örtliche Vertheilung

Distrikt	Geburten											
	ehelich				unehelich				zusammen			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
I. ob. Abtheilung	134	135	151	123	7	12	10	15	141	147	161	138
unt. Abtheilung	83	81	76	65	5	4	6	8	88	85	82	73
äuss. Abtheilung	422	409	484	535	36	52	45	49	458	461	529	584
zusammen	639	625	711	723	48	68	61	72	687	693	772	795
II. ob. Abtheilung	47	58	44	51	10	7	3	4	57	65	47	55
unt. Abtheilung	128	133	133	140	19	17	14	22	147	150	147	162
zusammen	175	191	177	191	29	24	17	26	204	215	194	217
III. ob. Abtheilung	32	32	32	37	5	4	2	3	37	36	34	40
unt. Abtheilung	133	118	113	99	22	15	21	2	155	133	134	119
zusammen	165	150	145	136	27	19	23	23	192	169	168	159
IV. ob. Abtheilung	31	33	28	33	7	4	4	3	38	37	32	36
unt. Abtheilung	111	117	119	86	11	8	10	14	122	125	129	100
äuss. Abtheilung	157	210	169	221	9	22	15	11	166	232	184	232
zusammen	299	360	316	340	27	34	29	28	326	394	345	368
V. ob. Abtheilung	32	32	32	41	5	1	4	4	37	33	36	45
unt. Abtheilung	72	77	70	77	11	12	17	17	83	89	87	94
äuss. Abtheilung	82	79	82	91	7	7	3	6	89	86	85	97
zusammen	186	188	184	209	23	20	24	27	209	208	208	236
Innere Stadt	803	816	798	752	102	84	91	110	905	900	889	862
Aeussere Stadt	661	698	735	847	52	81	63	66	713	779	798	913
Ganze Stadt	1464	1514	1533	1599	154	165	154	176	1618	1679	1687	1775

sämtlicher Geburten.

Geburten

auf 1000 Einwohner berechnet				uneheliche auf 100 Geburten			
(Zahl der Bewohner nach Ergebniss der Volkszählung vom 1. Dezember 1895 jeweilig für den 1. Juli interpolirt.)							
1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
18.4	18.8	20.6	17.6	4.9	8.2	6.2	10.9
19.1	17.6	17.0	15.2	5.7	4.7	7.3	11.0
46.6	38.0	41.7	42.7	7.9	11.3	8.5	8.4
31.1	28.0	30.5	30.2	7.0	9.8	7.9	9.1
15.2	18.0	13.4	15.6	17.6	10.8	6.4	7.3
23.6	25.7	25.2	27.7	12.9	11.3	9.5	13.6
20.4	22.7	20.7	23.2	13.9	11.2	8.8	12.0
18.5	17.6	16.7	19.6	13.5	11.1	5.9	7.5
26.8	23.7	23.9	21.2	14.2	11.3	15.7	15.8
24.6	22.1	22.0	20.8	14.0	11.2	13.7	14.5
20.0	14.1	12.2	13.7	18.4	10.8	12.5	8.3
23.0	26.3	28.5	22.1	9.0	6.4	7.7	14.0
19.2	24.8	19.0	22.8	5.4	9.5	8.1	4.8
20.6	23.5	20.4	21.3	8.3	8.6	8.4	7.6
29.9	30.7	33.6	42.0	13.5	3.1	11.1	8.9
27.6	28.9	28.2	30.5	18.1	13.5	19.5	19.0
38.7	32.8	31.7	35.2	7.9	8.5	3.5	6.2
32.0	30.7	30.4	34.2	11.0	9.6	7.9	11.4
21.8	21.7	21.8	21.1	11.3	9.3	10.2	12.8
34.2	32.3	31.8	34.2	7.8	10.4	7.9	7.2
26.0	25.6	25.6	26.2	9.5	9.8	9.1	9.9

Innerhalb der einzelnen Stadtdistrikte zeichnen sich folgende Unterabtheilungen durch hohe Geburtsziffern aus:

	1894	1895	1896	1897
I. aussen mit:	46.6 ⁰ / ₁₀₀	38.0 ⁰ / ₁₀₀	41.7 ⁰ / ₁₀₀	42.7 ⁰ / ₁₀₀

durch geringe Geburtsziffern:

	1894	1895	1896	1897
II. ob. 15.2 ⁰ / ₁₀₀		IV. ob. 14.1 ⁰ / ₁₀₀	IV. ob. 12.2 ⁰ / ₁₀₀	IV. ob. 13.7 ⁰ / ₁₀₀

Bezüglich der unehelichen Geburten (auf 100 Geburten) zeigen von den Unterabtheilungen hohe Ziffern:

	1894	1895	1896	1897
ob. Abth. d. IV. Distr.:	18.4 ⁰ / ₁₀₀	V. u. 13.7 ⁰ / ₁₀₀	V. u. 19.5 ⁰ / ₁₀₀	V. u. 19.0 ⁰ / ₁₀₀
			III. u. 15.7 ⁰ / ₁₀₀	III. u. 15.8 ⁰ / ₁₀₀

niedrige Ziffern:

	1894	1895	1896	1897
IV. aussen:	5.4 ⁰ / ₁₀₀	V. ob. 3.0 ⁰ / ₁₀₀	V. a. 3.5 ⁰ / ₁₀₀	V. o. 6.2 ⁰ / ₁₀₀

Lage der Kinder zur Geburt (aus den Hebammen- tabellen):

	absolut				in %			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
in Hinterhauptslage	2009	2105	2128	2245	96.2	95.9	95.5	96.0
in Scheitel-, Stirn- und Gesichtslage	13	12	23	17	0.6	0.55	1.03	0.7
in Steisslage	32	38	44	54	1.5	1.73	1.97	2.3
in Fusslage	9	20	13	9	0.4	0.91	1.58	0.38
in Querlage	27	22	20	20	1.3	1.0	0.9	0.85

Die Ziffern zeigen in den einzelnen Jahren keinen erheblichen Unterschied.

Künstliche Entbindungen.

Von den geborenen Kindern kamen durch Kunsthilfe zur Welt:

Art der künstl. Entbindung	Zahl				Die Mutter				Das Kind				= %:										
	1894		1895		1896		1897		lebt		starb			lebt		starb							
	1894	1895	1894	1895	1894	1895	1894	1895	1894	1895	1894	1895		1894	1895	1894	1895						
Zangengeburt	47	48	43	38	46	41	35	1	1	2	3	3	44	44	44	42	32	3	3	4	1	6	6
Wendung	36	26	22	34	36	25	22	33	—	1	—	1	28	19	17	23	23	10	7	7	5	11	11
Extraction	27	28	43	27	27	28	27	—	—	1	—	—	24	27	39	24	24	3	1	4	3	3	3
Kaiserschnitt intra vitam	1	1	3	2	1	1	3	2	—	—	—	—	—	1	2	2	2	1	—	—	1	—	—
Künstl. Frühgeb.	9	8	—	5	8	—	5	1	—	—	—	—	3	3	—	4	6	5	5	7	2	3	3
Perforation	3	7	2	3	3	7	1	3	—	1	—	—	—	—	—	—	—	3	7	2	3	3	3
Accouchement forcé	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
Summa	123	118	113	109	121	116	109	106	2	2	4	4	99	94	100	86	26	24	24	13	24	24	24
Placenta praevia	3	6	7	16	3	6	7	16	—	—	—	—	1	1	5	11	2	5	5	2	5	5	5
Nachgeburts- Operationen	37	49	28	34	37	48	28	37	2	1	—	—	—	—	27	32	—	—	—	1	—	—	2

Es kamen demnach

1894	von d. 125 künstl. entwickelt. Kind.:	26	oder 20.8 %	totd z. Welt
1895	" " 118	"	"	" " " 24 " 20.3 % " " "
1896	" " 113	"	"	" " " 13 " 11.5 % " " "
1897	" " 110	"	"	" " " 24 " 21.8 % " " "

Das Verhältniss der einzelnen Operationen in % der Geburten stellt sich folgendermassen:

Entbunden wurden:	1894	1895	1896	1897
mit der Zange	2.2	2.2	3.8	3.5
durch Wendung	1.7	1.1	1.9	3.1
durch Extraction	1.3	1.3	3.8	2.5
durch Perforation	0.14	0.3	0.17	0.27

Todtgeburten

waren in den Jahren	1894	1895	1896	1897
	50	59	56	74

zu verzeichnen.

Bei Zusammenfassung grösserer Zeiträume ergibt sich:

	1871/90	1891/95	1894	1895	1896	1897
a) für die Gesamtbevölkerung	3.9	3.1	2.4	2.8	2.5	3.1
b) für die Stadtbevölkerung (ohne die Universitäts- Frauenklinik)	3.5	2.6	1.8	2.3	2.2	2.7

dass die Zahl der Todtgeburten im Procentsatz zu sämtlichen Geburten gegen frühere Jahrzehnte abgenommen hat und nur im Jahre 1897 eine Zunahme aufweist.

In der Universitäts-Frauenklinik trafen auf 100 Geburten
 Todtgeburten:

1894	1895	1896	1897
4.4	4.3	3.6	4.8

Geburten	Todtgeburten			
	1894	1895	1896	1897
In der Stadt trafen auf 100 eheliche Geburten	0.5	2.0	2.2	2.2
In der Stadt trafen auf 100 uneheliche Geburten	1.5	4.6	1.9	6.9
In der Stadt trafen auf 100 Geburten von Knaben	1.5	2.4	2.5	3.1
In der Stadt trafen auf 100 Geburten von Mädchen	1.3	2.1	1.65	2.3

C. Sterbefälle

(ohne Todtgeburten).

1. Sterbefälle im Allgemeinen.

Es starben:

1894	1517 Personen, darunter Ortsfremde	155
1895	1567 " " "	168
1896	1561 " " "	159
1897	1614 " " "	150

Im Vergleiche mit grösseren Zeiträumen und den letzten Jahren ergibt sich folgende Sterblichkeit:

	1876/80	1881/85	1886/90	1876/90	1891/95	1894	1895	1896	1897
in % der Gesamtbevölkerung	29.4	25.6	25.2	26.7	23.9	23.3	23.0	22.4	22.7
in der Stadtbevölkerung	25.1	22.8	22.8	23.6	21.9	22.4	20.5	20.1	20.9

Dem Geschlecht nach starben in Würzburg:

1894	1895	1896	1897	
51.3	53.4	50.8	49.9	% männlich.

2. Sterblichkeit nach Altersklassen.

a) Sterblichkeit im 1. Lebensjahre.

(Kindersterblichkeit.)

Die Zahl der im 1. Lebensjahre gestorbenen Kinder betrug im Verhältnis zu 100 lebend Geborenen:

1864/70*)	1871/75	1876/80	1881/85	1886/90	1871/90	1891/95	1890	1891	1892	1893	1894	1895	1896	1897
26.3	25.7	21.2	20.1	20.1	21.8	18.8	21.4	19.2	20.6	18.6	17.4	19.1	17.0	19.7

Unter Bezugnahme auf die von Dr. *Wasserfuhr* (Sterblichkeit der Neugeborenen und Säuglinge in Deutschland; Vierteljahrsschrift für öffentliche Gesundheitspflege 1869 S. 533) für Deutschland angegebene Normalziffer von 19.0 % und die früheren Ziffern ergeben sich für 1894 mit 1896 günstige Verhältnisse, nur das Jahr 1897 zeigt wieder eine Zunahme.

*) Nach Prof. *Geigel*.

Berechnet man die Kindersterblichkeit auf 10000 Lebende und auf 100 überhaupt Gestorbene, so ergibt sich folgendes:

	Sterbefälle			Sterbefälle im 1. Lebensjahre	
	überhaupt incl. Ortsfremde	im 1. Lebens- jahre	auf 100 Lebend- geborene	auf 10000 Lebende	auf 100 Gestorbene
1876/80	1438	346	21.2	71.5	24.1
1881/85	1375	304	20.1	57.5	22.1
1886/90	1452	324	20.1	56.3	22.3
1890	1557	353	21.4	58.1	22.6
1891	1466	346	19.2	56.2	23.7
1892	1458	380	20.6	60.4	26.0
1893	1702	353	18.6	55.0	20.7
1894	1517	355	17.4	53.9	23.4
1895	1567	408	19.1	60.0	26.1
1896	1561	369	17.0	53.0	23.6
1897	1614	446	19.7	62.6	27.6
1871/90	1429	330	21.8	66.7	23.2

Ausgeschieden nach Geschlecht, nach ehelicher und unehelicher Abkunft starben an 100 lebend Geborenen in der Gesamtbevölkerung:

	männlich	weiblich	ehelich	unehelich	zusammen
1881/85	21.6	21.5	19.4	22.4	20.1
1890	24.2	18.5	22.1	19.4	21.4
1891	20.5	17.9	16.4	29.0	19.2
1892	22.0	19.2	20.7	20.4	20.6
1893	20.2	16.9	18.1	20.4	18.6
1894	19.7	14.9	15.9	21.9	17.4
1895	21.1	16.9	17.3	24.8	19.1
1896	19.0	14.7	16.0	20.4	17.0
1897	19.8	19.4	18.4	24.2	19.7

Nach Monatsgruppen verhielt sich die Sterblichkeit wie folgt:
a) in absoluten Zahlen.

Es starben:	männlich			weiblich			ehelich			unehelich			zusammen							
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897				
im 1. Monat . . .	82	69	72	61	43	49	41	62	82	75	81	83	43	43	32	40	125	118	113	123
im 2. und 3. Monat	53	80	68	73	43	66	56	69	58	100	80	96	38	46	44	46	96	146	124	142
im 4. bis 6. Monat	36	36	28	50	30	23	30	46	52	46	47	67	14	13	11	29	66	59	58	96
im 7. bis 12. Monat	36	49	42	38	32	36	32	47	56	32	59	80	12	23	15	5	68	85	74	85
im 1. Lebensjahre	207	234	210	222	148	174	159	224	248	253	267	326	107	125	102	120	355	408	369	446
Lebendgeborene . .	1048	1111	1100	1120	992	1027	1072	1151	1552	1634	1673	1775	488	504	499	496	2040	2138	2172	2271
b) in % der Lebendgeborenen.																				
im 1. Monat . . .	7.8	6.2	6.5	5.5	4.3	4.8	3.8	5.4	5.9	4.6	4.8	4.7	8.8	8.5	6.4	8.1	6.1	5.6	5.0	5.4
im 2. und 3. Monat	5.1	7.2	6.2	6.5	4.3	6.5	5.2	6.0	3.7	6.1	4.8	5.9	7.8	9.1	8.8	9.3	4.7	6.8	5.8	6.2
im 4. bis 6. Monat	3.4	3.2	2.5	4.5	3.0	2.2	2.8	4.0	3.3	2.8	2.8	3.8	2.9	2.6	2.2	5.8	3.2	2.8	2.7	4.2
im 7. bis 12. Monat	3.4	4.4	3.8	3.4	3.2	3.5	2.9	4.1	3.6	3.8	3.5	4.5	2.5	4.5	3.0	1.01	3.3	3.9	3.4	3.7
im 1. Lebensjahre .	19.7	21.1	19.0	19.8	14.9	16.9	14.7	19.4	15.9	17.3	15.9	18.4	21.9	24.3	20.4	24.2	17.1	19.1	17.0	19.7

Die Sterblichkeit der unehelichen Kinder verhält sich zur Sterblichkeit im 1. Lebensjahre in jeder Monatsgruppe wie folgt:

Es starben unehelich Geborene von 100 in jeder Monatsgruppe des 1. Lebensjahres überhaupt gestorbenen Kindern:

Monat	Jahre					
	1881/85	1886/90	1894	1895	1896	1897
im 1. Monat . . .	34.6	37.9	34.4	36.4	28.3	32.5
„ 2. und 3. Monat . .	33.4	33.6	39.6	31.4	35.4	32.4
„ 4. bis 6. „ . . .	25.9	21.9	21.2	22.1	19.0	30.2
„ 7. „ 12. „ . . .	24.5	20.6	17.6	27.1	20.3	5.9
im 1. Lebensjahre . .	30.9	29.9	30.1	30.6	27.6	24.2
unehel. Geburten in % der Geburten	27.0	25.8	23.9	23.6	23.0	19.8

Veranlasst sind die Todesfälle im 1. Lebensjahre zumeist von folgenden Krankheiten:

Krankheitsformen	Zahl der im 1. Lebensjahre Gestorbenen																			
	männlich			weiblich			zusammen			ehelich			unehelich							
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897				
A. Ernährungsstörungen																				
Lebensschwäche	60	48	42	28	25	23	38	88	73	71	80	62	46	49	56	26	27	22	24	
Abzehrung	17	11	14	20	8	15	14	29	19	29	34	21	14	14	23	8	5	15	11	
Durchfall	31	91	53	90	29	84	44	91	60	175	97	181	37	116	67	126	23	59	30	55
Summa A	108	150	115	152	69	117	82	143	177	267	197	295	120	176	130	205	57	91	67	90
B. Acute Erkrankungen d. Athmungsorgane	49	55	68	40	47	35	50	54	96	90	118	94	69	67	95	74	27	23	23	20
C. Keuchhusten	9	2	—	1	9	—	—	2	18	2	—	3	15	1	—	1	3	1	—	2
D. Masern	1	2	4	—	1	1	5	—	2	3	9	—	2	3	9	—	—	—	—	—
E. Diphtherie	2	1	1	—	2	1	1	—	4	2	2	—	3	2	2	—	1	—	—	—
F. Syphilis	2	1	1	1	3	1	—	—	5	2	1	1	—	1	—	1	5	1	1	—
G. Tuberculose des Ge- hirns u. seiner Häute	13	2	5	7	7	4	4	6	20	12	9	13	18	11	8	8	2	1	1	4
H. Uebrigte Krankheiten	23	15	16	21	10	15	17	19	33	30	33	40	21	22	23	36	12	8	10	4
Summa A mit H	207	234	210	222	148	174	159	224	355	408	369	446	248	283	267	326	107	125	112	120

In % der Lebendgeborenen jeder Kategorie:

Krankheits- formen	Zahl der im 1. Lebensjahre Gestorbenen																							
	männlich				weiblich				zusammen				darunter											
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	ehehch	1894	1895	1896	1897	unehehch	1894	1895	1896	1897		
A.																								
Ernährungs- störungen:																								
Lebensschw.	5.7	4.3	4.4	3.7	2.8	2.4	2.2	3.3	4.8	3.4	3.3	3.5	3.9	2.8	2.9	3.2	5.3	5.4	4.4	4.4	4.9	4.9	4.9	
Abzehrung	1.6	1.0	1.2	1.8	1.2	0.8	1.4	1.2	1.4	0.9	1.3	1.5	1.3	0.8	0.8	1.3	1.6	1.0	3.0	3.0	2.9	2.9	2.9	
Durchfall	2.9	8.2	4.8	8.0	2.9	8.2	4.1	7.9	2.9	8.2	4.5	8.6	2.4	7.1	4.0	7.1	4.7	11.7	6.0	6.0	11.1	11.1	11.1	
Summa A	10.3	13.5	10.5	13.6	6.9	11.4	7.7	12.4	8.7	12.5	9.1	13.0	7.7	10.7	7.8	11.6	11.7	18.1	13.4	13.4	18.2	18.2	18.2	
B.																								
Akute Er- krankungen d. Athmungs- organe																								
C. Keuchhust.	4.7	4.9	6.2	3.6	4.7	3.4	4.7	4.7	4.7	0.9	0.69	5.4	4.1	4.4	5.7	4.2	5.5	4.6	4.6	4.6	4.0	4.0	4.0	
D. Masern	0.9	0.2	—	0.69	0.9	—	—	0.47	0.9	0.13	—	0.43	1.0	1.0	0.66	0.406	0.6	0.19	—	—	0.40	0.40	0.40	
E. Diphtherie	0.09	0.2	0.4	—	0.1	0.1	0.47	—	0.1	0.14	0.4	—	0.43	0.48	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—	
F. Syphilis	0.19	0.09	0.09	0.09	0.2	0.1	0.09	—	0.2	0.09	0.09	0.09	0.19	0.12	0.12	—	0.2	—	—	—	—	—	—	
G. Tubercu- lose des Ge- hirns u. seiner Häute	0.19	0.09	0.09	0.09	0.3	0.1	—	—	0.2	0.09	0.05	0.04	0	0.06	—	0.06	1.0	0.19	0.2	0.2	—	—	—	
H. übr. Krank- heiten	1.2	0.72	0.45	0.6	0.7	0.4	0.87	0.5	0.9	0.09	0.4	0.6	1.1	0.6	0.5	0.5	0.4	0.19	0.2	0.2	0.8	0.8	0.8	
Summa B	2.2	1.35	1.4	1.9	1.0	1.5	1.6	1.6	1.6	1.4	1.5	1.8	1.3	1.35	1.5	2.0	2.4	1.6	2.0	2.0	0.8	0.8	0.8	
Summa A mit B	19.7	21.1	19.1	19.7	14.9	16.9	14.3	19.4	17.4	19.1	17.0	19.6	15.9	17.3	15.9	18.5	21.9	24.8	20.4	20.4	24.2	24.2	24.2	

Die Zahl der männlichen Gestorbenen ist durchweg höher als die der weiblichen.

Die Zahl der unehelichen ist grösser als die der ehelichen, namentlich der an Ernährungsstörungen Gestorbenen.

Was die jahreszeitliche Vertheilung der Kindersterblichkeit anlangt, so betrug dieselbe im Monat durchschnittlich:

1894	1895	1896	1897
29.6	34.0	32.5	37.1

Die einzelnen Monate des Jahres 1894 bis 1897 zeigten von der höchsten Ziffer zur geringsten, nachstehende Reihenfolge:

	Monate				überhaupt				in % der im 1. Lebensjahre Gestorbenen				darunter sind gestorben an Durchfall an acuten Erkr. d. Athmungsorgane							
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
	IV	VII	VIII	VIII	39	58	47	83	11.0	14.2	12.7	18.6	4	44	18	59	16	5	8	10
Die Monate Januar bis December sind mit römischen Ziffern, I bis XII, bezeichnet.	III	VIII	III	VIII	37	52	42	60	10.4	12.7	11.4	13.4	6	40	4	36	12	1	26	4
	VII	IX	VII	VI	35	46	38	89	9.9	11.3	10.3	8.8	10	32	17	19	6	4	7	1
	VI	X	VI	IX	33	36	36	39	9.3	8.8	9.8	8.8	10	17	16	19	4	4	10	2
	II	IV	IX	I	31	34	36	35	8.7	8.3	9.8	7.9	4	8	9	7	14	11	5	16
	I	VI	IV	II	30	33	32	34	8.5	8.1	8.7	7.6	1	11	2	8	9	8	12	14
	XII	II	II	XII	29	30	31	33	8.2	7.4	7.4	7.4	—	2	1	4	11	13	14	10
	X	III	I	X	28	30	25	32	7.9	7.4	6.8	7.2	5	4	7	16	5	18	10	5
	VIII	V	X	IV	28	26	21	27	7.9	6.4	5.7	6.1	7	4	4	7	3	9	9	8
	IX	IX	XI	XI	26	25	21	22	7.3	6.4	5.7	4.9	7	9	4	5	5	5	6	9
	V	I	XII	III	23	21	21	21	6.5	5.2	5.7	4.7	6	2	4	1	3	6	6	16
	XI	XII	V	V	16	17	19	21	4.5	4.2	5.1	4.7	4	2	5	2	9	6	10	7
					355	408	369	446					64	175	91	183	97	90	126	93

Die vorstehende Tabelle wäre so zu lesen:

Im Jahre 1894 war die höchste Kindersterblichkeit im April mit 39 Sterbefällen = 11 % aller gestorbenen Kinder, darunter waren 4 an Brechdurchfall und 16 an akuten Erkrankungen der Athmungsorgane gestorben.

Die Höhe der Sterblichkeit wird hauptsächlich durch die Höhe der Zahl der an Brechdurchfällen Verstorbenen bedingt, nur ausnahmsweise bei überhaupt geringer Durchfallsterblichkeit des Jahres, wie im Jahre 1894 gibt die Ziffer der an akuten Erkrankungen der Athmungsorgane Gestorbenen den Ausschlag.

Die Kindersterblichkeit im Ganzen war am höchsten im August 1897 mit 83 Todesfällen = 18.6 % der Jahres-Kindersterblichkeit (bedingt durch Durchfall); am geringsten war sie im Dezember 1895 und November 1894.

Die Todesfälle an Durchfall, am häufigsten im August 1897, fehlten im Dezember 1894.

Die Todesfälle an acuten Erkrankungen der Athmungsorgane, am häufigsten im April 1894, fehlen im November 1897.

Nach den Hebammen-Tabellen wurden in den Jahren:

	1894	1895	1896	1897
von den in der Stadt lebend Geborenen	1589	1679	1687	1775
wenigstens anfänglich gestillt:	1460	1534	1500	1670
oder in %	92.0	91.5	88.7	94.3

Als Ursache des Nichtstillens findet sich angegeben:

	1894	1895	1896	1897
Mangel an Milch:	43 mal	48 mal	59 mal	47 mal
Krankh. od. Schwäche der Mutter:	45 „	28 „	26 „	17 „
ungünstige Beschaffenheit der Warzen:	2 „	7 „	3 „	6 „
äussere Gründe, baldig. Tod der Kinder:	79 „	62 „	99 „	35 „

	1894	1895	1896	1897 *)
Von den	355	408	396	446

im 1. Lebensjahre überhaupt gestorbenen Kindern wurden ausweislich der Leichenschauheine bis zum Tode gestillt:

	1894	1895	1896	1897
künstlich genährt	61 = 22.6%	69 = 16.9%	60 = 19.5%	58 = 15.1%
	208 = 77.4%	339 = 83.1%	248 = 80.5%	326 = 84.9%

*) Mit Ausnahme des Jahres 1895 wurden bei Berechnung der Ziffern die in der ersten Lebenswoche gestorbenen Kinder ausser Ansatz gebracht:

1894: 86; 1896: 88; 1897: 62.

Es sprechen diese Ziffern für die hohe Sterblichkeit der künstlich genährten.

(In folgenden Tabellen sind gleichfalls, ausgenommen das Jahr 1895, die in der ersten Lebenswoche Gestorbenen nicht in Anrechnung gebracht.)

Dem Alter nach starben von den

	Gestillten				künstlich Genährten				im Ganzen			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
im 1. Monat	14	26	14	11	26	92	38	51	40	118	52	62
	23.0	37.7	23.3	19.0	12.5	27.2	15.3	15.6	14.9	28.9	16.9	16.2
im 2.—3. Monat	21	26	26	19	75	120	98	122	96	146	124	141
	34.4	37.7	43.3	32.8	36.0	35.4	39.5	37.8	35.7	35.7	40.2	36.7
im 4.—6. Monat	13	4	9	18	52	55	49	78	65	59	58	96
	21.3	5.8	15.0	31.0	25.0	16.2	19.7	23.9	24.2	14.4	18.8	25.0
im 7.—12. Monat	13	13	11	10	55	72	63	75	68	85	74	85
	21.3	18.9	18.3	17.2	26.4	21.2	25.3	23.0	25.3	20.8	24.0	22.1
Summa	61	69	60	58	208	339	248	326	269	408	308	384

Den Gestillten sowie den künstlich Genährten ist der 2. und 3. Monat am gefährlichsten.

Nach den verschiedenen Todesursachen incl. Lebensschwäche ergibt sich Folgendes:

Es starben	Gestillte				Nichtgestillte				im Ganzen				Bemerkungen
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	
an Lebensschwäche %	4	18	3	5	5	55	11	15	9	73	14	20	NB. in % der untenstehenden Summen. Die Nichtgestillten sind stark in Gefahr, an Darmkrankheiten zu Grunde zu gehen.
an Atrophie %	6.5	26.0	5.0	8.6	2.4	16.2	4.4	4.6	3.3	17.9	45.4	5.2	
an Darmcatarrh und Brechdurchfall %	3	1	2	5	26	18	26	29	29	19	28	34	
an Fraisen und Hirnhautentzündung %	4.9	1.5	3.3	8.6	12.5	5.3	10.5	8.9	10.8	4.7	9.1	8.8	
an acuten Erkrankungen d Athmungsorgane %	11	21	15	16	49	154	82	165	60	175	97	181	
an allen übrig. Krankheiten %	18.0	30.4	25.0	27.6	23.6	45.4	33.0	50.5	22.3	42.9	31.5	47.1	
	4	3	7	6	12	8	12	9	16	11	19	15	
	6.5	4.4	11.7	10.4	5.8	2.4	4.8	2.8	5.9	2.7	6.2	3.9	
	21	22	31	14	72	67	87	79	93	90	118	93	
	34.4	31.9	51.6	24.2	36.4	19.8	35.0	24.2	34.6	22.1	38.2	24.2	
	18	4	2	12	44	37	30	29	62	40	32	41	
	29.6	5.8	3.3	20.7	21.2	10.9	12.1	8.9	23.0	9.8	10.3	10.7	
Summa	61	69	60	58	208	339	248	326	269	408	308	384	

Es starben der Jahreszeit nach:

Monat	Gestillte				nicht Gestillte				im Ganzen			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
December	3	1	3	4	12	16	13	18	15	17	16	22
%	4.9	1.4	5.0	6.9	5.8	4.7	5.24	5.5	5.6	4.2	5.2	6.0
Januar	7	1	2	8	14	20	17	21	21	21	19	29
%	11.5	1.4	3.3	13.8	6.8	5.9	6.9	6.4	7.8	5.1	6.2	8.0
Februar	9	6	5	3	18	25	20	27	27	31	25	30
%	14.7	8.7	8.3	5.2	8.6	7.4	8.1	8.3	10.0	7.6	8.1	8.3
Winter	19	8	10	15	44	61	50	66	63	69	60	81
%	31.2	11.6	16.7	25.9	21.2	18.0	20.2	20.3	23.4	16.9	19.5	21.6
März	7	8	13	2	25	22	21	18	32	30	34	20
%	11.5	11.6	21.7	3.5	12.0	6.5	8.5	5.5	11.9	7.3	11.1	5.5
April	6	4	2	3	27	30	20	20	33	34	22	23
%	9.8	5.8	3.3	5.2	13.0	8.8	8.1	6.1	12.3	8.3	7.2	6.3
Mai	2	11	3	4	13	15	14	12	15	26	17	16
%	3.3	15.9	5.0	6.9	6.2	4.4	5.6	3.5	5.9	6.4	5.5	4.4
Frühling	15	23	18	9	65	67	55	50	80	90	73	59
%	24.6	33.2	30.0	15.5	31.2	19.8	22.1	15.3	29.9	22.1	23.7	15.8
Juni	4	3	6	7	21	30	29	25	25	33	35	32
%	6.6	4.3	10.0	12.1	10.1	8.8	11.7	7.7	9.3	8.1	11.4	8.5
Juli	7	9	13	3	20	49	23	50	27	58	36	53
%	11.5	13.1	21.7	5.2	9.6	14.5	9.3	15.3	10.0	14.2	11.7	14.2
August	3	11	7	11	21	41	32	69	24	52	39	80
%	4.9	15.9	11.7	19.0	10.1	12.1	12.9	21.2	8.9	12.7	12.6	21.4
Sommer	14	23	26	21	62	120	84	144	76	143	110	165
%	23.0	33.2	43.3	36.2	29.8	35.4	33.8	44.2	28.2	35.1	35.7	44.2
September	4	6	3	4	17	40	19	31	21	46	22	25
%	6.6	8.7	5.0	6.9	8.2	11.8	7.7	9.5	7.8	11.3	7.2	8.7
Oktober	4	5	—	5	10	31	17	24	14	36	17	28
%	6.6	7.2	—	8.6	4.8	9.0	6.9	7.4	5.2	8.8	5.5	7.5
November	5	4	3	4	10	20	23	11	15	24	26	16
%	8.2	5.8	5.0	6.9	6.8	5.9	9.3	3.4	5.6	5.8	8.4	4.8
Herbst	13	15	6	13	37	91	59	66	50	106	65	69
%	21.4	21.1	10.0	22.4	17.8	26.8	23.8	20.3	18.6	26.0	21.1	18.4
	61	69	60	58	208	339	248	326	269	408	308	374

Die Sommermonate sind den Gestillten und künstlich Genährten am gefährlichsten.

Pflegekinder:

	1894	1895	1896	1897
Es wurden neu in Pflege untergebracht:	176	178	135	167
mit den früher Untergebrachten war deren Zahl	550	417	442	450
gestorben sind im Laufe des Jahres	34	37	38	27
zu den Eltern zurück oder in auswärtige Pflege verbracht	215	76	80	106
oder nach zurückgelegtem 7. Lebensjahre aus den Listen gestrichen		59	41	44
so dass die Ziffern am Ende des Jahres betragen	374	307	238	273

Beschaffenheit der Wohnungen, Pflege, Reinlichkeit u. s. w. wurden kontrollirt und die Pflegemütter über zweckmässige Art der Ernährung belehrt, auch erhielten dieselben, sowie alle Eltern, vom Standesbeamten eine gedruckte Unterweisung über Pflege und Ernährung der Kinder im ersten Lebensjahre.

Die Zahl der gestorbenen Pflegekinder betrug

1894	1895	1896	1897	
34	37	38	27	
oder 6.2	7.7	8.6	6.0	% aller Pflegekinder.

Die Todesursachen waren der Häufigkeit nach geordnet:

Jahr	Erkrankg. der Athm.-Organe	Darmerkr. d. Athm.-Organe	Fraisen	Atrophie	Diphther.	Tubercul.	tub. Gehirnhautentzündg.	Genickstarre	Todesurs. unbek.	Todesursache unbek.
1894	14	8	4	4	2	1	1	1		
1895	21	9	2	1	1	1	1	1	1	
1896	16	13	2	2	1	1	1	1	1	1
1897	10	9	2	2	2	2				

b) Sterblichkeit in den

Alters- klassen	Zahl der Gestorbenen							
	männlich				weiblich			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
1. Jahr	207	234	210	222	148	174	159	224
2.—5.	69	74	76	60	75	43	89	68
6.—10.	7	12	6	16	19	15	11	13
11.—20.	45	29	28	38	35	38	26	41
21.—30.	74	57	56	50	66	37	49	49
31.—40.	53	65	51	52	50	45	53	52
41.—50.	65	73	60	54	57	57	57	63
51.—60.	84	98	101	99	76	88	84	73
61.—70.	80	97	92	105	95	93	96	105
71.—80.	60	68	75	78	85	96	116	87
81.—100.	34	30	38	31	33	44	28	34
Summa	778	837	793	805	739	730	768	809

Die Sterblichkeit, im $\%$ -Verhältniss zu allen Gestorbenen war 1897 im 1. Lebensjahre höher als in den 3 vorhergegangenen Jahren. Die übrigen Ziffern zeigen keinen nennenswerthen Unterschied in den einzelnen Jahren.

übrigen Altersklassen.

Zahl der Gestorbenen zusammen				in % aller Gestorbenen			
1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
355	408	369	446	23.4	25.5	23.7	27.7
144	117	165	128	9.5	7.4	10.6	8.0
26	27	17	29	1.7	1.7	1.1	1.8
80	67	54	79	6.3	4.2	3.5	4.9
140	94	105	99	9.2	6.0	6.7	6.1
103	110	104	104	6.8	7.0	6.7	6.4
122	130	117	117	8.0	8.3	7.5	7.2
160	186	185	172	10.5	12.7	11.9	10.7
175	190	188	210	11.5	12.0	12.1	13.0
145	164	191	165	9.6	10.5	12.2	10.2
67	74	66	65	4.4	4.7	4.2	4.0
1517	1567	1561	1614				

Das Durchschnittsalter der Gestorbenen (abgesehen von den in Anstalten Verstorbenen) war

	1894	1895	1896	1897
unter 15 Jahren	1.7	1.1	1.5	1.4
über 15 „	52.7	52.3	55.0	53.2
überhaupt	29.5	29.0	28.0	28.9

1. Sterblichkeit

Gruppen der Todes- ursachen	Auf 10 000 Einwohner											
	männlich				weiblich				zusammen			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
1. Lebensschwäche . . .	78	60	62	42	41	33	39	39	119	93	101	81
2. Altersschwäche . . .	22	24	32	24	33	47	36	44	55	71	68	68
3. Gewaltsame Todesarten	27	26	30	27	16	4	9	8	43	30	39	35
4. Tod in Folge Schwangerschaft u. Kindbett .	—	—	—	—	3	4	6	5	3	4	6	5
5. Infektionskrankheiten.	102	117	91	103	89	108	84	93	191	225	175	196
6. Konstitutionelle Krankheiten	233	250	205	211	256	206	222	221	489	456	427	432
7. Krankheiten der Haut und der Muskeln . .	1	—	—	1	—	1	—	1	1	1	—	2
8. Krankheiten der Knochen und Gelenke.	5	8	3	7	1	5	10	6	6	13	13	13
9. Krankheiten des Gefäß-Systems . . .	30	55	39	33	45	45	59	58	75	100	98	91
10. Krankheiten des Nervensystems	65	60	93	84	40	47	66	52	105	107	159	136
11. Krankheiten der Respirationsorgane . . .	126	146	159	137	116	131	147	132	242	277	306	269
12. Krankheiten der Verdauungsorgane . . .	33	39	37	49	40	40	46	46	73	79	83	95
13. Krankheiten der Harnorgane	42	33	30	32	32	37	21	42	74	70	51	74
14. Krankheiten der Geschlechtsorgane . . .	—	—	1	5	2	4	1	3	2	4	2	8
15. unbestimmte Todesursachen	14	19	11	50	25	18	22	59	39	37	33	109
	778	837	793	805	739	730	768	809	1517	1567	1561	1614

Die meisten Sterbefälle fallen alljährlich auf die konstitutionellen Krankheiten, zunächst auf die Krankheiten der Respirationsorgane.

nach Todesursachen.

treffen Todesfälle												Von den Gestorbenen waren ortsfremd %			
darunter Ortsfremde				mit Ortsfremde				ohne Ortsfremde							
1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
3	1	—	—	18.2	13.6	14.5	11.4	17.8	13.5	14.5	11.4	2.5	1.1	—	—
—	1	1	1	8.4	10.4	9.8	9.5	8.4	10.3	9.7	9.4	—	1.4	1.5	1.4
3	6	7	3	6.6	4.4	5.6	4.5	6.1	3.5	4.6	4.5	7.0	20.0	17.9	8.5
1	1	2	1	0.5	0.59	0.9	0.7	0.4	0.4	0.6	0.5	33.3	25.0	33.3	20.0
23	8	5	5	29.2	33.1	25.1	27.6	25.8	31.8	24.8	26.8	12.0	3.5	2.8	2.5
79	88	79	72	74.9	67.0	61.3	65.0	62.8	54.1	50.8	50.6	16.1	19.3	18.5	16.7
—	—	—	1	0.2	0.15	—	0.3	0.15	0.15	—	0.15	—	—	—	50.0
1	2	1	3	0.9	1.9	1.9	1.8	0.8	1.6	1.7	1.4	16.7	15.0	7.7	23.0
8	9	7	7	11.5	14.7	14.2	12.8	10.3	13.4	13.1	11.8	10.7	9.0	7.1	7.7
7	16	20	14	16.1	15.7	22.8	19.1	15.0	13.4	20.2	17.2	7.0	15.1	15.5	10.3
10	9	16	11	37.1	40.7	43.9	37.9	35.5	39.8	30.5	36.2	4.1	3.2	5.2	4.1
7	18	11	14	11.2	11.6	11.9	13.4	10.1	8.96	10.3	11.4	9.6	22.8	13.2	14.7
8	9	8	9	11.3	10.3	7.3	10.4	10.1	8.96	6.3	9.1	10.8	12.8	15.7	12.3
1	—	—	3	0.3	0.59	0.3	1.1	0.15	0.59	0.3	0.7	50.0	—	—	37.5
2	—	2	6	5.9	5.4	4.7	15.3	5.7	5.4	4.5	14.5	5.1	—	6.1	5.5
153	168	159	150	23.2	23.0	22.4	22.7	22.4	20.8	21.6	20.8	10.1	10.7	10.2	9.3

Die Zahl der Ortsfremden ist alljährlich gross in Gruppe 6.

Die in hygienischer Beziehung wichtigeren Todesursachen sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt.

Die wichtigeren Todesursachen finden nach-

Todesursache	Zahl der Fälle in Würz-											
	männlich				weiblich				zusammen			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
1. Lebensschwäche . .	60	48	48	42	28	25	23	38	88	73	71	80
2. Durchfall d. Kinder	33	91	56	98	31	84	37	98	64	175	93	196
3. Abzehrung	17	11	14	20	12	8	15	14	29	19	29	34
Summa	110	150	118	166	71	117	75	150	181	267	193	310
4. Typhus	8	5	4	7	10	6	3	3	18	11	7	10
5. Kindbettfieber . .	—	—	—	—	4	1	4	1	4	1	4	1
6. Blattern	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7. Scharlach	1	1	1	1	1	1	1	—	2	2	2	1
8. Masern	2	5	11	—	1	1	12	—	3	6	23	—
9. Keuchhusten . . .	13	2	—	1	13	—	—	4	26	2	—	5
10. Croup u. Diphtherie	24	3	10	2	18	4	8	1	24	7	18	3
Summa	48	16	26	11	47	13	28	9	95	29	54	20
11. Pneumonie, Pleuritis, Bronchitis	126	141	152	124	116	124	143	129	242	265	295	253
12. Gastritis, Peritonitis, Enteritis (incl. Durch- fall der Kinder) . .	46	95	76	49	45	106	53	46	91	201	129	95
13. Tuberculose der Lungen	123	141	112	114	134	105	109	122	257	246	221	236
14. Tuberculose aller Organe	166	188	149	151	177	139	148	156	342	327	297	307
15. chron. Herzkrankheit	26	45	36	33	39	45	58	58	65	90	94	81
16. Magenkrebs . . .	19	47	11	23	14	19	14	14	33	36	25	37
17. Gehirnschlag . . .	26	26	46	44	23	21	41	27	49	47	87	71
18. Altersschwäche . .	22	24	32	24	33	47	36	44	55	71	68	68

stehend eine besondere Zusammenstellung.

b u r g				auf 10 000 Lebende treffen in Würzburg										auf 100 in Würzburg Gestorbene			
				mit Ortsfremde				ohne Ortsfremde				Durchschnitt in Ortsfremd. 1881 bis 1890	1894	1895	1896	1897	
1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897						1894
—	—	—	—	13.5	10.7	10.2	11.2	13.5	10.7	10.2	11.2	—	5.8	4.7	4.5	5.0	
1	—	—	—	9.8	25.4	13.4	27.5	9.6	25.4	13.4	27.5	—	4.2	11.2	5.9	12.2	
2	1	—	—	4.4	2.8	4.2	4.8	4.1	2.8	4.2	4.8	—	1.9	1.2	1.9	2.1	
3	1	—	—	28.7	29.2	27.8	43.5	27.2	39.0	27.8	43.5	—	11.9	17.1	12.4	19.3	
5	—	—	1	2.8	1.6	1.0	1.4	2.0	1.6	1.0	1.3	1.8	1.2	0.6	0.4	0.6	
—	—	—	—	0.6	0.16	0.57	0.14	0.6	0.16	0.57	0.14	0.5	0.26	0.06	0.2	0.06	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1	—	—	—	0.3	0.29	0.29	0.14	0.15	0.29	0.29	0.14	1.9	0.13	0.13	0.12	0.06	
—	—	1	—	0.5	0.87	3.3	—	0.5	0.87	3.16	—	4.7	0.2	0.4	1.4	—	
—	—	—	—	3.9	0.29	—	0.7	3.9	0.29	—	0.7	3.7	1.7	0.13	—	0.31	
11	1	3	—	6.4	1.03	2.6	0.4	4.7	0.9	2.1	0.4	5.9	2.8	0.5	1.1	0.19	
17	1	4	1	14.5	4.2	7.8	2.8	11.9	11.1	7.2	2.7	—	6.3	1.8	3.5	1.2	
10	9	13	10	37.1	38.9	42.4	35.6	35.6	37.6	40.5	34.1	29.3	16.0	17.6	18.9	15.8	
2	7	5	14	13.9	28.5	18.5	13.3	13.6	27.5	17.8	11.4	—	6.0	12.7	8.3	5.9	
19	22	24	21	39.4	36.2	31.8	33.2	36.4	36.8	28.4	30.2	48.3	16.9	15.6	14.2	14.7	
33	38	33	34	52.2	47.6	42.6	43.2	47.5	42.0	38.0	38.4	—	22.6	20.9	19.0	19.2	
8	8	7	7	9.9	13.1	13.5	11.4	8.7	11.9	12.5	10.4	12.0	4.3	2.3	6.0	5.3	
6	12	8	9	5.1	5.3	3.6	5.2	4.1	3.5	2.4	2.9	—	2.2	2.3	1.6	2.3	
—	3	2	5	7.5	6.8	12.5	10.0	7.5	6.4	12.2	9.2	11.8	3.2	3.0	5.5	4.4	
—	1	1	1	8.4	10.4	9.8	9.5	8.4	10.2	9.6	9.4	16.7	3.6	4.5	4.3	4.2	

Die Zahl der an Durchfall gestorbenen Kinder ist 1895 und 1897 eine sehr hohe.

Die Typhussterblichkeit war 1894 noch 2.8 ‰ , hat sich in den 3 folgenden Jahren vermindert, 1881/90 betrug sie 1.8 ‰ .

Kindbettfieber, 1881/90 0.5 ‰ , weist für 1897 mit 0.14 eine recht geringe Ziffer auf.

Auch die Ziffer für Scharlach war in den Berichtsjahren gering, während sie 1881/90 noch 1.9 betrug.

Die Ziffern für Masern, 1881/90 4.7 ‰ betragend, waren 1896 3.3 , 1894 und 1895 niedrig und 1897 Null.

Der Keuchhusten erforderte in den letzten 3 Jahren geringe Opfer, während die Ziffer für 1881/90 3.7 ‰ betrug.

Croup und Diphtherie zeigen seit 1895 günstige Ziffern, namentlich das Jahr 1897 zeigt eine sehr erfreuliche Minderung auf 0.4 ‰ , das Jahrzehnt 1881/90 wies noch eine Mortalität von 5.9 ‰ auf.

Die Zahl der an akuten Krankheiten der Athmungsorgane Verstorbenen zeigt von 1896 auf 1897 eine Minderung von 42.4 auf 35.6 (ohne Ortsfremde auf 34.1 ‰); immerhin ist auch diese Ziffer noch höher als das 10jährige Mittel 29.3 ‰ .

Nach der Jahreszeit starben:

	1894	1895	1896	1897
die meisten	im April	März	März	Januar
die wenigsten	im Juni	August	Juli u. Septbr.	Oktober

Nach dem Lebensalter:

die meisten	im 1. Lebensjahre,			
die wenigsten	1894	1895	1896	1897
	im Alter von 6—10	11—20	6—10	6—10 u. 11—20 J.

Die Zahl der an Lungentuberkulose Verstorbenen, im 10jährigen Mittel 1881/90 noch 48.9 ‰ betragend, sank 1896 auf 31.8 und betrug 1897 33.2 ‰ , ohne die Ortsfremden würde sie in den beiden letzten Jahren 28.4 und 30.2 ‰ betragen.

Nach der Jahreszeit starben:

	1894	1895	1896	1897
die meisten	im März	März	April	März
die wenigsten	im November	November	September	Dezember

Nach dem Lebensalter starben:

	1894	1895	1896	1897
die meisten im Alter von	21—30	21—30	21—30	31—40 J.,
die wenigsten nach dem	81. Jahre.			

Tödliche Verunglückungen sind zu verzeichnen:

1894	1895	1896	1897
22	15	18	18

Die Zahl der Selbstmorde war:

1894	1895	1896	1897
10	10	18	13

Ärztliche Behandlung:

In ärztlicher Behandlung starben:

1894	1895	1896	1897
1424	1497	1459	1497

ohne Behandlung verstarben:

1894	1895	1896	1897
5.5 0/0	4.5 0/0	6.5 0/0	7.3 0/0

Rechnet man Selbstmorde, Unglücksfälle, Todesfälle in den ersten Lebenstagen und einige plötzliche Todesfälle ab, bei denen ärztliche Behandlung nicht wohl Platz greifen konnte, so vermindern sich die Ziffern auf

1894	1885	1896	1897
1.2 0/0	1.7 0/0	1.72 0/0	3.3 0/0

Es ist dies ein Beweis, dass ärztliche Hilfe in Würzburg leicht zu erhalten ist, namentlich durch die Universitätspoliklinik, und dass solche auch meistens nachgesucht wird.

4. Sterblichkeit nach Jahreszeit.

Die Sterblichkeit jeden Monats auf 1 Jahr und 1000 Einwohner berechnet, sowie in % der Gesamtsterblichkeit für 1894 mit 1897 ist aus folgender Tabelle ersichtlich; die Ortsfremden sind inbegriffen.

Monat	Zahl der Sterbefälle												Durchschnitt 1858/96
	1894		1895		1896		1897		in % der Gesamtsterblichkeit				
	im Ganzen	im Ganzen	im Ganzen	im Ganzen	im Ganzen	im Ganzen	1894	1895	1896	1897	1894	1895	
	auf 1 Jahr und 1000 Einwohner berechnet												
Januar	141	124	123	121	25.9	21.9	21.2	20.4	9.3	7.9	7.9	7.5	8.4
Februar	132	114	131	141	24.3	20.1	22.6	23.8	8.7	7.3	8.4	8.8	7.9
März	153	198	151	132	28.1	34.9	26.0	25.1	10.1	12.7	9.7	8.2	9.2
April	142	108	156	147	25.1	19.1	26.9	24.8	9.4	6.9	10.0	9.1	9.5
Mai	120	121	115	110	22.0	21.4	19.8	18.6	7.9	7.7	7.4	6.8	9.6
Juni	137	134	147	140	25.2	23.6	25.4	23.6	9.0	8.6	9.4	8.7	8.4
Juli	144	153	138	153	26.4	27.0	23.8	25.8	9.5	9.8	8.7	9.5	8.5
August	113	145	142	181	20.8	25.6	24.5	30.6	7.4	9.3	9.1	11.2	8.0
September	101	125	109	141	18.6	22.1	18.8	23.8	6.7	8.0	7.0	8.8	6.9
Oktober	115	129	97	116	21.1	22.9	16.7	19.6	7.6	8.2	6.7	7.2	6.5
November	95	106	147	116	17.5	18.7	24.7	19.6	6.3	6.8	9.2	7.2	6.6
Dezember	124	110	109	116	22.8	19.4	18.8	19.5	8.2	7.0	7.0	7.2	8.4

Lungentuberkulose und akute Erkrankungen der Athmungsorgane geben gewöhnlich den Ausschlag zur Entstehung der Maxima, ausnahmsweise auch einmal der Brechdurchfall (August 1897).

Während das Maximum im Durchschnitt der Jahre 1858/96 auf Mai traf, fiel es

	1894	1895	1896	1897
	auf März	März	April	August
	mit 153	198	156	181 Sterbefällen
darunter				
an Lungentuberkulose	27	37	34	24
„ akuten Erkrank. der Athmungsorgane	27	67	28	16
„ Brechdurchfall	4	3	2	56
„ Infektionskrankheiten	15	14	2	4

Das Minimum traf 1858/96 auf November;

	1894	1895	1896	1897
	auf Nov.	Nov.	Okt.	Mai
	mit 95	106	97	110
darunter				
an Lungentuberkulose	12	11	13	22
„ akuten Erkrank. der Athmungsorgane	12	19	13	25
„ Brechdurchfall	2	9	5	2
„ Infektionskrankheiten	4	1	4	1

Die Infektionskrankheiten allein, abgesehen von Brechdurchfall, haben auf das Entstehen der Maxima nur untergeordneten Einfluss.

5. Sterblichkeit nach der Oertlichkeit und Höhe des erreichten Durchschnittsalters.

Siehe Tabelle Ia.

		1894	1895	1896	1897
D <i>Säuglingssterblichkeit</i> auf 100 in derselben Oertlichkeit Lebendgeborene:					
war					
am grössten	mit	28.4	51.5	33.2	33.6
	in der unt. Abth. IV. D.	ob. Abth. V. D.	unt. Abth. V. D.	unt. Abth. V. D.	unt. Abth. III. D.
am geringsten	mit	2.7	11.6	11.1	7.5
	ob. Abth. V. D.	äuss. Abth. IV. D.	ob. Abth. V. D.	ob. Abth. V. D.	ob. Abth. III. D.
Die Sterblichkeit an <i>Infektionskrankheiten</i> auf 1000 Einwohner					
war am grössten	mit je	2.7	5.9	4.5	je 3.9
	unt. Abth. II. D. und unt. Abth. V. D.	äuss. Abth. I. D.	unt. Abth. V. D.	unt. Abth. V. D.	äuss. Abth. I. D.
am geringsten	mit	0.8	1.0	0.9	0.8
	ob. Abth. V. D.	ob. Abth. III. D.	ob. Abth. V. D.	ob. Abth. V. D.	ob. Abth. IV. D.
Die Sterblichkeit an <i>akuten Erkrankungen der Athmungsorgane</i> auf 1000 Einwohner					
war am grössten	mit	4.8	6.5	5.3	6.8
	ob. Abth. V. D.	ob. Abth. V. D.	unt. Abth. IV. D.	unt. Abth. V. D.	unt. Abth. V. D.
am geringsten	mit je	2.2	1.5	1.9	1.0
	in d. ob. u. unt. Abth. I. D.	ob. Abth. III. D.	ob. Abth. V. D.	ob. Abth. V. D.	ob. Abth. III. D.
Die Sterblichkeit an <i>Lungentuberculose</i> auf 1000 Einwohner					
war am grössten	mit	5.5	5.6	4.2	je 4.4
	ob. Abth. III. D.	ob. Abth. V. D.	unt. Abth. V. D.	unt. Abth. V. D.	ob. Abth. III. und unt. Abth. IV. D.
am geringsten	mit	1.3	0.8	0.9	1.1
	ob. Abth. I. D.	ob. Abth. II. D.	ob. Abth. V. D.	äuss. Abth. V. D.	äuss. Abth. V. D.

Die *Gesamtsterblichkeit* auf 1000 Einwohner

	1894	1895	1896	1897
war am grössten	mit 29.6 unt. Abth. I. D.	27.0 ob. Abth. V. D.	23.7 unt. Abth. V. D.	24.4 unt. Abth. V. D.
am geringsten	mit 11.3 ob. Abth. V. D.	13.0 äuss. Abth. IV. D.	12.2 unt. Abth. I. D.	11.5 ob. Abth. IV. D.

Die *Höhe des erreichten Lebensalters* war für die *unter 15 Jahren*

am grössten	mit 4 Jahren unt. Abth. des I. Distr.	2₁ Jahren IV. aussen	je 2₁ in der oberen und unt. Abth. des I. D.	3₃ in der unteren Abth. des I. Distr.
am geringsten	mit 0₅ V. aussen	0₃ V. aussen	0₇ IV. oben	je 0₉ I. aussen IV. " " V. " "

für die *über 15 Jahren*

am grössten	mit 60₅ Jahren III. oben	60₃ III. unten	65₀ III. oben	60₆ V. oben
am geringsten	43₄ I. unten	39₂ I. aussen	48₀ I, unten	41₁ IV. oben
am grössten	mit 48₀ IV. oben	38₂ II. oben	56₅ IV. aussen	45₈ III, oben
am geringsten	mit 16₀ IV. unten	13₇ V. oben	20₁ I. aussen	18₉ I. aussen

Die oberen Abtheilungen sind fast durchweg günstiger gestellt als die unteren.

Allgemeine Schlussfolgerungen.

Die Sterblichkeit im Allgemeinen ist in Abnahme begriffen:

In der Gesamtbevölkerung 1891/95 **23.9**, 1894 **23.3**, 1895 **23.0**, 1896 **22.4**, nur 1897 zeigt eine kleine Mehrung auf **22.7** auf 1000 Einwohner;

in der Stadtbevölkerung 1891/95 **21.9**, 1894 **22.4**, 1895 **20.5**, 1896 **20.1**; 1897 zeigt auch hier eine Mehrung auf **20.6**.

Die Mehrung im Jahre 1897 fällt lediglich dem Brechdurchfalle zur Last.

Frankfurt a/M. hat pro 1897 eine Sterbeziffer von **16.7** ^{0/100}, Berlin **17.9** ^{0/100}, Karlsruhe **18.3** ^{0/100}.

Die Würzburger Ziffer ist noch immer zu hoch und liegt darin eine Mahnung, an der Verbesserung der sanitären Verhältnisse unablässig zu arbeiten.

Die Kindersterblichkeit zeigt im Allgemeinen einen Rückgang.

1871/75 starben **25.7** % der Lebendgeborenen, 1891/95 **18.8**, 1893 starben **18.6**, 1894 **17.4**; unter Einfluss des Brechdurchfalls stiegen die Ziffern 1895 auf **19.1**, 1897 auf **19.7** %.

Eine Verbesserung und Erweiterung der Wasserversorgung, die bereits im Werke ist, wird nach dieser Richtung voraussichtlich günstig einwirken.

Was die Typhussterblichkeit anlangt, so war dieselbe schon einmal im Jahre 1891 auf **0.49** auf 10000 Einwohner gesunken, stieg dann 1892 auf **2.07**, 1893 auf **2.6**, 1894 auf **2.8**, um von da ab auf **1.6**, **1.0** und **1.4** zu fallen.

Die Würzburger Ziffer ist noch immer viel zu hoch, sie beweist, dass bezüglich der Kanalisation, der Abort-

verhältnisse, der Wohnungsverhältnisse noch Vieles zu wünschen ist.

1897 zählt Frankfurt a/M. nur 0,5, München 0,5, Stuttgart 0,1 ‰

Günstig waren die Verhältnisse bezüglich des Kindbettfiebers, des Scharlachs, der Masern, des Keuchhustens und in den letzten 3 Jahren bezüglich der Diphtherie.

Dagegen ist die Sterblichkeit der an Erkrankungen der Athmungsorgane einschliesslich der an Lungentuberkulose Verstorbenen noch immer eine sehr hohe.

1894 starben 76,5, 1895 75,1, 1896 74,2, 1897 68,8 von 10000 Einwohnern, oder von 100 Gestorbenen starben 32,9, 33,2, 33,1, 30,5 an Krankheiten der Athmungsorgane, also fast der dritte Theil der Verstorbenen.

In Frankfurt a/M. starben an Lungenschwindsucht und akuten Erkrankungen der Athmungsorgane im Jahre 1897 50,9, in Dresden 41,6, in Karlsruhe 39,4, in München 54,6, in Berlin 40,5 ‰

Nach dieser Richtung lässt sich hauptsächlich durch Erweiterung enger Strassen, durch Verbesserung der Wohnungsverhältnisse, sodann aber auch durch eine bessere und häufigere Reinigung der Strassen eine Besserung erzielen.



Morbidität.

a) Infectionskrankheiten.

Wie früher erstatteten auch in den Berichtsjahren auf Anregung des ärztlichen Bezirksvereins die praktischen Aerzte der Stadt wöchentliche Meldungen über die beobachteten Infectionskrankheiten und zwar wurden von mehr als 30 Aerzten derartige Erkrankungen gemeldet:

1894	1895	1896	1897
2774	1554	2427	1803

Dem Vereine sowie den einzelnen Aerzten sei für die gütige Bemühung verbindlichster Dank erstattet.

1. Brechdurchfall:

Erkrankungen	1894	188	1895	477	1896	257	1897	597
Sterbefälle	"	47	"	157	"	98	"	162

Die Zahl der Erkrankungen blieb 1894 in mässigen Grenzen, die höchste Zahl der Erkrankungen in einem Monat war 37 (August), die höchste Ziffer der Sterbefälle in einem Monat war 9 (im Juni).

Ganz anders war dies im Jahre 1895: die Erkrankungen stiegen im Juli auf 123 mit 38 Todesfällen, im August auf 128 Erkrankungen mit 37 Sterbefällen.

1896 war das Maximum der Erkrankungen 69 (im Juli), die höchste Sterblichkeit im August 22.

Im Februar 1897 kamen 64 Erkrankungen zur Meldung und 10 Sterbefälle. Von den Erkrankten standen 25 im 1. Lebensjahre, 13 waren 2—5 Jahre alt, 3: 6—15, 10: 16—40 und 13 über 40 Jahre alt. Von den Gestorbenen gehörten 8 dem 1 und 2 dem zweiten Lebensjahre an. Diese Ziffern erschienen für die Jahreszeit aussergewöhnlich hoch gegenüber dem 9jährigen Mittel für diesen Monat in der Höhe von 7 Erkrankungen und 1,7 Sterbefällen. Am 6. Februar war mit 4,54 m Krakenpegelstand Hochwasser eingetreten, welches das Gelände über der neuen Wasserversorgungsanlage an der Mergentheimerstrasse, welche seit November 1894 im Betriebe steht, überfluthete.

Am 1. Februar (das Wasser aus dem Sammelkanale wurde bis jetzt 1 mal im Monate chemisch untersucht durch die kgl. Untersuchungsanstalt dahier) betrug die Menge der organischen Substanz in 100000 Theilen 0,30 (Kal. permangan), die Härte 22,79 deutsche Härtegrade. Am 4. März war die organische Substanz auf 0,56 gestiegen, die Härte auf 16,94 Grad gesunken. Dies deutete auf eine erhebliche Beimischung von Mainwasser. In cc Wasser fanden sich zeitweise 20000 und mehr Bakterien. Von den 64 Erkrankten waren 23 an die neue Leitung angeschlossen, von den Gestorbenen 6. Von den gestorbenen Kindern wurde keines an der Mutterbrust genährt. Nun sind etwa 21098 Personen an die neue und 47616 (nach dem Ergebnisse der Volkszählung vom 1. Dezember 1895) an die alte Leitung angeschlossen. Bringt man die im Gebiete der neuen und alten Leitung Erkrankten und Gestorbenen ins Verhältniss zu den Ziffern der an jede Leitung Angeschlossenen, so würden sich für die an die alte Leitung Angeschlossenen 52 Erkrankungen und 13,5 Sterbefälle gegenüber den wirklich gemeldeten 41 Erkrankungen und 4 Sterbefällen ergeben. Und umgekehrt legt man die für die alte Leitung gefundenen Ziffern zu Grunde, so kämen auf die neue Leitung entsprechend: 18,1 Erkrankungen und 0,88 Sterbefälle, während in Wirklichkeit 23 Erkrankungen und 6 Sterbefälle constatirt sind. Es ergibt sich somit eine erhebliche Differenz zu Ungunsten der neuen Leitung. Wenn aber auch im Gebiete der alten Leitungen mehr Erkrankungen und Sterbefälle als gewöhnlich vorkamen, so kann dies nicht wundern, wenn man erfährt, dass damals das alte Wasser für sein Versorgungsgebiet nicht ausreichte und dass daher dem alten Wasser neues Wasser in einer Menge von

wenigstens 10 % beigemischt wurde. Bei dem hohen Grade der Verunreinigung konnte auch dieser Grad der Beimengung bereits ausreichen, um die behauptete ungünstige Einwirkung hervorzurufen*).

Auf Grund dieser Constatirungen legte ich im März dem Magistrate nahe, die Wiederkehr eines solchen Einflusses des Hochwassers **mit allen Mitteln** hintanzuhalten.

Gleichzeitig sprach ich auch schon damals die Vermuthung aus, es möge die neue Wasserversorgung an der ungewöhnlichen Höhe der Erkrankungs- und Sterbeziffern an Brechdurchfall in den Sommermonaten 1895 nicht unbetheiligt sein und zwar auf Grund der Ergebnisse der chemischen Untersuchungen, welche bei hohem Gehalt an organischer Substanz und Spuren von salpetriger Säure eine erhebliche Beimischung von Mainwasser bis zu 40 % ergaben und Zweifel an völlig genügender Filtration erregen konnten.

Meine damalige Vermuthung sollte im Laufe des Jahres 1897 eine Bestätigung erhalten.

Im Juni stiegen die Erkrankungen auf 56, im Juli auf 138, im August auf 185, um im September auf 69 zu sinken; die Sterbefälle: im Juni auf 18, im Juli auf 32, im August auf 56, um im September auf 16 zu sinken.

Auch in diesen Monaten zeigte sich die organische Substanz vermehrt, am 6. VII. bis auf 0.67 in 100000 Theilen und am 31. VII. wurden Spuren von Ammoniak nachgewiesen. Die bakteriologische Untersuchung des Leitungswassers im Sammelkanal (durch Herrn Professor *Lehmann*) ergab keine erhebliche Vermehrung der Bakterien. Eine Vermehrung findet aber vermuthlich bei höherer Temperatur und längerem Aufenthalte des Wassers in dem neuen Hochreservoir statt. Die Art der Anlage des neuen Hochreservoirs scheint der Vermehrung von Bakterien günstig. Das Reservoir befindet sich nämlich nicht zwischen Ursprung des Wassers und Versorgungszone, so dass

*) Es zeigten sich somit in Würzburg ähnliche Verhältnisse wie seiner Zeit in Dresden. siehe Verunreinigung des Leitungswassers durch Hochfluth der Elbe: Vorträge von *Meinert*, *Schill* und *Renk*, Jahresbericht der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, Dresden 1895/96.

alles Wasser das Reservoir passiren, ein ständiger stärkerer Wechsel des Reservoirinhaltes stattfinden müsste. Es befindet sich vielmehr am Ende des Stranges und dient hauptsächlich zur Druckregulirung und zur Wasseransammlung während der Nacht. Gerade in den Sommermonaten zur Zeit der höchsten Temperatur und des grössten Wasserbedarfs, verweilt das Wasser am **längsten** im Reservoir. Angenommen es beträgt der Bedarf innerhalb der Zone des neuen Wassers (Hochdruckzone) im Durchschnitt pro Tag 30 Sekundenliter = 2592 cbm, so wird diese Menge von der Pumpe an der Mergentheimer Strasse, welche 80"liter = 6912 cbm täglich oder in einer Stunde 288 cbm zu leisten vermag: $(2592 : 288 = 9)$ in 9 Stunden gefördert und in den übrigen 15 Stunden des Tages erfolgt die Speisung **nur** aus dem Hochbehälter. $2592 : 24 = 108$ cbm Bedarf in einer Stunde, sonach in 15 Stunden 1620 cbm.

Der Hochbehälter fasst	4000 cbm	
abgerechnet	1620 "	(15 stündiger Bedarf)
so verbleiben	2380	cbm im Hochbehälter.

Steigt der Tagesbedarf dagegen auf 67"liter, wie es im Juli 1897 thatsächlich der Fall war = 5788.4 cbm, so wird diese Leistung in 20 Stunden bewältigt und nur Wasser für die 4 übrigen Tagesstunden dem Reservoir entnommen.

$$4 \times 241 = 964 \qquad 4000$$

$$\qquad \qquad \qquad - \quad 964 \text{ cbm}$$

3036 cbm verbleiben im Reservoir, während im 1. Falle **2380** cbm verbleiben, verbleiben jetzt **3036**, dementsprechend ist der Wechsel des Wassers ein weit geringerer.

Also je mehr Tagesbedarf um so weniger Wechsel des Wassers im neuen Hochbehälter. Dies gilt, solange kein Ueberschusswasser gepumpt wird.

Während das vom alten Wasser versorgte Reservoir nach jahrelanger Benutzung nach dem Ablassen keinen Rückstand zeigte, muss das vom neuen Wasser versorgte $4 \times$ im Jahre gesäubert werden.

Wenn man die Zahl der an Brechdurchfall in den Sommermonaten Juni, Juli und August Verstorbenen ausscheidet, je

nachdem sie der Zone des alten oder des neuen Wassers angehören, so ergibt sich

	Juni	Juli	August	Juni mit August
gestorben	18	32	57	107
an die neue Leitung waren angeschlossen	8	11	23	42
an die alte Leitung waren angeschlossen	10	21	34	65
Bei ähnlicher Berechnung wie oben für den Monat Februar (Zahl der an die neue Leitung angeschlossenen 21098, der an die alte Angeschlossenen 47 616 Einwohner), würde sich für die an die neue Leitung Angeschlossenen ergeben	4.4	9.3	15.1	28.7
umgekehrt, legt man die Sterbeziffern der an die neue Leitung Angeschlossenen zu Grunde, so würde sich für die an die alte Leitung Angeschlossenen ergeben . .	18	25	52	95

Also sprechen in beiden Fällen die Ziffern zu Ungunsten der neuen Leitung.

Aber auch im Bereiche der alten Leitung kamen mehr Erkrankungen und Sterbefälle in Folge von Brechdurchfall vor als sonst. Hierüber wird man sich nicht wundern, wenn man erfährt, dass zeitweise das alte Wasser für sein Versorgungsgebiet nicht ausreichte. In diesem Falle wurde nach Füllung des neuen Reservoirs am letzten Hieb noch weiter gepumpt und das Ueberlaufwasser dem unteren (alten) Reservoir zugeführt. Die zugeführte Menge betrug an manchen Tagen bis zu 1382 cbm (vom städtischen Wasserwerke zugegeben), nach meiner Berechnung bis zu 1974 cbm.

Die neue Wasserversorgungsanlage gegen von oben eindringendes Hochwasser zu schützen, wäre ausführbar,

gegen seitliches Eindringen könnte sie aber nur durch einen cementirten, wasserdichten Damm geschützt werden. Dann aber würde sich die Menge des zu gewinnenden Wassers voraussichtlich etwa auf die Hälfte vermindern. In Folge dieser Erwägungen erschien es für die Stadt vortheilhafter, eine neue Wasserversorgung (die Zeller Quellen) ins Auge zu fassen.

Die Annahme einer nachtheiligen Einwirkung des neuen Wassers in Bezug auf Zunahme der Erkrankungen und Sterbefälle an Brechdurchfall in den Sommermonaten ist bisher durch bakteriologischen Befund nicht bestätigt worden.

Durch Aufzeichnungen (vom 1. Januar 1895 beginnend) der täglichen Niederschlagsmengen, des täglichen Standes des Mainpegels, dann der monatlichen Ergebnisse der chemischen Untersuchungen (insbesondere der Mengen der organischen Substanz und des Härtegrades des Wassers im Sammelkanal) sowie der durchschnittlich im Monat geförderten Wassermengen, ergibt sich, dass je mehr der Mainpegel steigt, um so mehr Mainwasser dem Grundwasser beitrifft. Das Wasser wird weicher und reicher an organischer Substanz; ebenso steigt die Menge des zutretenden Mainwassers in den Sommermonaten, wenn der Wasserbedarf und die Fördermenge steigt, während die Menge des Grundwassers gleichbleibt oder selbst abnimmt, wie sich dann gleichfalls wieder aus dem Weicherwerden des Leitungswassers unter gleichzeitiger Zunahme der organischen Substanz ergibt.

Auf Grund der Statistik und der Ergebnisse der chemischen Untersuchungen komme ich zu der Ueberzeugung, dass die von mir angenommene nachtheilige Einwirkung von dem Zusammen treffen mehrerer einzelner Faktoren abhängt: von der Höhe der Temperatur der Luft, von dem Grade der Verunreinigung des Leitungswassers, von dem längeren oder kürzeren Aufenthalte des Wassers im Reservoir und der hiedurch gegebenen Möglichkeit der (allerdings noch zu constatirenden) Bakterienvermehrung.

Es betrug z. B.

im Juli 1896 im Juli 1897

die Zahl der Erkrankungen in Folge		
Brechdurchfalls	96	138
die Zahl der Todesfälle in Folge Brech-		
durchfalls	19	32

Es betrug z. B.

	im Juli 1896	im Juli 1897
die Temperatur der Luft in ° C	17.84	19.78
der Gehalt des Leitungswassers an organischer Substanz in 100 000 Theilen	0.58	0.67
der durchschnittliche Tagesbedarf in Sekundenlitern	62	68

1897: Höhere Temperatur der Luft, höherer Gehalt des Leitungswassers an organischer Substanz, längerer Aufenthalt des Wassers im Hochreservoir: „erhöhte Zahl der Erkrankungen und Sterbefälle an Brechdurchfall“.

Eine Stütze erhielt meine Annahme durch die Ergebnisse der Erhebungen, die bezüglich der Erkrankungen an Darmkatarrh innerhalb der hiesigen Garnison angestellt wurden. (Die Kasernen sind bis auf Train- und Gardisten-Kaserne an die neue Leitung angeschlossen.)

Es wurden Erkrankungen gemeldet:

Monat	1883—1893	1894—1897
	532 oder 48.36 im 11jähr. Mittel	427 oder 107.25 im 4jähr. Mittel
nach Monaten		
Januar	58 = 5.3	28 = 7.0
Februar	43 = 3.9	37 = 9.2
März	47 = 4.3	42 = 10.5
April	39 = 3.5	39 = 9.7
Mai	57 = 5.2	36 = 9.0
Juni	40 = 3.6	45 = 11.2
Juli	48 = 4.5	41 = 10.2
August	46 = 4.2	37 = 9.2
September	45 = 4.1	35 = 8.7
Oktober	33 = 3.0	24 = 6.0
November	38 = 3.5	34 = 8.5
Dezember	39 = 3.5	29 = 7.5

	im 11 jähr. Mittel	im 4jähr. Mittel
durchschnittl. Kopfstärke	2772. ⁶⁴	3389. ⁰
„ innere Erkrankungen	1112. ⁹	1362. ⁷⁵
„ „ in ‰ der Kopfstärke	401. ⁴	402. ¹
„ Erkrankungen an Darmkatarrh in ‰ der Kopfstärke	17. ⁴⁴	31. ⁵
„ Erkrankungen in ‰ der inneren Erkrankungen	43. ⁴⁶	78. ³³

Es zeigt sich seit 1894 eine Zunahme der Darmkrankheiten in der Zeit des Hochwassers und in den Sommermonaten; es zeigt sich eine Zunahme der Darmkrankheiten an sich und im Verhältniss zu den inneren Erkrankungen.

2. Diphtherie und Croup. Die Erkrankungsziffer, welche 1893 noch 384 betragen hatte, ging 1894 auf 201, 1895 auf 202, 1896 auf 229 und 1897 auf 198 zurück. Das weibliche Geschlecht war in allen 4 Jahren stärker betheilt als das männliche.

Die höchsten Ziffern trafen

1894 1895 1896 1897

auf Januar auf November auf März auf März

die geringsten auf Juli auf März auf August auf Juli.

Das Alter von 2—5 Jahren war in allen 4 Jahren am stärksten betheilt, dann folgt bezüglich der Häufigkeit das 6.—10. und hierauf das von 11—20 Jahren.

Die Sterblichkeit war 24, 7, 18 und 3.

Nach Oertlichkeit auf 1000 Einwohner berechnet trafen 1894 hohe Ziffern 6.₈ und 8.₄ auf die äussere und obere Abtheilung des IV. Distrikts, in den folgenden 3 Jahren war die höchste Ziffer 5.₆ (1895) in der oberen Abtheilung des V. Distrikts, 5.₄ (1896) in der oberen Abtheilung des II. Distrikts und 4.₅ (1897) in der unteren Abtheilung des V. Distrikts.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen innerer und äusserer Stadt ist nicht zu constatiren.

3. Erysipelas. Die Zahl der Erkrankungen war

1894: 1895: 1896: 1897:

102 81 105 105

das Maximum im Januar im Oktober im April u. Juli im Januar

Das meistbetheiligte Lebensalter in allen 4 Jahren ist das von 21—30 Jahren.

Oertlich sind hohe Ziffern 1896 in der oberen Abtheilung des IV. Distrikts 8.8 ‰ zu verzeichnen.

Die innere Stadt ist verhältnissmässig etwas mehr betroffen als die äussere.

Dem Geschlechte nach waren:

	männlich:	weiblich:
1891	35.5 ‰	63.5 ‰
1892	38.5	61.5
1893	33.0	67.0
1894	21.6	78.4
1895	35.8	64.2
1896	30.5	69.5
1897	25.0	75.0

Die überwiegende Betheiligung des weiblichen Geschlechts wiederholt sich alljährlich.

4. Intermittens spielt keine Rolle von Bedeutung.

5. Kindbettfieber-Erkrankungen sind 1894 5 gemeldet, je 2 im Februar und Oktober, 1 im März. 1895 sind keine gemeldet, 1896 4, je eine im März, April, September, November, 1897 2, je eine im März und April. Die Erkrankungen gehören meist dem Alter von 21—30 Jahren an. Die Sterblichkeit betrug 4, 1, 4, 1.

6. Erkrankungen an Meningitis cerebrospinalis sind 1894 38 angemeldet, 65.8 ‰ männliche, 11 im März, 9 im April, die meisten (12) im Alter von 11—20 Jahren; im Jahre 1895 eine Erkrankung im Mai im Alter von 6—10 Jahren, 1896 5 Erkrankungen, davon 4 im April, alle männlich, je 2, 2—5 und 6—10 Jahre alt. Im Jahre 1897 fehlte diese Form der Erkrankung.

7. Masern kommen alle 3 Jahre in grösserer Häufigkeit zur Beobachtung; 1887: 875, 1890: 1165, 1893: 1132, 1896: 1063 Erkrankungen. In den Zwischenjahren betragen die Ziffern (1894) 155, (1895) 212 und (1897) 74.

Der Jahreszeit waren sie am häufigsten

1894	1895	1896	1897
84 im Mai,	51 im März	235 im Juli	42 im Januar.

Dem Lebensalter nach am häufigsten

1894	1895	1896	1897
77 im Alter v. 6—10 J.	102 v. 2.—5.	626 v. 2.—5.	32 v. 3.—5. J.

Es überwog das männliche Geschlecht 1894 und 1895, 1896 und 1897 das weibliche.

Die Sterblichkeit betrug 1894 3, 1895 6, 1896 23, 1897 Null.

8. Von Ophthalmoblenorrhoe der Neugeborenen finden sich 1895 nur 1, 1896 2 Erkrankungen angemeldet.

9. Erkrankungen an Mumps sind verzeichnet:

1894: 197 1895: 26 1896: 70 1897: 127.

Nach Monaten war das Maximum mit

1894	1895	1896	1897
50 im Mai	je 6 im Jan. u. Febr.	19 im Dezbr.	26 im Jan.

Maximum dem Lebensalter nach:

1894	1895	1896	1897
102 im Alter von 6—10 J.	8 im Alter von 11—20 J.	25 im Alter von 6—10 J.	56 im Alter von 6—10 J.

Das männliche Geschlecht überwog, mit Ausnahme des Jahres 1895.

10. Croupöse Pneumonien sind

1894: 198 1895: 221 1896: 332 1897: 209 gemeldet.

Nach Monaten waren sie am häufigsten

1894	1895	1896	1897
mit 25 im April	mit 29 im März	mit 60 im Febr.	mit 28 im März;
dem Alter nach am häufigsten vom 2.—5. Lebensjahre in allen 4 Berichtsjahren.			

Das männliche Geschlecht war stets überwiegend, nur im Jahre 1895 zeigte sich das weibliche um ein Minimum, 0.4% mehr betheiligt.

11. Von Pyaemie sind nur 2 Erkrankungen (?) gemeldet.

12. Erkrankungen an Gelenkrheumatismus finden sich gemeldet:

1894: 106 1895: 109 1896: 114 1897: 83.

Die meisten nach Monaten:

1894	1895	1896	1897
je 14 im Januar, Febr., Mai u. Nov.	15 im Juni	18 im Januar	16 im April

Die meisten

	1894	1895	1896	1897
im Alter von	31	21	26	19
	31—40 Jahren			41—50 Jahren.

Das männliche Geschlecht ist überwiegend betheiligt, 1896 ausgenommen.

13. Von Ruhr sind nur 2 Erkrankungen, 1 im Jahre 1894 und 1 im Jahre 1896 gemeldet.

14. Scharlach-Erkrankungen sind gemeldet:

1894: 33 1895: 51 1896: 93 1897: 62.

Die meisten nach Monaten:

1894	1895	1896	1897
12 im Mai	8 im Mai	14 im Januar	15 im Januar

Die meisten standen im Alter:

1894	1895	1896	1897
11 von 6—10	18 von 6—10	46 von 2—5	23 von 2—5 J.

Das männliche Geschlecht überwog 1894 und 1895, das weibliche in den folgenden Jahren.

15. An Keuchhusten erkrankt sind gemeldet (alle 2—3 Jahre steigert sich die Ziffer erheblich):

1894: 361 1895: 16 1896: 15 1897: 160.

Am häufigsten nach Monaten:

	1894	1895	1896	1897
	73	5	5	62
im August		im Mai	im Oktober	im Dezember
am häufigsten				
	1894	1895	1896	1897
	219	13	11	103
im Alter von 2—5 Jahren.				

Das männliche Geschlecht überwog 1895 und 1896, 1894 und 1897 das weibliche.

16. Erkrankungen an Typhus abdominalis sind gemeldet:

	1894	1895	1896	1897
	60	24	44	73
am häufigsten nach Monaten:	11	10	10	13
	Mai	Okt.	Okt.	Juli
„ „ im Alter von:	(23)	(9)	(12)	(24)
Jahren:	21—30	11—20	21—30	21—30

Das männliche Geschlecht war 1895 und 1897 höher, 1896 gleich und 1894 minder stark betheilig.

Die Zahl der Erkrankungen im Jahre 1897: 73 war die höchste seit dem Jahre 1888 (83 Erkrankungen). 1895 war die Ziffer auf 24 gesunken, hohe Ziffern hatten auch die Jahre 1893 mit 71 und 1892 mit 69 Erkrankungen. Die Sterbeziffer 10 des Jahres 1897 dagegen wurde in den letzten 12 Jahren 6 mal überschritten.

Das Zusammentreffen der höchsten Erkrankungsziffern mit dem niedrigsten Mainpegelstande konnte schon wiederholt constatirt werden. In den letzten 12 Jahren trifft das Maximum der Summen der monatlichen Erkrankungen mit 93 auf September, das Minimum der Mainpegelstände mit 1,0 m auf den gleichen Monat. Im Jahre 1897 traf der niederste Pegelstand mit 0,80 m auf Juli, der höchste Krankenstand mit 13 auf den gleichen Monat. Der September, der im 12 jährigen Durchschnitte 1,0 m Pegel aufweist, zeigte diesmal einen Stand von 1,63 m. Die Erkrankungsziffer dieses Monats betrug nur 6 gegenüber dem 12 jährigen Mittel in der

Höhe von 7.7 Erkrankungen. — Die im Sommer 1897 von der Kgl. Regierung gestellte Frage, ob für die Häufigkeit der Typhuserkrankungen das neue Leitungswasser verantwortlich zu machen sei, konnte ich auf Grund der Ergebnisse nachstehender Tabelle ebenso sicher verneinen, als ich den nachtheiligen Einfluss auf Erkrankungen an Brechdurchfall bejahen konnte.

Typhuserkrankungen 1897 nach Oertlichkeit:

	Zahl der Bewohner (ohne Militär) für 1. Juli 1897 interpolirt	Erkrankungen an Typhus		Erhebungen 1896			
		ab- solut	auf 1000 Ein- wohner	Zahl der Wohnungen die nur aus einem Zimmer bestehen in %	Zahl der Aborte, welche auf eine Wohnung treffen	Zahl der Bewohner die auf 1 Abtritt treffen	Von den Abtritten sind Wasserklosets in %
I. Distrikt							
oben	7824	7	0.89	3.9	1.072	3.80	85
unten	4827	16	3.3	9.17	0.791	5.25	78
aussen	13494	9	0.67	3.67	1.007	4.36	84
II. Distrikt							
oben	2520	2	0.57	9.78	1.081	3.98	88
unten	5836	6	1.03	9.65	0.837	4.80	78
III. Distrikt							
oben	2040	3	1.47	6.48	1.104	3.80	78
unten	5612	3	0.53	13.21	0.812	5.35	79
IV. Distrikt							
oben	2627	—	0	14.13	0.946	3.91	83
unten	4530	6	1.32	19.51	0.673	5.58	79
aussen	10269	5	0.48	4.52	1.056	3.67	88
V. Distrikt							
oben	1073	1	0.94	14.17	0.727	5.87	56
unten	3080	8	2.60	26.3	0.539	7.06	53
aussen	2701	4	1.44	12.55	0.855	5.24	56

im Durchschnitt

Abtheilungen						
obere	2.6	0.77	9.75	0.986	4.27	80
untere	7.8	1.76	15.53	0.730	5.61	73
äussere	6.0	0.86	6.98	0.973	4.12	72

Die meisten Erkrankungen absolut (39) und im Durchschnitt auf 1000 Einwohner (1.76) treffen auf die unteren Abtheilungen.

Diese sind, nahe am Main gelegen, dicht bevölkert und in ihren sanitären Einrichtungen gegen die übrigen Stadttheile zurückgeblieben; auch gehören deren Bewohner überwiegend dem weniger wohlhabenden Theile der Bevölkerung an.

Strassen in denen mehrere Erkrankungen vorkamen sind: die Juliuspromenade (8), (im Juliusspitale selbst erkrankten 7 Personen, 2 vom Wartepersonale und 5 auf der medicinischen Abtheilung), die Sanderstrasse (4), die Karmelitengasse (3), die Handgasse (3 Erkrankungen in einem Hause) und die Bohnesmühlgasse (2). Fünfmal trafen auf 1 Wohnung 2 Erkrankungen.

17. Varicellen finden sich gemeldet:

1894	1895	1896	1897
84	124	84	107
16	34	36	22

am häufigsten im Dezember im Dezember im Januar im Dezember
 „ „ im Lebensalter von 2–5 Jahren.

1894 und 1895 überwog das männliche, 1896 und 1897 das weibliche Geschlecht.

18. Blattern kamen in den 4 Berichtsjahren nicht zur Meldung.

b) Sonstige in sanitärer Beziehung wichtige Erkrankungen.

1. Erkrankungen an Krätze:

	1894	1895	1896	1897
	644	594	535	334
darunter behandelt:				
im Ehehaltenhause	36	30	13	3
„ Juliusspital	309	260	210	88
in der Poliklinik	298	301	310	241
im Militärlazareth	1	3	2	2
	644	594	535	334

2. Erkrankungen an Syphilis und Gonorrhö:

1894	1895	1896	1897
663	685	721	568

davon wurden behandelt:

	an Gonorrhö				an primärer Syphilis				an secundärer Syphilis				im Ganzen												
	männlich		weiblich		männlich		weiblich		männlich		weiblich		männlich		weiblich		Summa	"	"	"					
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897									
im Militär-lazareth	62	54	51	39	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—					
im Ehehalten-hause	3	3	—	1	12	12	5	5	4	3	—	1	—	2	3	2	3	4	5	6	8				
im Julius-pital	47	51	72	41	93	104	141	69	—	7	1	4	—	2	39	26	43	25	83	67	58	42			
in der Poliklinik	64	60	51	41	8	13	8	5	7	7	—	7	4	3	1	41	25	27	30	69	19	23	29		
Summa	176	168	174	122	113	129	154	79	19	25	7	16	5	8	5	100	86	97	62	156	91	87	79		
Ausserdem wurden von 2 Privatärzten gemeldet:																									
Gonorrhö																									
1894	52								3																
1895	97								28																
1896	120								24																
1897	116								31																
Summa																									
1894																									
1895																									
1896																									
1897																									
Summa																									
1894																									
1895																									
1896																									
1897																									
Summa																									
1894																									
1895																									
1896																									
1897																									
Summa																									
1894																									
1895																									
1896																									
1897																									
Summa																									
1894																									
1895																									
1896																									
1897																									
Summa																									
1894																									
1895																									
1896																									
1897																									
Summa																									

So dass sich im Ganzen folgende Ziffern ergeben:

663 685 721 568

Die Zahl der geschlechtlichen Erkrankungen ist eine verhältnissmässig sehr hohe, wenn auch die Zahl derjenigen, die in den beiden letzten Jahren in der Poliklinik Hilfe gesucht haben, eine Verminderung erfahren hat. Der Grund liegt darin, dass die Zahl der unter Controle stehenden Prostituirten zu der Zahl der wirklich vorhandenen in gar keinem entsprechenden Verhältnisse steht.

3. An Tuberculose der Lungen wurden behandelt:

	1894	1895	1896	1897
im Militärlazareth . .	13	20	15	14
„ Ehehaltenhause . .	23	23	16	16
„ Juliusspital . . .	132	95	95	115
in der Poliklinik . . .	1004	816	996	1192
	<hr/>			
	1172	954	1122	1337

4. An acuten Erkrankungen der Athmungsorgane wurden behandelt:

	1894	1895	1896	1897
im Militärlazareth . .	203	109	117	192
„ Ehehaltenhause . .	5	16	13	12
„ Juliusspital . . .	126	190	287	221
in der Poliklinik . .	1876	2340	2730	2221
	<hr/>			
	2210	2655	3147	2646

Würzburg Stadt. Tabelle Ia. Theil 1.

Nach der Oertlichkeit. Vertheilung der Lebendgeborenen und der Säuglingssterblichkeit.

Distrikte	Einwohner ohne Militär				Geborene								Säuglingssterblichkeit							
					absolut				in ‰ der Einwohner				absolut				auf 100 in ders. Oertlichkeit Lebendgeborene			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
	I. oben . . .	7650	7814	7824	7824	141	147	161	138	18.4	18.8	20.6	17.6	21	23	22	28	14.9	15.6	13.7
unten . . .	4600	4827	4827	4827	88	85	82	73	19.1	17.6	17.0	15.2	22	23	18	24	25.0	27.1	21.9	32.7
aussen . . .	9850	12094	12694	13694	458	461	529	584	41.5	38.0	41.7	42.7	75	128	103	148	16.4	27.8	19.5	25.3
im Ganzen .	22100	24735	25345	26345	687	693	772	795	31.1	28.0	30.5	30.2	118	174	143	200	18.5	25.1	18.5	25.1
II. oben . . .	3760	3620	3520	3520	57	65	47	55	15.2	18.0	13.4	15.6	8	12	9	9	14.0	18.5	19.1	16.4
unten . . .	6250	5836	5836	5836	147	150	147	162	23.6	25.7	25.2	27.7	36	45	35	48	24.5	30.0	23.8	29.6
im Ganzen .	10010	9456	9356	9356	204	215	194	217	20.4	22.7	20.7	23.2	44	57	44	57	21.6	26.5	22.7	26.4
III. oben . . .	2000	2040	2040	2040	37	36	34	40	18.5	17.6	16.7	19.6	8	6	4	3	21.6	16.7	11.8	7.5
unten . . .	5800	5612	5612	5612	155	133	134	119	26.8	23.7	23.9	21.2	44	23	20	40	28.4	17.3	14.9	33.6
im Ganzen .	7800	7652	7652	7652	192	169	168	159	24.6	22.1	22.0	20.8	52	29	24	43	27.1	17.2	14.3	27.1
IV. oben . . .	1900	2627	2627	2627	38	37	32	36	20.0	14.1	12.2	13.7	8	9	9	6	21.0	24.3	28.1	16.8
unten . . .	5300	4750	4530	4530	122	125	129	100	23.0	26.3	28.5	22.1	26	27	38	23	21.3	21.6	29.5	23.0
aussen . . .	8650	9369	9669	10169	166	232	184	232	19.2	24.8	19.0	22.8	34	27	24	38	20.4	11.6	13.1	16.3
im Ganzen .	15850	16746	16826	17326	326	394	345	368	20.6	23.5	20.4	21.3	68	63	71	67	20.8	16.0	20.6	18.2
V. oben . . .	1240	1073	1073	1073	37	33	36	45	29.0	30.7	33.6	42.0	1	17	4	10	2.7	51.5	11.1	22.2
unten . . .	3000	3080	3080	3080	83	89	87	94	27.6	28.9	28.2	30.5	22	17	29	29	26.6	19.1	33.2	30.9
aussen . . .	2300	2625	2681	2751	89	86	85	97	38.1	32.8	31.7	35.2	23	22	20	15	25.8	25.6	23.5	15.5
im Ganzen .	6540	6778	6834	6904	209	208	208	236	32.0	30.7	30.4	34.2	46	56	53	54	22.0	26.9	25.5	22.9
Innere Stadt .	41500	41289	40969	40969	905	900	889	862	21.8	21.7	21.8	21.1	196	152	188	220	21.8	16.0	21.1	25.6
Aeussere Stadt	20800	24088	25044	26614	713	779	798	913	34.2	32.3	31.8	34.2	132	227	147	201	18.5	29.1	18.4	21.9
Ganze Stadt .	62300	65377	66013	67583	1618	1679	1687	1775	26.0	25.6	25.6	26.2	328	379	335	421	20.2	22.6	19.9	23.7

Würzburg Stadt. Tabelle Ia. Theil 2.

Nach der Oertlichkeit.

Vertheilung der Sterblichkeit an acuten Erkrankungen der Athmungsorgane, an Lungentuberculose, an Infectionskrankheiten.

Distrikte	Sterblichkeit an acuten Erkrankungen der Athmungsorgane								Sterblichkeit an Tuberculose der Lungen								Sterblichkeit an Infections-Krankheiten (incl. Brechdurchfall)							
	absolut				auf 1000 Einwohner				absolut				auf 1000 Einwohner				absolut				auf 1000 Einwohner			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
I. oben . .	17	19	18	22	2.2	2.4	2.3	2.8	11	16	17	18	1.4	2.0	2.2	2.3	14	13	9	12	1.8	1.7	1.1	1.5
unten . .	10	13	18	7	2.2	2.7	3.7	1.5	17	15	6	11	3.7	3.1	1.2	2.3	11	13	10	15	2.4	2.7	2.1	2.5
aussen . .	36	41	57	53	3.7	3.4	4.5	3.9	27	30	31	37	2.7	2.5	2.4	2.7	24	71	38	54	2.4	5.9	3.0	3.9
im Ganzen .	63	73	93	82	2.9	2.9	3.7	3.1	55	61	54	66	2.5	2.5	2.1	2.5	49	97	57	81	2.2	3.0	2.2	3.1
II. oben . .	10	14	10	6	2.7	3.9	2.8	2.1	5	3	7	5	1.3	0.8	2.0	1.4	8	5	6	3	2.1	1.4	1.7	0.9
unten . .	24	28	29	21	3.8	4.8	5.0	3.6	22	20	12	23	3.5	3.4	2.1	3.9	17	24	19	20	2.7	4.1	3.2	3.4
im Ganzen .	34	42	39	27	3.4	4.4	4.2	2.8	27	23	19	28	2.7	2.4	2.0	3.0	25	29	25	23	2.5	3.1	2.7	2.5
III. oben . .	5	3	6	2	2.5	1.5	2.9	1.0	11	8	3	9	5.5	3.9	1.5	4.4	3	2	6	2	1.5	1.0	2.9	1.0
unten . .	25	25	20	24	4.3	4.5	3.6	4.3	22	13	19	16	3.8	2.3	3.4	2.8	15	10	8	17	2.6	1.8	1.4	3.0
im Ganzen .	30	28	26	26	3.9	3.7	3.4	3.4	33	21	22	25	4.2	2.7	2.9	3.3	18	12	14	19	2.3	1.6	1.8	2.5
IV. oben . .	8	7	10	3	4.2	2.7	3.8	1.1	8	9	5	6	4.2	3.4	1.9	2.3	2	7	3	2	1.6	2.7	1.1	0.8
unten . .	16	24	24	14	3.0	5.0	5.3	3.1	14	16	18	20	2.6	3.4	4.0	4.4	8	18	16	12	1.5	3.8	3.5	2.7
aussen . .	21	19	28	18	2.4	2.0	2.9	1.8	16	16	22	25	1.9	1.7	2.3	2.5	20	15	11	18	2.3	1.6	1.1	1.8
im Ganzen .	45	50	62	35	2.8	3.0	3.7	2.0	38	41	45	51	2.4	2.5	2.7	3.0	30	40	30	32	1.9	2.4	1.8	1.9
V. oben . .	6	7	2	5	4.8	6.5	1.9	4.7	4	6	1	2	3.2	5.6	0.9	1.9	1	6	1	2	0.8	5.6	0.9	1.9
unten . .	12	10	11	21	4.0	3.2	3.6	6.8	16	11	13	11	5.3	3.6	4.2	3.6	8	11	14	12	2.7	3.6	4.5	3.9
aussen . .	7	9	9	8	3.1	3.4	3.4	2.9	5	5	5	3	2.2	1.9	1.9	1.1	4	9	8	6	1.7	3.4	3.0	2.2
im Ganzen .	25	26	22	34	3.8	3.8	3.2	4.9	25	22	19	16	3.8	3.2	2.8	2.3	13	26	23	20	2.0	3.8	3.4	2.9
Innere Stadt .	133	150	148	125	3.2	3.6	3.6	3.0	130	117	103	121	3.1	2.8	2.5	2.9	91	109	92	97	2.2	2.6	2.2	2.4
Aeussere Stadt	64	69	94	79	3.1	2.9	3.8	3.0	48	51	58	65	2.3	2.1	2.3	2.4	44	95	57	78	2.1	3.9	2.3	2.9
Ganze Stadt .	197	219	242	204	3.2	3.3	3.7	3.0	178	168	161	186	2.9	2.6	2.4	2.8	135	204	149	175	2.2	3.1	2.3	2.6

Würzburg Stadt. Tabelle Ia. Theil 3.

Nach der Oertlichkeit. Vertheilung der Gesamtsterblichkeit und Höhe des Lebensalters.

Distrikte	Gesamtsterblichkeit								Höhe des erreichten Lebensalters											
	absolut				auf 1000 Einwohner				unter 15 Jahren				über 15 Jahren				überhaupt			
	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897	1894	1895	1896	1897
I. oben . .	107	103	123	121	14.0	13.2	15.7	15.8	1.3	1.4	2.1	2.6	58.0	59.6	57.8	56.6	42.5	32.4	42.0	37.9
unten . .	77	80	59	67	29.6	16.6	12.2	12.3	4.0	1.2	2.1	3.3	43.4	54.5	48.5	57.9	32.7	33.2	25.6	30.0
aussen . .	192	251	237	293	19.5	20.8	18.7	21.4	1.6	0.6	0.9	0.9	46.1	39.2	52.4	52.7	22.3	14.8	20.1	18.9
im Ganzen .	376	434	419	481	17.0	17.5	16.5	18.4	2.0	1.0	1.3	1.5	52.1	49.6	54.2	55.1	29.7	31.7	27.4	25.5
II. oben . .	56	49	61	36	14.9	13.5	17.3	10.2	2.0	0.9	1.5	1.4	54.3	59.7	57.5	52.5	39.5	38.2	42.0	34.1
unten . .	127	134	109	123	20.3	23.0	18.7	21.1	1.7	0.8	1.0	1.2	55.6	45.4	52.8	47.7	31.7	25.3	29.6	22.4
im Ganzen .	183	183	170	159	18.3	19.4	18.2	17.0	1.8	0.8	1.1	1.2	55.1	49.9	54.8	49.1	34.0	28.3	34.0	25.4
III. oben . .	35	28	30	32	17.5	13.7	14.7	15.7	0.6	0.7	1.6	1.0	47.0	51.0	57.8	52.1	31.5	32.4	44.7	45.8
unten . .	114	93	92	106	19.7	16.6	16.4	18.9	1.0	1.7	1.6	1.0	49.6	60.3	50.0	57.4	21.9	36.0	30.5	28.2
im Ganzen .	149	121	122	138	19.1	15.8	15.9	18.0	0.9	2.1	1.6	1.0	48.8	58.0	52.4	55.6	25.2	36.4	34.0	33.0
IV. oben . .	49	42	46	30	25.8	16.5	17.5	11.5	1.3	2.0	0.7	2.8	60.5	50.7	65.0	41.1	48.0	37.5	48.2	31.0
unten . .	78	109	107	93	14.7	23.0	23.6	20.5	1.3	1.3	1.5	1.8	53.9	57.0	58.5	59.3	16.0	35.2	26.6	37.0
aussen . .	126	122	145	148	14.6	13.0	14.9	14.6	2.6	2.1	1.7	0.9	59.0	55.8	55.7	57.0	31.8	36.6	56.5	38.0
im Ganzen .	253	273	298	271	15.9	16.3	17.7	15.6	2.0	1.7	1.5	1.4	51.7	55.4	58.1	56.5	30.2	36.1	37.1	36.8
V. oben . .	14	29	15	25	11.3	27.0	14.0	23.4	3.0	0.6	0.9	1.6	51.3	45.1	59.4	60.6	27.0	13.7	32.1	22.9
unten . .	60	57	73	75	20.0	18.5	23.7	24.4	1.6	1.5	1.2	1.2	49.1	51.0	50.3	54.6	25.7	27.3	22.7	24.1
aussen . .	38	43	54	47	16.5	16.4	20.2	17.1	0.5	0.3	1.6	0.9	45.0	54.4	53.3	58.8	17.5	24.2	27.4	30.4
im Ganzen .	112	129	142	147	17.1	19.0	20.8	21.3	1.3	0.9	1.3	1.2	48.3	50.8	52.5	57.1	23.0	23.6	25.5	25.9
Innere Stadt .	797	724	715	708	19.2	17.5	17.5	17.3	1.8	1.2	1.0	1.7	52.1	54.3	55.4	52.4	31.5	32.9	28.0	31.1
Aeußere Stadt	376	416	436	488	17.1	17.7	17.4	18.4	1.7	1.0	1.1	0.9	54.0	42.5	54.2	55.0	26.0	21.9	28.0	26.1
Ganze Stadt .	1073	1140	1151	1196	17.2	17.4	17.43	17.7	1.7	1.1	1.15	1.4	52.7	52.3	55.0	53.2	29.5	29.0	28.0	28.9

Ueber den Einfluss des Luftmangels auf die erste Entwicklung des Eies.

Von

OSKAR SCHULTZE

in Würzburg.

(Mit vier Abbildungen im Text.)

Jeder, der sich mit den für experimentelle embryologische Arbeit so beliebten Eiern von *Rana fusca* beschäftigt, kann leicht folgendes beobachten: Wenn viele zu einem Ballen vereinigte Eier in einem nicht sehr weiten Gefässe ohne besondere Pflege zur Entwicklung kommen, bleiben die dem Boden der Gefässe näher liegenden Eier gegenüber den höher liegenden in der Entwicklung zurück und werden schliesslich abnorm, einerlei ob die Entwicklung im Zimmer oder im Freien vor sich geht. Erfolgt die Entwicklung in genügend weitem Gefässe, so wird, sonstige liebevolle Behandlung der Eier vorausgesetzt, jener Uebelstand vermieden. Diese Beobachtung erklärt sich einfach so, dass in dem zu kleinen Gefäss die oberflächlichen Eier den tiefer liegenden den Sauerstoff aus der Luft sozusagen wegschnappen. Das lässt sich leicht deutlicher machen: Man nimmt zwei enge Reagenzrohre, klebt in das eine ein Ei auf den Boden, in das andere eines auf den Boden und ein zweites an die Wand ca. 2 cm unter der Oeffnung, befruchtet und stellt die mit Wasser gefüllten Rohre vertikal auf. In dem ersten Rohr tritt normale Entwicklung ein, in dem zweiten entwickelt sich nur das obere Ei normal, das untere bleibt zurück und stirbt schliesslich, weil das obere allen aus der Luft von dem Wasser absorbierten O sofort für sich in Anspruch nimmt.

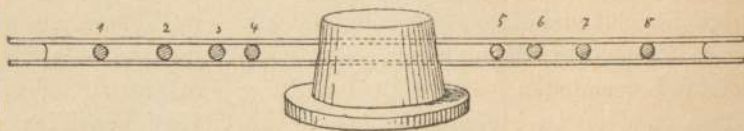
Ich habe diese Beobachtungen zu einigen kleinen Versuchen benutzt, bei denen ich die spezielle Frage nach dem Grade des Sauerstoffbedürfnisses während der ersten Entwicklung im Auge hatte. Denn wenn bei geeigneter Versuchsanordnung das eine Ei einem zweiten den O entzieht, so lässt sich aus den an dem zweiten auftretenden Störungen ein Schluss auf dessen

Sauerstoffbedürfnis machen. Eine zweite Frage, die sich anschliesst, ist die, welche ich in Bezug auf zwei andere für die normale Entwicklung der Froscheier notwendige äussere Faktoren, auf Wärme und normale Orientierung zum Erdmittelpunkt, früher behandelte, wie lange ohne Störung des normalen Entwicklungsganges die auf jenem Wege erreichbare Sauerstoffentziehung von dem Ei vertragen wird.

Aus einer grösseren Reihe von Versuchen teile ich nur folgende mit:

Versuch 1. Am 6. März 1897 2 Uhr nachmittags brachte ich 8 im Stadium der 1. Furche stehende Eier von *Rana fusca*, die der Gallerthülle, soweit dies mit feiner Scheere möglich, beraubt waren, durch Heberwirkung zugleich mit einer Wassersäule in ein 2 mm weites und 20 cm langes Glasrohr in der Anordnung der Abbild. 1. Das Rohr wurde durch einen horizontal durchbohrten Kork gesteckt und mit diesem ruhig hingestellt. Die Eier füllten das Lumen des Rohres in querer Richtung so aus, dass sie gerade noch frei rotieren konnten, es fand also keine

Abbildung 1.



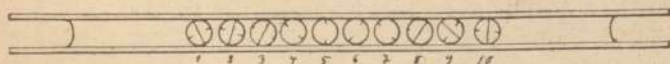
Kompression der Eier statt. Sie nahmen denn auch sehr bald ihre für die normale Entwicklung nötige Normalstellung ein. Am 7. März war bei allen die Furchung weit fortgeschritten, ohne dass bei den einzelnen Eiern Unterschiede bemerkbar waren. Am 8. März früh zeigten sich jedoch typische Unterschiede bei den Eiern. Die Eier 1 und 8 waren in das Gastrulationsstadium getreten und zeigten einen grossen sichelförmigen Urmund. 2, 3, 6 und 7 waren noch ohne Gastrulaanlage, 4 und 5 dagegen liessen bereits deutlich eine kleine Urmundanlage erkennen. Sie waren den Eiern 1 und 8 gegenüber im Nachteil, dagegen 2, 3, 5 und 6 gegenüber insofern im Vorteil, als ihnen nur an einer Seite der O entzogen wurde, an der anderen Seite aber in der längeren Flüssigkeitssäule eine geringe Menge absorbierten Sauerstoffs zur Verfügung stand. Dies scheint mir wenigstens die natürlichste Erklärung. Am Nachmittag zeigten die Eier 1, 8, 4 u. 5 einen geringen

Fortschritt, während die in nebenstehender Schale befindlichen normalen Kontrolleier bereits geschlossenen Urmund und Anlage der Medullarplatte besaßen, ein Zeichen, dass auch die durch Einschluss in das Rohr an und für sich geschwächte Ventilation der Eier verlangsamt bzw. störend auf die Entwicklung wirkte. Als am 9. März morgens 9 Uhr 30 Min. die Eier in dem Rohr mit starker Lupe untersucht wurden, zeigten sie sich in der Entwicklung gegenüber dem Tag vorher gar nicht fortgeschritten, boten aber ein sonst ganz normales Aussehen dar. Die Eier 2, 3, 6 und 7 standen immer noch am Ende der Furchung, waren aber frei von jeder Zersetzung. Die Kontrolleier hatten nun schon geschlossenes Medullarrohr. Am 10. III. 8 Uhr 50 Min. morgens war bei allen Eiern in dem Rohr dasselbe Bild, wie Tags zuvor, während die Kontrolleier zu bereits gekrümmten Embryonen geworden waren. Nun wurden die 8 Versuchseier nach Zerschneiden des Rohres in eine Schale mit Wasser gebracht. Am 11. III. 9 Uhr 15 Min. früh haben 2 Eier schlechte Medullarwülste gebildet (jedenfalls 1 und 8); über die anderen Eier und den weiteren Verlauf wurde nichts mehr in das Protokoll aufgenommen, doch ergibt schon dieser Versuch, dass durch Luftmangel während der Furchung die erste Entwicklung der Eier von *Rana fusca* zu zeitweisem Stillstand gebracht werden und dass dann nach besserer Luftzufuhr die Entwicklung noch fortschreiten kann.

Versuch 2. Während bei dem ersten Versuch die Luftzufuhr zur Zeit der ersten Furche eingeschränkt wurde, trat dieselbe bei dem nun mitzuteilenden bereits kurz nach der Befruchtung ein.

Von einer Anzahl am 10. III. mittags 12 Uhr befruchteten Eiern wurde mit feiner Scheere die eben quellende Gallerthülle entfernt. Zehn von diesen Eiern wurden in der Anordnung der Abbild. 2 in ein 2 mm weites Glasrohr eingefüllt und das Rohr horizontal gelagert. Wegen der an den Enden des Rohres statt-

Abbildung 2.



findenden Verdunstung wurde die über die Eier herausragende freie Wassersäule möglichst lang genommen. Um 12³/₄ Uhr zeigte bei

allen Eiern die ausgestossene Perivitellinmenge die eingetretene Befruchtung an. In der Ansicht von unten bot sich um 4 Uhr nachm. das sehr typische Bild der Abb. 2. Die Eier 1, 2, 9 u. 10 zeigten vollendet erste und eben auf die untere Hemisphäre übergehende zweite Furche. Bei 3 und 8 war von unten her von der zweiten Furche noch nichts bemerkbar. Die am weitesten innen in der Röhre gelegenen Eier 4, 5, 6 und 7 waren typisch in der Weise hinter den nach aussen sich anschliessenden Eiern zurückgeblieben, dass die erste Furche noch nicht vollendet, aber in der (dargestellten) Ansicht von unten eben sichtbar wurde. Hieraus ergab sich deutlich der schädigende Einfluss des Luftmangels bez. die Notwendigkeit der Luftzufuhr bereits zu beginnender Furchung. Der weitere Verlauf verstärkte dieses Resultat, die mittleren Eier blieben fortan und am folgenden Tag hinter dem mehr nach den Mündungen des Rohres hin gelegenen, zurück. Am 11. III. 4 Uhr 50 Min. nachmittags waren 1 und 10 in das Gastrulationsstadium getreten, die anderen waren in vorgeschrittener Furchung, und es liess sich gut erkennen, dass jetzt die innersten Eier (4—7) erst auf dem Stadium der vorgeschrittenen Morula standen. Die Kontrolleier waren um diese Zeit in beginnender Gastrulation. Die Eier wurden nun zur weiteren Entwicklung nach Durchschneiden der Röhre und vorsichtiger Herausnahme bzw. Herausblasen in reines Wasser gebracht. Es sei hier für auf diesem Gebiete weniger bewanderte Untersucher bemerkt, dass die Aufzucht dieser Eier, wie aller zu Experimenten benutzten besonderer Sorgfalt erfordert, die vor allem in täglich zweimaligem Wasserwechsel, Säubern des Gefässes bzw. Uebertragung in frisch gereinigte Schalen und Bedecken mit grösseren Glasschalen oder Glocken besteht. An dem darauffolgenden Tage (12. III. 10 Uhr vorm.) haben von den Versuchseiern 1, 2, 3, 8, 9 und 10 drei einen normalen Dotterpfropf (wie die Kontrolleier) gebildet, zwei haben sichelförmigen Urmund und eines ist (wohl infolge Insultes bei der Herausnahme aus dem Rohr) verdorben. Bei den vier innersten ist die Furchung deutlich noch weiter fortgeschritten, das Gastrulastadium aber nicht erreicht. 13. III. 5 Uhr 40 M. nachm.: drei Embryonen haben geschlossenes Medullarrohr (wie die Kontrolleier), zwei Medullarplatten, zwei Andeutungen einer Urmundsichel, zeigen aber eingetretene Absterbungserscheinungen, bestehend in grauer Verfärbung des hellen Feldes, und zwei sind

ohne Urmundanlage mit gleichfalls eingetretenen Absterbezeichen. Bis zum 15. III. ergab sich schliesslich folgendes Resultat: Es liegen 5 gute Embryonen mit Kiemenanlagen vor, von denen drei mit den Kontrolleiern übereinstimmen und zwei etwas weiter zurück sind. Die 4 übrigen — in dem Rohr am weitesten nach innen entwickelten — Eier sind tot. Aus diesem, wie aus dem mitgeteilten Versuch 1 ergibt sich also, dass das Luftbedürfnis der Eier schon von Beginn der Entwicklung an ein grosses ist und dass hochgradiger Luftmangel während der Furchung die Eier derart schädigt, dass die Entwicklung verlangsamt oder zum Stillstand gebracht wird.

Weitere Versuche haben es mir wahrscheinlich gemacht, dass die sonst so resistenten Eier des Grasfrosches gegen den durch meine Versuchsanordnung verursachten Luftmangel viel empfindlicher sind, als ich anfangs vermutete.

Versuch 3. In ein Rohr von 12 cm Länge und 2,5 mm Lichtung wurden am 16. III. 6 Uhr 15 Min. abends 22 Eier ohne Gallerthülle in der Anordnung von Abbild. 3 gefüllt, als die 1. Furche eben das helle Feld erreichte. Am 17. III. 8 Uhr 56 Min. früh standen die Endeier beiderseits in weit vorgeschrittenem Furchungsstadium, fast so weit wie die Kontrolleier. Nach

Abbildung 3.



innen zu wurden die Zellen immer grösser und die in der Mitte gelegenen Eier boten das Bild normaler Morulae. Um 5 Uhr 30 Min. abends, also 23 Stunden nach Einfüllen der Eier in das Rohr, wurde dieses zerschnitten und die Eier vorsichtig in reines Wasser übertragen. *) Es waren um diese Zeit die beiden äussersten Eier auf beginnendem Gastrulationsstadium angelangt, während die andern sämtlich noch keinen Urmund besaßen. Die nun eingetretenen günstigen Bedingungen hatten zur Folge,

*) Es sei hier erwähnt, dass die Eier von *Rana* sich ohne Gallerthülle d. h. nur von Dotterhaut und innerster dünner Schicht der Gallerthülle umgeben, normal entwickeln im Gegensatz zu den Eiern der Tritonen und des Axolotl, die, nur von der Dotterhaut bedeckt und dem weiten die Dotterhaut umgebenden secreterfüllten Hohlraum entnommen, keine normalen Larven bilden.

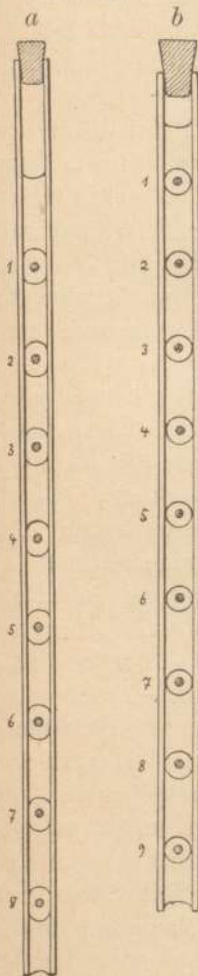
dass am folgenden Vormittag die beiden vorderen in der Röhre zu äusserst gelegenen Eier, am Endstadium der Gastrulation angelangt waren. Sie waren deutlich, wenn auch nur minimal, hinter den Kontrolleiern zurückgeblieben. Alle übrigen Eier mit einer Ausnahme (verdorbenes Ei) hatten nun den Urmund gebildet, was nach meinen Erfahrungen, wenn die Eier in dem Rohr eingeschlossen geblieben wären, nicht der Fall gewesen wäre. Es schien aber, als ob die Eier sich von der durch die enge Röhre bedingten Schädigung nach erneutem Luftzutritt erholen würden. Am folgenden Tage nachmittags waren die zwei am weitesten vorgeschrittenen „Endeier“ der Versuchseier zu länglichen Embryonen geworden, die nur wenig hinter den Kontrolleiern zurückstanden, die übrigen haben fast alle Medullarwülste gebildet, zeigen jedoch das für so viele Fälle künstlich erzeugter Missbildungen typische Offenbleiben des Urmundes mit grossem Pfropf, bei dreien ist der Pfropf gleichfalls vorhanden, ohne dass es zur Ausbildung von Medullarwülsten gekommen ist. Jetzt war also zu der durch den Luftmangel bedingten Verlangsamung der Entwicklung auch die allerdings erst relativ spät zu Tage tretende Missbildung hinzugekommen. Das Endresultat war, dass trotz sorgsamer Pflege aus allen 22 Eiern am 21. III. nur zwei normale, mit Kiemenstummeln versehene Larven hervorgingen, die mit den Kontrolleiern übereinstimmten. Von 4 ausserdem ausgeschlüpften Embryonen waren zwei, wenn auch zurückgeblieben, so doch anscheinend normal, zwei zurückgebliebene waren lordotisch. Alle übrigen Eier waren abgestorben. Aus diesem Versuch ergibt sich in Uebereinstimmung mit den vorigen, dass eine während der Furchung bestehende hochgradig beschränkte Ventilation der Eier von nur 24 stündiger Dauer auf die Entwicklung hemmend einwirkt und im ungünstigsten Falle zum langsamen Tode der Eier führt. Der Luftmangel verursacht einen zeitweisen Stillstand der Entwicklung; tritt wieder normale Ventilation ein, so schreitet die Entwicklung fort, doch kommt es nicht mehr zur Ausbildung normaler Larven, vielmehr führt die während der Furchung stattgehabte Schädigung schliesslich doch noch den Tod der Eier unter Missbildungserscheinungen herbei. Hierin liegt ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem durch Abkühlung auf 0° erreichbaren Stillstand der Entwicklung, nach welchem, wie ich

zeigte, bei einer Ausdehnung bis zu 20 Tagen doch noch völlig normale Larven entstehen *).

Von weiteren Versuchen teile ich nur noch einen mit, der sich in der Versuchsanordnung und in dem Resultat in typischer Weise von den bisher beschriebenen unterscheidet.

Versuch 4. Am 14. III. 11 Uhr 45 Min. vorm. wurden in ein 25 cm langes und 4,5 mm weites Glasrohr *a* (Abb. 4)

Abbildung 4.



8 unbefruchtete Eier aus dem Uterus in Abständen von ca. 2 cm geklebt, wobei ich die Eier mit Drahtsonde einführte. Durch einige Übung gelingt es leicht, die an der Spitze der Sonde hängenden Eier so einzuführen, dass sie an der gewünschten Stelle der Röhrenwand anhaften. Ebenso erfordert die darauf folgende Behandlung immerhin einige Vorsicht, indem sich leicht die Eier bei Zusatz des besamten Wassers ablösen. Man gibt zunächst nur einige Tropfen Wasser in die Röhre und verteilt dieses durch Bewegung der Röhre so, dass es in dünner Schicht die Eier langsam erreicht. Wartet man dann 1–2 Minuten, dann kann man vorsichtig das ganze Rohr mit Samenwasser füllen. Nach 10 Minuten wurde das besamte Wasser durch frisches ersetzt, das Rohr an einem Ende mit einem kleinen Gummistopfen fest geschlossen, so dass das Wasser nicht am anderen Ende ausfließen konnte. Unter dem Stopfen (s. Abb.) blieb ein kleiner Luftraum, und nun wurde das Rohr in ein entsprechendes Stativ mit durchbohrter horizontaler Korkplatte vertikal mit der Oeffnung nach unten aufgestellt. Um 2 Uhr 20 Min. füllte die im Wasser quellende Gallerthülle gerade den Querdurchmesser des Rohres aus; die noch weiter quellende Hülle nahm

*) O. Schultze, Ueber die Einwirkung niederer Temperatur auf die Entwicklung des Frosches. Anatom. Anzeiger Bd. X. Nr. 9.

durch den Druck der Röhrenwand eine längliche Gestalt an, doch behielten die Eier ihre normale Kugelform und erwiesen sich als durchaus der Norm entsprechend in ihrem Perivitellin frei beweglich.

Gleichzeitig mit dem Rohr *a* wurde das etwas weitere Rohr *b* (s. Abb. 4) von 20 cm Länge und 7 mm Weite in entsprechender Weise mit 9 Eiern (derselben Brut wie bei Rohr *a*) hergerichtet. Befruchtung um 12 Uhr. Um 2 Uhr 20 Min. füllten die Gallerthüllen das Lumen des Rohres bis auf 1 mm in querer Richtung aus. Später quoll die Hülle bis zum Verschluss des Lumens.

Am 15. III. 9¹/₂ U. war am offenen Ende der Röhren eine geringe Wasserverdunstung bemerkbar; sie wurde durch Wasserzusatz aus einem in ein Kapillarröhrchen ausgezogenes Glasrohr ausgeglichen. Unterschiede im Verlauf der Furchung traten hier nicht auf, offenbar infolge der im Vergleich mit den vorigen Versuchen relativ weiten Röhren. Wir verfolgen zunächst das Schicksal der Eier in Rohr *a*. Am Abend desselben Tages um 6 Uhr 30 Min. zeigten alle Eier mit Ausnahme von Nr. 6, das sich als unbefruchtet erwies, die erste Anlage des Urmundes, ohne dass ein Unterschied zwischen den einzelnen Eiern bemerkbar war. Am Nachmittag des folgenden Tages (16. III. 5 Uhr 10 Min.) waren typische Unterschiede bemerkbar; die Eier 2 bis 7 (ausser dem unbefruchteten 6) waren kaum in der Gastrulation gegenüber dem Tag vorher fortgeschritten und hatten noch keinen Dotterpfropf gebildet, während bei 1 ein Dotterpfropf vorhanden und bei 8 Schluss der Gastrulation eingetreten war. Das Ei 8 war infolge des Luftzutrittes von unten her am günstigsten gestellt, entzog aber den Eiern 2—7 den nötigen Sauerstoff, sodass bei diesen im Verlauf von 24 Stunden die Gastrulation kaum Fortschritte gemacht hatte. Das Ei 1 war infolge des über ihm vorhandenen Luftraumes unter etwas günstigeren Umständen, doch hinter 8 merklich zurückgeblieben. Man sieht hieraus, wie deutlich die Eier auch auf geringe Unterschiede der Luftversorgung reagieren. Das Rohr wurde nun zerschnitten, worauf die Eier mit einer Drahtsonde vorsichtig heraus geschält und in reines Wasser übertragen wurden. Am 18. III. waren sieben normale längliche Embryonen mit geschlossenem Medullarrohr aus den Eiern geworden, von denen zwei bereits die Schwanzkrümmung besaßen. Hier war also

trotz der durch Luftmangel im Gastrulastadium eingetretenen Verzögerung der Entwicklung keine Störung eingetreten.

Von Interesse ist das Resultat des Entwicklungsganges in dem etwas weiteren Rohr *b* bei Vergleich mit dem beschriebenen Gange im Rohr *a*. Bei allen Eiern des Rohres *b* (mit Ausnahme des unbefruchteten Eies Nr. 2) fand sich am 15. III. 6 Uhr 30 Min. abends in Uebereinstimmung mit dem gleichzeitigen Befund in Rohr *a* ein sichelförmiger Urmund. Er war jedoch ein wenig grösser, als bei den Eiern des Rohres *a*, offenbar infolge des durch die grössere Weite des Rohres im allgemeinen günstigeren Luftzutrittes. Am 16. III. 5 Uhr 10 Min. nachmittags waren alle Eier in Rohr *b* gut weiter entwickelt. 1 und 9 standen im Stadium der Medullarplatte, die Eier 3–8 zeigten grossen sichelförmigen Urmund kurz vor Bildung des Dotterpfropfes. Nachdem inzwischen das am unteren Röhrende etwas verdunstete Wasser wieder ersetzt war, entwickelten sich an den zwei darauffolgenden Tagen die Eier 1 und 9 derart weiter dass das günstigst gelegene Ei 9 zu einem länglichen Embryo mit geschlossenen Medullarwülsten wurde, das weniger günstige 1 bildete Medullarwülste, blieb aber erheblich hinter Ei 9 zurück, Alle übrigen Eier zeigten noch am 18. III. 11 Uhr 30 Min. vorm. genau wie 2 Tage vorher den grossen sichelförmigen Urmund. Die Entwicklung war also bei sonst normalem Aussehen stehen geblieben. Die Eier wurden nun, um ihr weiteres Schicksal zu verfolgen, aus dem Rohr genommen und in Wasser übertragen. Die tägliche Untersuchung und sorgfältige Aufzucht dieser Eier ergab folgendes interessante Resultat. Von den 8 Eiern war eines am 21. III. abgestorben. Zwei aus Ei 1 und 9 entwickelte normale Quappen wurden am 24. III. ausgeschaltet. Die übrigen 5 wurden bis zum 26. III. aufgezogen, wo sie bereits zu Quappen ohne äussere Kiemen geworden. Nur eine unter ihnen hatte am Bauch eine Einschnürung davongetragen, so dass das flotte Schwimmen etwas erschwert war. Der durch die beschriebene Versuchsanordnung bedingte Luftmangel, welcher zu einem zweitägigen Stillstand der Entwicklung während der Gastrulation geführt hatte, wurde hier also ohne wesentlichen erkennbaren Schaden überwunden.

Fassen wir die Resultate der Versuche zusammen, so ergibt sich, dass durch die von mir gewählte Versuchsanordnung eine

Beeinträchtigung des normalen Entwicklungsganges sich geltend macht. Sie besteht bei den am wenigsten beeinträchtigten Eiern und bei nicht zu langer Dauer in einer ohne Schaden ertragenen Verlangsamung der Entwicklung. Bei ungünstigeren Verhältnissen tritt Stillstand der Entwicklung ein. Durch nachträgliche Einwirkung guter Ventilation kann noch nach 2tägigem Stillstand der Entwicklung diese wieder angefacht werden. In der Regel hat die auf solche Weise erreichte Hemmung des Entwicklungsmechanismus jedoch das Auftreten von Missbildungen und schliesslichen Tod zur Folge.

Bei der Frage nach der genaueren Ursache der Schädigung des Entwicklungsprozesses müssen die beiden Momente der gestörten O-Zufuhr und der behinderten Ableitung oder des Stagnierens schädlicher Stoffwechselprodukte in Betracht gezogen werden. In letzterer Beziehung kommt vor allem die giftige Wirkung vom Ei gebildeter CO_2 in Betracht. Diese wird in Abhängigkeit von der O-Aufnahme gebildet oder könnte daneben durch Spaltung ohne O-Aufnahme von dem Ei erzeugt sein, da es feststeht, dass auch ohne Sauerstoffaufnahme vom Organismus Kohlensäure gebildet werden kann.

Ich möchte in die herabgesetzte Sauerstoffzufuhr die Hauptursache der beschriebenen Entwicklungsstörungen verlegen. Diese Deutung drängt sich schon durch die zu Beginn dieses Aufsatzes gemachten Angaben auf. Daneben dürfte allerdings auch die behinderte Abfuhr von den Eiern abgegebener CO_2 in Betracht gezogen werden. Unter diesen Umständen dürfte es das beste sein, mehr allgemein von dem sicheren Nachweis der störenden Wirkungen mangelhafter Ventilation des sich furchenden Eies oder von der unbedingten Notwendigkeit einer solchen Ventilation von der Zeit der Befruchtung an zu sprechen.

So überflüssig fast ein solcher Nachweis bei lebenden und sich intensiv vermehrenden Zellen manchem erscheinen möchte, so ist er doch mit Rücksicht auf die Angaben neuerer Autoren, welche auf Grund von auf den ersten Blick ganz einwandfreien Experimenten zu entgegengesetzten Resultaten gelangt sind, nicht ganz ohne Wert. So behauptet *Samassa**, die Eier von *Rana fusca*

*) *P. Samassa*, Ueber die äusseren Entwicklungsbedingungen der Eier von *Rana temporaria*. Verhandl. der deutschen zoolog. Gesellschaft 1896.

bedürften zur Furchung keines Sauerstoffs und *J. Loeb**) stellte auf Grund seiner experimentellen Arbeiten an dem sich furchenden Ei der Knochenfische *Ctenolabrus* und *Fundulus* den Satz auf, dass die Eier des ersteren zur Furchung ebenso des O benötigten, wie die des letzteren denselben völlig entbehren könnten. Die Froscheier *Samassa's* entwickelten sich in einer Glasbirne, aus der die Luft durch einen Stickstoffstrom verdrängt wurde und in der dann ein Druck von nur 6 mm Hg erzeugt wurde. Nach 24 Stunden zeigten die Eier keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Kontrolleiern. Demnach seien die Eier während der Furchung von dem Sauerstoff der Umgebung unabhängig, und da keine O - Aufnahme stattfindet, so sei auch das Fehlen der CO_2 - Ausscheidung mindestens sehr wahrscheinlich. Wenn ich demgegenüber den Satz aufstelle, dass die Eier von *Rana fusca* vom Beginne der Entwicklung an auf O - Aufnahme angewiesen sind und ohne solche zu Grunde gehen, auch ohne dass ich hierfür einen exakten Beweis beizubringen imstande bin, so müssen wir uns klar machen, wie ausserordentlich gering die Sauerstoffmenge sein wird, deren die relativ wenigen Zellen zur Atmung bedürfen. Sie werden die bei dem angewandten chemischen Experiment *Samassa's* in der Regel nicht mehr in Betracht kommenden, aber gewiss noch vorhandenen O - Atome gierig aufzunehmen bestrebt sein. Auch können die Hüllen oder die Dottermasse des Eies den absorbierten Sauerstoff trotz der mit aller Vorsicht eingeleiteten Austreibung aus dem die Eier enthaltenden Gefäss besonders festhalten und diesen dann an die Eier abgeben. Oder es können die Eier im Laufe ihrer Weiterentwicklung den wenigen O, dessen sie benötigen, durch Reduktionsvorgänge aus der Substanz der Gallerthüllen oder des Dotters erhalten. Alles in allem sind wir nicht berechtigt mit *Samassa* zu behaupten, dass das Ei des Frosches zu seiner ersten Entwicklung keines Sauerstoffs aus der Umgebung bedürfe, vielmehr halte ich die in meinen Versuchen eingetretenen Störungen des Entwicklungsganges für durch Sauerstoffmangel bedingte und die durch das von mir verwertete Prinzip der Konkurrenz der Eier um

*) *J. Loeb*, Untersuchungen über die physiologischen Wirkungen des Sauerstoffmangels. Archiv f. d. gesammte Physiologie Bd. 62.

den Sauerstoff giebt hier, wo es sich um so sehr geringe O-Mengen handelt, bessere Resultate, als das chemische Experiment.

So interessant ferner die von *Loeb* an Fischeiern angestellten Versuche sind, so kann ich doch auch hier in einem Punkt meine Bedenken nicht unterdrücken. *Loeb* fand, dass die Eier des marinen Knochenfisches *Ctenolabrus* bei Sauerstoffmangel im Wasserstoffstrom in Engelmann'scher Kammer sich nicht teilten oder nur die ersten Teilungen durchmachten, während die Eier eines anderen Knochenfisches, *Fundulus*, unter denselben Bedingungen 12—15 Stunden lang normale Teilungen durchmachten. Hiernach sei erwiesen, dass in dem einen Falle zur Teilung der Zellen der Sauerstoff nötig sei, in dem anderen dagegen nicht. Bei dem thatsächlich so verschiedenartigen Sauerstoffbedürfnis der Organismen und der Eier scheint es mir zur Zeit richtiger in dem ersten Falle (*Ctenolabrus*) von einem hochgradigen, in dem zweiten (*Fundulus*) von einem sehr geringen Sauerstoffbedürfnis zu sprechen. Diese Auffassung dürfte um so mehr für sich haben, als *Demoor* *) an dem schönen Objekt der Staubfadenhaare von *Tradescantia virginica* nachwies, dass bei Sauerstoffmangel die Zellteilung unterbleibt.

Zu bemerken ist noch, dass sowohl *Samassa* als *Loeb* in Uebereinstimmung mit mir nach Einschränkung der O-Zufuhr bez. Entwicklung der Eier in Wasserstoff und Stickstoff trotz Unterbrechung der Entwicklung nachträgliche Weiterentwicklung erzielen konnten. Besonders hervorzuheben ist der Befund von *Loeb*, dass durch O-Mangel im Wasserstoffstrom bereits vollzogene Zellteilungen vergehen, nach erneuter Luftzufuhr aber wieder auftreten.

*) *J. Demoor*, Beitrag zum Studium der Physiologie der Zelle. Archives de Biologie 1893. T. XIII, p. 163.

Beiträge zur Lehre der Gruber-Widal'schen Serodiagnose des Unterleibstypus.

Aus der medicinischen Poliklinik (Vorstand: Professor Dr. *Matterstock*)
und dem hygienischen Institute (Vorstand: Professor Dr. *Lehmann*)
der Kgl. Universität Würzburg

von

DR. CHRISTIAN KASEL,

Arzt in Köln,
früher Assistent der med. Poliklinik.

Die in dieser Arbeit verwerteten Krankheitsfälle sind aus dem Materiale der Königl. medicinischen Universitäts-Poliklinik genommen. Die klinischen Beobachtungen sind — einschliesslich der Temperatur-, Puls- und Respirationszahlen — sämmtlich von den Assistenten der Poliklinik, meinen Kollegen, den Herren *DDr. Horn, Schwalb, Steinheil, Faulhaber* und mir gemacht worden. Durch rege Mitarbeit hat der damals vom Kgl. Kriegsministerium zur medicinischen Poliklinik kommandierte Assistenzarzt I. Cl. des 15. Infanterie-Regiments, jetzt Oberarzt des 1. Jäger-Bataillons in Kempten, Herr Dr. *Gössl*, uns zur Seite gestanden.

Wegen Mangels eines geeigneten Raumes, in dem Untersuchungen mit virulenten Typhusbacillen ohne Gefährdung der alle Räumlichkeiten frequentirenden zahlreichen Kranken möglich sind, wurde die *Gruber-Widal'sche* Reaction nicht seitens der Poliklinik selbst, sondern in der ersten Zeit eine kleinere Anzahl von Reactionen im Laboratorium des hiesigen Militär-lazareth's und zwar von Herrn Dr. *Heim*, Stabsarzt des 9. Infanterie-Regiments, jetzt Professor der Hygiene in Erlangen, und in dessen Vertretung von Herrn Dr. *Mayer*, Oberarzt des II. Train-Bataillons, angestellt; alle anderen wurden im hiesigen hygienischen Institute und zwar einige von dem ersten Assistenten des Institutes, Herrn Dr. *Neumann*, die weitaus überwiegende Mehrzahl aller Untersuchungen aber von Herrn

Dr. *Mann*, Oberarzt des 5. Feld-Artillerie-Regiments, kommandirt an das hygienische Institut, ausgeführt.

Allen diesen Herren, insbesondere Herrn Oberarzt Dr. *Mann*, der fast in allen Fällen die Ausführung des bakteriologischen Teiles der Arbeit mit den zahlreichen, viele Sorgfalt und grossen Zeitverlust erheischenden Untersuchungen übernommen hat, sowie Herrn Professor Dr. *Lehmann*, dessen gütige Erlaubnis die Untersuchungen im hygienischen Institute ermöglichte, meinen innigsten Dank.

Nicht zum Wenigsten ist es mir eine liebe Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer und Chef während mehrjähriger Assistentenzeit, Herrn Professor Dr. *Matterstock*, auch an dieser Stelle für die gütige Ueberlassung des Materiales, sowie für das der Arbeit entgegengebrachte Wohlwollen, insbesondere für die mannigfachen Anregungen, sowohl während der Zeit der klinischen Beobachtungen, als auch bei Abfassung der Arbeit, meinen wärmsten Dank auszudrücken.

I.

E i n l e i t u n g.

Entsprechend dem Gesetze der funktionellen Anpassung haben sich im Körper der Menschen und Tiere Eigenschaften herausgebildet, die diesen befähigen, den Kampf gegen die ihn ständig mit Krankheit und Vernichtung bedrohenden pathogenen Mikroorganismen zumeist mit Erfolg aufzunehmen. Dass der Körper gewisse Schutzvorrichtungen gegen ansteckende Krankheiten haben muss, ging auch zu der Zeit, als man über die eigentlichen Ursachen letzterer noch nichts wusste, ganz selbstverständlich aus der auffallenden Thatsache hervor, dass gewisse Individuen und ganze Tierklassen unter ganz denselben äusseren Bedingungen von Krankheiten verschont bleiben, die andere befallen. Man bezeichnet diese Erscheinung als Immunität und unterscheidet zwei Hauptformen derselben. In dem einen Falle erscheint der Körper als von Geburt an gegen eine bestimmte Infektionsgefahr widerstandsfähig, im anderen Falle erwirbt er sich diese Eigenschaft erst durch das Ueberstehen einer Krankheit gegen diese selbst. Ersteres bezeichnet man als angeborene, letzteres als erworbene Immunität.

Ueber den Grund dieser Erscheinung konnte man sich natürlich erst dann Rechenschaft zu geben versuchen, als die Biologie der jene Krankheiten verursachenden Mikroorganismen hauptsächlich durch die Forschungen von *Pasteur* und *Koch* erkannt worden war. Seitdem sind eine Reihe von Hypothesen über das Wesen der Immunität aufgestellt worden, von denen ich die älteren, jetzt mehr oder weniger verlassenen hier vollständig übergehe, um zunächst die von *E. Metschnikoff* im Jahre 1883 veröffentlichte und infolge ihrer grossen Anschaulichkeit schnell allgemein bekannt gewordene Phagocytentheorie zu erwähnen. *Metschnikoff* und seine Schüler legten ihr ein ungemein grosses

Beobachtungsmaterial zu Grunde, dessen Ergebnisse zum grossen Teile auch von anderen Forschern Bestätigung fanden, so dass diese Theorie einige Zeit hindurch ziemlich allgemein als gesichert galt. Nach ihr werden die Leucocyten bei der Ansiedlung der Bakterien im Körper durch die von diesen gesetzten Reize angelockt und vernichten letztere dann durch eine Art von Verdauungsprozess. Es wurde nachgewiesen, dass es gewisse Produkte der Bakterienzelle sind, die durch chemische Reizung (Chemotaxis) die Leucocyten veranlassen, sich der Bakterien zu bemächtigen und dieselben in sich aufzunehmen.

So bestechend die Phagocytentheorie nun aber auch ist, es zeigte sich doch bald, dass ihr Nutzen für die Immunität weit überschätzt wurde. Im Jahre 1887 wies nämlich *von Fodor* (135) nach, dass das frische extravasculäre Kaninchenblut Milzbrandbacillen abzutöden vermag. Es folgten die Arbeiten von *Nuttall* (265), *Nissen* (263), *Behring* (26) und vor allem von *Buchner* (49, 50), durch die ein ganz neuer Gedanke in die Lehre von der Immunität gebracht wurde, der scheinbar mit den Anschauungen der herrschenden Cellularpathologie schwer vereinbar war. Es wurde nämlich der sichere Beweis gebracht, dass zellenfreies Blutserum und Blutplasma bakterientödtende Kraft besitzt. Des weiteren zeigte *Behring*, dass Blutserum von gegen Milzbrand immunen weissen Ratten Milzbrandbacillen tödtet, während letztere im Blutserum für Milzbrand empfänglicher Tiere sich üppig entwickeln. Es wurde von *Buchner* und seinen Schülern erwiesen, dass dasselbe Serum gegen einzelne Bakterienarten ganz oder fast völlig unwirksam ist, während es andere vernichtet, ferner dass ein bestimmtes Quantum Serum auch nur eine gewisse Menge von Bakterien zu töden vermag, während die übrig bleibenden alsdann in demselben gut gedeihen. Es war also festgestellt, dass in dem Blute normaler Tiere Stoffe sich befinden, die auf gewisse Bakterienarten von abtödtender Wirkung sind, und die bei dieser Einwirkung selbst verbraucht werden.

Buchner (54) bezeichnete diese im normalen Blutserum der Menschen und Tiere sich vorfindenden bakterientödtende Substanzen als „Alexine“ und charakterisirte dieselben (58) als zu den labilsten Körpern der physiologischen Chemie gehörig. Sie „werden bereits durch eine Erwärmung auf 50°—55°, ebenso durch das Sonnenlicht und durch die Alexine anderer Tierspecies zerstört; ausserhalb des Körpers gehen sie von selbst bald zu

Grunde, und es ist bis jetzt auf keine Weise gelungen, sie längere Zeit wirksam zu konservieren.“ Die Alexine wirken ebenfalls schädigend auf rote und weisse Blutkörperchen fremder Tier-species (globulicide Wirkung). Die Alexine einer bestimmten Tierart wirken, abgesehen von geringen individuellen Schwankungen, immer mit einer bestimmten, der betreffenden Tierspecies eigentümlichen Stärke auf die einzelnen Bakterien- und Blutzellenarten. Bei der gleichen Serum- und Bakterienart hängt (56) die bakterienfeindliche Action der Alexine ab von der Serummenge, welche mit einer bestimmten Bakterienzahl in Kontakt gerät. Die Bakterien sind durch ihre Lebensthätigkeit im Stande, die aktiven Stoffe des Serums zu zerstören.

Ausser diesen baktericid wirkenden Stoffen enthält das normale Blutserum mancher Tiere nun auch noch Körper, die gewisse Gifte unschädlich zu machen im Stande sind. So sind viele Schlangen, Igel, Schweine sehr resistent gegen Schlangengift. Das Huhn ist in hohem Grade für das Tetanusgift unempfindlich. Ratten und Mäuse ertragen ohne jeden Schaden Diphtheriegift.

Durch das Studium der Frage nach der Herkunft der baktericiden Substanzen des normalen Blutes wurde nun in gewissem Sinne ein Ausgleich zwischen der eben entwickelten Theorie, der sog. humoralen, und der cellularen Hypothese von *Metschnikoff* und damit auch eine den modernen pathologischen Begriffen näher stehende Anschauung erzielt. *Hankin* und *Kant-hack* (181), *Denys* und *Havet* (109) gelangten durch ihre Untersuchungen zu der Ueberzeugung, dass diese bakterienfeindliche Stoffe von den Zellen gebildet werden und zwar, wenn nicht ausschliesslich, so doch jedenfalls in der Hauptsache von den Leucocyten.

Sicher nachgewiesen wurde dies besonders durch die Experimente *Buchner's* (58). Durch Injection von sterilisierten Weizenkleberemulsionen in die Pleurahöhle von Kaninchen gewonnene bakterienfreie, stark Leucocyten haltige Exsudate wirkten stärker baktericid, als das Blut und das Serum desselben Tieres. Dass diese höhere Leistung nicht auf Phagocytose beruht, wurde nachgewiesen durch wiederholtes Gefrieren- und Wiederauftauenlassen der Exsudate. Obwohl nämlich hierbei die Leucocyten getödtet werden, war die Wirkung der Exsudate die gleiche, wie vorher. Dass die Alexine von den Leucocyten secerniert und

nicht, wie behauptet worden, durch den Zerfall derselben frei werden, bewies *Hahn* (177) durch seine Versuche mit Blut, das er direkt aus der Karotis nach *Lilienfeld* in eine Histonlösung fließen liess. In dem so behandelten Blute gehen nämlich die Leucocyten nicht, wie in gewöhnlichem Blute, zu Grunde. *Hahn* (178) brachte auch den Beweis, dass durch Erzeugung von Leucocytose die natürliche Widerstandsfähigkeit künstlich gesteigert werden kann. Demnach ist also die Menge der Alexine in einem Organismus nicht jederzeit eine constante und damit auch die auf ihrer Wirkung beruhende natürliche Immunität gewissen Schwankungen unterworfen. Künstlich lässt sich dieselbe steigern, abgesehen von hygienisch-diätetischen Massnahmen, die zu diesem Zwecke oft aus therapeutischen oder prophylaktischen Gründen mit Erfolg angewandt werden, einmal durch Einführung chemischer Körper, wie in den Versuchen von *Hahn* durch Albumosen oder Nuclein, dann durch Einführung von Bakterien und Bakterienprodukten. Es ist nun sehr charakteristisch für diese Form von Immunität, dass es zu ihrer Steigerung gegen eine bestimmte Infection auf bakteriellem Wege nicht etwa auch einer bestimmten Art von Bakterien bedarf, sondern dass dasselbe Resultat mit den verschiedensten Bakterien-species erreicht werden kann (*Emmerich* 126, *Bouchard* 45, *Kraus* und *Buswell* 213). Dass diese Erscheinung nicht auf dem Antagonismus verschiedener Bakterienarten im Körper beruht, bewies *Buchner* dadurch (52), dass er die Milzbrandinfection des Kaninchens durch getödtete Kulturen andersartiger Bakterien hemmte. *Pfeiffer* und *Issaeff* (282) fanden, dass Meerschweinchen durch die Behandlung mit *Bakterium coli*, *Bac. Proteus*, Typhusbacillen und *Bac. pyocyaneus* gegen eine später beigebrachte tödtliche Dosis von *Kommabacillen* geschützt werden können.

Issaeff zeigte (201), dass man dasselbe Resultat mit intraperitonealer Injection von Harn, Bouillon, Lösung von Nucleinsäure, Tuberculin und selbst physiologischer Kochsalzlösung erreichen kann. *Pfeiffer* und *Issaeff* (282) bewiesen aber auch, dass die durch Injection andersartiger Bakterien und deren Produkte in die Bauchhöhle von Meerschweinchen erzielte Schutzwirkung gegen Cholera-vibrionen bereits am 2. Tage ihre Höhe erreicht hat und nur so lange anhält, als in der Bauchhöhle Reizungsvorgänge durch die Verimpfung sich abspielen. Am 10. Tage etwa hört die Schutzwirkung auf, am

15. Tage ist sie immer völlig erloschen. Es handelt sich eben bei diesen Vorgängen nur um eine allgemeine und schnell vorübergehende Steigerung der Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen die verschiedensten Bakterien und deren giftige Produkte. Weil diese Vorgänge keinen spezifischen Charakter haben und sich damit von der sog. künstlichen Immunität wesentlich unterscheiden, hat *Buchner* (58) vorgeschlagen, diesen Zustand nicht mehr, wie bis dahin, als natürliche Immunität, sondern als „natürliche Resistenz, natürliche Widerstandsfähigkeit“ zu bezeichnen, um so schon durch den Namen die Verschiedenartigkeit der Zustände auszudrücken.

Bei der erworbenen oder künstlichen Immunität besitzt der Körper einen Stoff, der ihn vor der Infection mit einer bestimmten Krankheit schützt, und zwar erwirbt er sich denselben entweder durch das Ueberstehen der betreffenden Krankheit, wie es z. B. bei den akuten Exanthemen der Fall ist, oder durch die Einführung der eben diese Infection erzeugenden Mikroorganismen in abgeschwächter Virulenz oder deren Gifte. Die hierbei im Körper zu dessen Schutz gebildete Substanz kann zweierlei Natur sein. Es kann ihre Wirkung darin bestehen, dass sie die von den Bakterien abgesonderten Gifte unschädlich für den Körper macht, wobei dann die Bakterien selbst zunächst noch weiter wachsen können, oder aber sie wirkt schädigend und tödtend auf die Bakterien selbst. Die auf das Bakteriengift wirkende Substanz bezeichnet man als „Antitoxin“. Sie wurde zuerst von *Bekring* und *Kitasato* (28) 1890 nachgewiesen. Ersterer fand auch weiter, dass das Blut sowie das Blutserum von Tieren, welche gegen Diphtherie und Tetanus immunisirt sind, im Stande ist, die spezifische Immunität auf andere Individuen zu übertragen, und gründete auf diesen Satz seine Serumtherapie.

Die Antitoxine unterscheiden sich nun sehr wesentlich von den Alexinen. Sie sind (*Buchner* 58) weit haltbarere Körper, ertragen Temperaturen von 70–80°, Sonnenlicht, Fäulniss. Während die Alexine sich gegenüber den verschiedenen Bakterienarten ungleich je nach der Tierspecies verhalten, welcher das betreffende Serum entstammt, sind die Antitoxine in ihrer Natur nicht von der Tierspecies abhängig, in deren Serum sie vorkommen, sondern von dem speciellen Bakterientoxin, mit welcher die Immunität in dem betreffenden Falle erzielt worden ist.

Die Heilwirkung der Antitoxine beruht nach *Behring* und *Kitasato* (28) einfach auf einer Zerstörung des gebildeten Bakteriengiftes durch die Antitoxine als auf einer Neutralisirung im chemischen Sinne, wobei sich die Zellen des Organismus völlig passiv verhalten. Nach *Buchner* hingegen wirkt das Serum nicht direct auf das Gift, sondern erst auf Umwegen durch den Organismus.

Was die Herkunft der Antitoxine betrifft, so sind sie nach *Behring* reactive Produkte des tierischen Organismus, während *Buchner* dieselben als modificirte, umgewandelte, entgiftete Produkte der specifischen Bakterienzelle auffasst (58).

Während nun ein Tropfen eines hochwirksamen Diphtherieheilserums schon ein Meerschweinchen unempfindlich macht gegen eine sonst tödtliche Dosis von Diphtheriegift, ist dieses selbe Serum nicht im Stande, die in dasselbe ausgesäten Diphtheriebacillen zu tödten. Ebensowenig gehen auch die letzteren bei Injection eines inficirten Tieres mit genügender Dosis Heilserum sofort zu Grunde, obwohl ja der lokale Prozess zum Stillstande kommt, vielmehr leben sie vorerst an der Infectionsstelle weiter.

Eine von den seither erwähnten Schutzstoffen wesentlich verschiedene Substanz, nämlich die sog. specifisch baktericiden Stoffe, entdeckten nun *Pfeiffer* und seine Mitarbeiter *Kolle*, *Wassermann*, *Issaëff* u. Andere beim Studium der Immunität gegen Cholera und Typhus. *Pfeiffer* und *Wassermann* (290) fanden im Jahre 1893, dass die von ihnen durch Injection lebender oder getödteter Cholerakulturen immunisirten Meerschweinchen keine Spur von Giftfestigung besaßen, während andererseits das Serum dieser Tiere ausserhalb des Körpers auch keine stärker schädigenden Einwirkungen auf Cholerabacillen ausübte, als gewöhnliches Serum. Da sich aber gleichwohl eine hochgradige, sowohl aktive — durch Injection der Vibrionen —, als auch passive Immunität — durch Injection des Serums eines gegen Cholera immunisirten Tieres — erreichen liess, führten sie den Vorgang der Immunisirung gegen Cholera auf eine Umstimmung des Körpers zurück, welche diesen befähige, die eingebrachten Vibrionen sehr rasch zu tödten. Im Jahre 1894 veröffentlichte dann *Pfeiffer* (275) das nach ihm benannte Phänomen. Er injicirte eine virulente Cholerakultur in die Peritonealhöhle zunächst eines aktiv immunisirten Meerschweinchens und beobachtete dann die Vorgänge im Peritonealexsudate, indem er mit Glascapillaren ein

Tröpfchen desselben herausnahm und im hängenden Tropfen und gefärbten Deckglaspräparate untersuchte. Es fand sich nun, dass sofort nach der Injection die eingeführten Vibrionen sämtlich unbeweglich waren; nach 10 Minuten fanden sich zahlreiche Körnchen, durch Zerfall von Vibrionen entstanden, neben aufquellenden aber ihre Form noch erkennen lassenden Vibrionen. Nach wieder 10 Minuten sah man nur noch Granula und nach weiteren 20 Minuten auch diese nicht mehr. Die Vibrionen hatten sich sämtlich aufgelöst. Das Peritonealexsudat hatte dabei eine eigentümlich schleimige Beschaffenheit angenommen. Bei passiv immunisirten Tieren verlief der Vorgang in gleicher Weise. Wenn eine Oese einer virulenten Cholerakultur mit einer kleinen Menge Serum eines hoch immunisirten Tieres einem nicht vorbehandelten Meerschweinchen intraperitoneal injicirt wurde, trat in gleicher Weise die momentane Bewegungshemmung und der Zerfall der Vibrionen in sich völlig auflösende Granula ein. Pfeiffer (279) fand weiter, dass zwar auch im Reagenzglas, wenn man virulente Cholerakultur zu dem Serum eines immunisirten Tieres fügt, letzteres baktericid wirkt, dass dieser Vorgang jedoch wesentlich verschieden ist von dem im Tierkörper sich abspielenden Prozesse, weil starke Verdünnungen des Choleraserums im Reagenzglas wirkungslos sind, während sie im Tierkörper die typische baktericide Wirkung ausüben. Pfeiffer stellte deshalb die Hypothese auf: „dass die im Choleraserum enthaltenen immunisirenden Substanzen, welche an sich nur schwach entwicklungshemmende Eigenschaften besitzen, genetisch zusammenhängen mit den erst im Meerschweinchenperitoneum sich bildenden specifisch Vibrionen auflösenden Stoffen und gewissermassen eine Vorstufe derselben darstellen.“

Da die specifisch baktericiden Körper Pfeiffer's die Mikroben im Tierkörper auflösen, schlägt C. Fränkel (140) vor, sie als „lysogene“ Stoffe zu bezeichnen, um so jede Verwechslung mit den grundverschiedenen, aber ebenfalls baktericid wirkenden Alexinen zu vermeiden.

Nach Pfeiffer kommt der nach ihm benannten Reaction strenge Specifität zu, indem nur wirkliche Cholera-vibrionen von Choleraimmunserum in der beschriebenen Weise aufgelöst werden (275, Pfeiffer und Issaëff 282, 283). Hiervon ausgehend schlug er vor, diese strenge Specifität zu der oft schwierigen Differentialdiagnose zwischen Cholera- und ähnlichen Vibrionen zu be-

nützen (275). Da weitere Untersuchungen (284) zeigten, dass das Serum von gegen verschiedene andere pathogene Bakterien, vor allem gegen Typhusbacillen, immunisirten Tieren dieselbe spezifische Reaction zeigte, schlug Pfeiffer auch vor, letztere zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen von verwandten Arten, besonders von *Bact. coli commune* zu verwerten.

Es lag nun natürlich nahe, zu untersuchen, ob das Blutserum von Menschen, die Cholera oder Typhus überstanden haben und dadurch gegen diese Krankheit eine erworbene Immunität besitzen, dieselbe Reaction gebe, wie das Serum der künstlich immunisirten Tiere. *Lazarus* (217) und *Klemperer* (205) hatten schon gezeigt, dass das Serum von Cholera-reconvalescenten, Meerschweinchen ins Peritoneum eingespritzt, diesen gegen nachfolgende intraperitoneale Injection virulenter Cholera-culturen eine hochgradige Schutzkraft verlieh, und *Stern* (329) hatte mit dem Serum von 15 Typhus-reconvalescenten, das er gleichzeitig mit einer sicher tödtlichen Menge virulenter Typhuskultur Mäusen und Meerschweinchen injicirte, in 9 Fällen die Tiere erhalten können. *Pfeiffer* (277, *Pfeiffer* und *Kolle* 284) fanden nun, dass zwar schon das Serum normaler und an beliebiger Krankheit leidender Menschen eine grosse Wirkung gegen die intraperitoneale Cholera- und Typhusinfektion des Meerschweinchens zeigt, dass aber sowohl ein quantitativer, als auch ein qualitativer Unterschied zwischen normalem Menschenserum und dem Serum von Cholera- und Typhus-reconvalescenten besteht. Die quantitative Differenz zeigt sich daran, dass man von normalem Menschenserum das 20—100 fache der Dosis des Cholera- oder Typhuserums gebraucht, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Die qualitative Verschiedenheit beider Serumarten ist durch den Mangel einer spezifischen Wirkung des normalen Serums charakterisirt. Diese spezifische Blutveränderung schlug nun *Pfeiffer* vor, für die nachträgliche Diagnose einer überstandenen Cholera (277) oder eines überstandenen Typhus (*Pfeiffer* und *Kolle* 284) bei dem Reconvalescenten zu verwerten.

Die angegebene neue Methode der Differentialdiagnose der Cholera-vibrionen, Typhusbacillen und anderer Bakterien durch Immunserum wurde allenthalben nachgeprüft und fand Bestätigung, so in den Arbeiten von *Sobernheim* (323), *Dunbar* (117), *Funk* (146), *Löffler* und *Abel* (228).

Allerdings erhielt *Metschnikoff* (244) auch eine Umwandlung von Cholera-vibrionen in vitro, indem er Cholera-immunserum mit Peritoneallymphe eines nicht immunisirten Kaninchens auf die Vibrionen einwirken liess, und *Bordet* (40) sah dieselbe Erscheinung, wenn er statt Peritoneallymphe ganz frisches Blutserum eines nicht immunisirten Tieres verwandte. Doch ist die Wirkung wesentlich geringer, als im Tierkörper.

Die Thatsache, dass die *Pfeiffer'sche* Reaction ausschliesslich im Tierkörper vor sich geht, liess ihre allgemeine Einführung in die Praxis nicht als sehr wahrscheinlich erscheinen. Es war daher ein wesentlicher Fortschritt, als *Gruber* und *Durham* auf eine Erscheinung aufmerksam machten, die zwar schon früher gelegentlich beobachtet worden war, jedoch ohne dass ihr jemand eine besondere Bedeutung beigemessen hatte.

Charrin und *Roger* (75) machten nämlich im Jahre 1889 die Beobachtung, dass, wenn sie Pyocyaneuskeime in das Serum von gegen diese immunisirten Kaninchen und in normales Serum säten, ersteres nach 24 Stunden klar und durchsichtig war und einen aus kleinen Krümmeln bestehenden Bodensatz zeigte, während letzteres völlig gleichmässig getrübt war. Die mikroskopische Untersuchung zeigte diese Krümmeln als aus zusammengeballten Bakterienhäufchen bestehend. Sie fassten den Vorgang als Teilerscheinung der Entwicklungshemmung und Verkümmderung der Bakterien auf, verglichen ihn mit der Wirkung kleiner Mengen von Antiseptics und legten ihm keine besondere Bedeutung bei. Hingegen war *Metschnikoff* (242), der im Jahre 1891 dieselben Vorgänge bezüglich des nach ihm benannten *Vibrio* und des *Pneumococcus* beobachtete, geneigt, der Erscheinung eine wichtige allgemeine Bedeutung beizumessen. Als er sie jedoch bei den gegen Schweineseuche immunisirten Tieren vergebens gesucht hatte, wurde er irre an ihrer Bedeutung und studierte sie nicht weiter. Zwei Jahre später bestätigte *Issaëff* (200) die Beobachtungen *Metschnikoff's* und begegnete bald darauf derselben Erscheinung beim gemeinschaftlich mit *Ivanoff* unternommenen Studium des nach letzterem benannten *Vibrio* (202). Auch *J. W. Wahsbourn* (354) beobachtete das besondere Verhalten der Bakterien in ihrem Immunserum. Mit Ausnahme von *Metschnikoff* hatten bis dahin alle Autoren den Vorgang bloss als eine Erscheinung der durch das Immunserum bewirkten Entwicklungshemmung ohne besondere Bedeutung aufgefasst. Sie hatten

zudem alle nur mit unverdünntem Serum gearbeitet und die Veränderungen erst nach längerem Verweilen der Proben im Brutofen studiert. Bei diesem Vorgehen erhält man jedoch auch mit dem Serum normaler Tiere zumeist ein ähnliches und nur quantitativ verschiedenes Resultat. Es war somit die von *Bordet* (40) zuerst gewonnene Erkenntnis, dass Immunsera im Gegensatz zu gewöhnlichem Serum sofort und in starker Verdünnung unter dem Mikroskop wahrnehmbare Bewegungshemmung und Haufenbildung der zugehörigen Bakterien hervorrufen, ein wesentlicher Fortschritt in der Lehre dieser eigentümlichen Erscheinung sowohl, als auch auf dem Wege zu ihrer praktischen Verwendbarkeit. Aber auch *Bordet* verfolgte die Sache nicht weiter und legte dem Vorgange keine spezifische Bedeutung bei. Er bemerkt selbst, er könne nicht entscheiden, ob diese Vereinigung zu Klümpchen eine Thätigkeit des *Vibrio* selbst, oder nur ein physikalischer Vorgang sei.

Zur Zeit der Veröffentlichung *Bordet's* nun war *Gruber* mit *Durham* nach seiner eigenen Angabe (164) bereits seit vielen Monaten mit dem Studium dieses Vorganges beschäftigt. Ebenso wie *Bordet* hatte *Gruber* beobachtet, dass die Wirkung der Immunsera in vitro momentan und auch in starker Verdünnung eintrat. Aber im Gegensatz zu allen früheren Forschern erkannten *Gruber* und *Durham* die wichtige Bedeutung des Phänomens und haben die allgemeine Aufmerksamkeit auf dasselbe gelenkt. Sie führten die Erscheinung auf die Anwesenheit besonderer Stoffe im Immunsorum zurück, die sie Verkleber, „Agglutinine“ nannten. Sie fanden das Phänomen bei dem Choleravibrio, dem Typhusbacillus, dem *Bact. coli commune* und dem *Bacillus pyocyaneus*.

Den Vorgang selbst schilderten *Gruber* und *Durham* folgendermassen (166): „Mischt man der Aufschwemmung der Agarkultur einer der genannten Bakterienarten das betreffende Schutzserum bei, so sieht man die Bakterien zu grossen Ballen verkleben und die Eigenbewegung zum Stillstande kommen. Hochwirksame Immunsera bringen noch in erstaunlich grossen Verdünnungen deutliche agglomerirende Wirkungen hervor. Soll aber die Erscheinung rasch und vollständig eintreten, dann muss man höhere Serumconcentrationen anwenden. Je höher die gewählte Concentration ist, um so überraschender ist der Erfolg. Verfügt man über hochwirksames Serum, so kann man durch Zusatz

von 5 Proc., von 1 Proc. und noch weniger Serum zur Aufschwemmung der vollvirulenten Bakterien binnen kurzer Zeit vollständige Agglomeration und Bewegungshemmung erzielen. Es ist gar nicht notwendig das Mikroskop anzuwenden, um die Wirkung des Serums wahrzunehmen. Schon mit unbewaffnetem Auge erkennt man die Zusammenballung der Bakterien daran, dass die gleichmässige Trübung der Flüssigkeit bald flockig wird, die Flocken immer grösser werden und zu Boden sinken, wobei sich die Flüssigkeit vollkommen klärt. Die ganze Erscheinung, die nach Zusatz des Immunserums zur Bakterienaufschwemmung eintritt, gleicht vollkommen der allmählichen Ausscheidung eines flockigen Niederschlages aus einer Salzlösung nach Zusatz eines Fällungsmittels.“

Gruber und *Durham* legten sich nun auch die wichtige Frage vor, ob diesem Vorgange eine strenge Specificität zukomme, und gelangten in dieser Hinsicht zu folgendem Resultate. Auch das wirksamste Choleraserum (166) war gegen viele Vibrionen völlig wirkungslos, ebenso Typhusserum höchster Wirksamkeit gegen zahlreiche Arten von Colibakterien. Hingegen wirkte Choleraserum auf den *Vibrio Ivánoff*, *Vibrio Seine-Versailles* und den *Vibrio Berolinensis* ebenso oder fast genau so intensiv, wie auf die echten Cholera-vibrionen. Während nun freilich die beiden ersteren Sorten von den meisten Bakteriologen zum Cholera-vibrio gerechnet werden, ist dies für den letzteren nicht der Fall. Entsprechend fand *Vagedes* (349) einige choleraähnliche Vibrionen durch Choleraserum stärker, als durch normales Serum beeinflusst. Die Wirkung des Typhusserums fand *Gruber* im Allgemeinen strenger spezifisch begrenzt. Jedoch hat er auch Bakterien gefunden, die zwar, wie z. B. der *Bacillus enteritidis* von *Gärtner*, den Typhusbacillen ähnlich, jedoch sicher nicht mit diesen identisch sind, und doch von Typhusserum ziemlich stark beeinflusst werden. Allerdings zeigten sich auch hier noch quantitative Unterschiede in der Wirkung des Typhusserums auf die *Eberth'schen* Bacillen und in der auf verwandte Bakterien bei der Erprobung von verschiedenen Serumverdünnungen. *Gruber* nimmt dementsprechend an (162), dass die Wirkung der Immunsera keine spezifisch abgegrenzte, sondern eine graduell abgestufte und zwar je nach dem Grade der Verwandtschaft der betreffenden Mikroorganismen sei, so dass die Agglutinine gegen die eigene Art immer am stärksten wirken. Wie *Gruber* selbst

zugiebt, wird dadurch der Wert der von ihm vorgeschlagenen Methode der Diagnostik der Choleravibrionen und Typhusbacillen mit zugesetztem Immunserum wesentlich geschmälert. Jedoch wird die Methode dadurch keineswegs diagnostisch wertlos gemacht. „Bestehen auch keine durchgreifenden qualitativen, so bestehen doch in den meisten Fällen genügend grosse quantitative Unterschiede in der Wirkung der Immunsera auf ihre specifisch zugehörigen und auf fremde Bakterien, um sie diagnostisch verwerten zu können.“

Die Entdeckung *Gruber's* fand gleich nach ihrer Veröffentlichung Bestätigung und Erweiterung durch die Arbeiten von *Pfeiffer* und *Kolle* (285, 287), *Pfeiffer* und *Vagedes* (289), *Sobernheim* (324). Doch hielt *Pfeiffer* die strenge Specificität der Wirkung der Immunsera auch für die Agglutinationswirkung derselben entschieden fest. *Gruber's* Ansicht der bedingten Specificität der Agglutinine stimmten bei *Gilbert* und *Fournier* (152), *Achard* und *Bensaude* (8), *Vedel* (350), *Ziemke* (395) und Andere.

Wie nun *Pfeiffer* gleich nach der Entdeckung seiner Reaction dieselbe auch umgekehrt zur Erkennung von abgelaufenen Krankheiten vermittels der Einwirkung des durch dieselbe modificirten Serums auf die homologen Bakterien verwendete, so dachten auch *Gruber* und *Durham* sogleich daran, mit Hilfe der Bakterien das Blut auf seinen Gehalt an specifischen Agglutininen zu prüfen. Bereits in seiner ersten Mitteilung über die gemeinsamen Untersuchungen (118) berichtete *Durham*, dass man den Wirkungswert der Immunsera mittels ihrer agglutinirenden Wirkung auf die entsprechenden Bakterien bemessen könne, und *Gruber* teilte in der Sitzung der K. K. Gesellschaft der Aerzte Wiens am 28. Februar 1896 mit, dass man mit Hilfe der Reaction das Entstehen, Wachsen und die Dauer der aktiven Immunität bei Meerschweinchen überwachen könne. In seinem am 9. April 1896 auf dem XIV. Kongress für innere Medicin in Wiesbaden gehaltenen Vortrage legte *Gruber* besonders Gewicht gerade auf die von ihm erwiesene Möglichkeit des Nachweises der Agglutinine im Blute immunisirter Meerschweinchen. Ferner lud er die Kliniker ein, Beobachtungen über die specifisch agglutinirende Wirkung des Blutserums von Menschen, die Typhus oder Cholera überstanden haben, zu machen.

Wie *Gruber* ein Jahr später (164) berichtete, hatte auf seine Veranlassung Dr. A. S. *Grünbaum* im März 1896 begonnen, das

Blut von Typhuskranken und von Personen, welche Typhus überstanden hatten, im Vergleich mit dem normaler Individuen auf Agglutinine zu untersuchen, und hatte bald entdeckt, dass das Blut von Menschen, welche an Typhus erkrankt sind, specifisch agglutinierend auf Typhusbacillen wirkt, und dass diese specifische Wirkung bereits sehr frühzeitig (am 11. Krankheits-tage) nachweisbar sein kann. Wegen Mangels an Material mussten diese Versuche abgebrochen werden, und unterblieb auch zunächst deren Veröffentlichung. Lange bevor aber letztere nach weiteren Untersuchungen gemacht wurde, nämlich am 26. Juni 1896, schlug *Widal* die zunächst allgemein nach ihm benannte Serodiagnostik des Abdominaltyphus vor. Die Reaction selbst war genau die von *Gruber* angegebene, nämlich die Diagnose einer bestimmten durch den Typhusprocess gesetzten Blutveränderung und damit dieser Krankheit selbst durch die specifische Wirkung des Blutes auf die Typhusbacillen. Das Neue und sehr Verdienstvolle der Mitteilung *Widal's* besteht darin, dass er zuerst öffentlich darauf hinwies, dass die Reaction schon im Beginne der Krankheit, etwa Ende der ersten Woche, vorhanden sei und somit zur Diagnose verwendet werden könne zu einer Zeit, wo die übrigen Symptome des Typhus oftmals noch keine sichere Diagnose gestatten. *Gruber* hatte hingegen durch seine Aufforderung auf dem Wiesbadener Kongresse den Weg gezeigt, der einmal beschritten notwendig über kurz oder lang zur Serumdiagnose des Abdominaltyphus führen musste. Es ist also wohl billig, die Reaction nicht, wie es anfangs geschah, einfach als „*Widal'sche*“ zu bezeichnen, sondern sie mit dem Namen beider Autoren zu belegen, also „*Gruber-Widal'sche* Reaction“ zu benennen.

Bevor wir uns mit der Serodiagnostik des Typhus selbst beschäftigen, dürfte es wohl angebracht sein, zunächst noch kurz unsere Kenntnisse über das Wesen dieser praktisch wichtig gewordenen Reaction zusammenzufassen.

Wie schon angedeutet, stützte *Gruber* auf seine Studien über die Agglutination der Bakterien eine neue Hypothese über das Zustandekommen der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprocesse (162). „Nach dieser sind die — von ihm — sogenannten Agglutinine identisch mit den durch den Immunisirungsvorgang im Tierkörper gebildeten specifischen Antikörpern. Die Wirkung dieser Agglutinine ist

für das Zustandekommen der Immunisation von ausschlaggebender Bedeutung in so fern, als sie die Hüllen der Bakterien zum Verquellen bringen. Dieser Vorgang verrät sich dadurch, dass die Bakterien klebrig werden, sich zu grossen Ballen vereinigen und ihre Eigenbewegung verlieren. Hierdurch nun machen die Agglutinine das Bakterienprotoplasma den Alexinen zugänglich, wodurch der Tod der Bakterien herbeigeführt wird. Die Agglutinine werden bei dieser Einwirkung auf die Bakterien verbraucht. Daher ist die Wirkung der Immunsäfte genau der angewandten Menge proportional. Aktive und passive Immunität sind im Wesen identisch. Beide Immunitäten beruhen in gleicher Weise auf dem Vorhandensein der Agglutinine in den Körpersäften. Die Agglutinine sind sicher Abkömmlinge der Leibesbestandteile der Bakterien, werden jedoch erst im immunisirten Tiere durch Umwandlung erzeugt.“ Demnach wäre also kein wesentlicher Unterschied zwischen der Agglutination, oder wie *Pfeiffer* diesen Vorgang bezeichnete, der Paralysewirkung *in vitro* und der sog. *Pfeiffer'schen* Reaction im Tierkörper.

Dieser Ansicht traten nun verschiedene Autoren mit sehr gewichtigen Versuchsergebnissen entgegen. *Pfeiffer* (281) besäte eine Choleraserumverdünnung, die im Reagenzglase so gut wie keine, im Meerschweinchenperitoneum aber starke baktericide Wirkung hatte, mit Cholera-vibrionen und stellte sie 24 Stunden in den Brütschrank. Die Röhren aber waren nach dieser Zeit durch die massenhafte Entwicklung lebhaft schwärmender Vibrionen stark getrübt. Wurde nun zu 1 cem dieses sicherlich aller baktericiden und entwicklungshemmenden Substanzen beraubten Bouillongemisches noch 1 Oese virulenter Cholera-kultur hinzugefügt und dann die so gewonnene Aufschwemmung neuen Meerschweinchen intraperitoneal injicirt, so erhielt man vollständig typische, in 20 Minuten sich abspielende Vibrionenauflösung (cit. *Dieudonné* 112). Dieses sogen. „Experimentum crucis“ wurde durch *Dieudonné* (l. c. p. 26) bestätigt. Hiernach sind also die im Reagenzglase wirkenden agglutinirenden und die im Tierkörper ihre Wirkung entfaltenden lysogenen Substanzen verschieden. *Pfeiffer* und *Kolle* (287) fanden ferner, dass das Serum von Menschen, das fünf Monate nach der subcutanen Injection von Cholera-vibrionen ein Agglutinationsvermögen besass, gleich dem normalen Serum, doch noch zu derselben Zeit in 30, ja 100fach geringeren Dosen das *Pfeiffer'sche* Phänomen hervorrief, als nor-

males Serum. Das gleiche Resultat zeigten Typhusreconvalescenten. *Pfeiffer* (cit. *Kolle* 209) konnte nämlich nachweisen, dass bei einigen Blutproben von solchen die Agglutination in vitro in der zweiten bis vierten Woche der Reconvalescenz fehlte, die gleichen Blutsera aber eine starke spezifische Schutzkraft im Tierkörper entfalteten. *Achard* (4) fand ebenfalls, dass das Blut eines Typhusreconvalescenten am 10. Tage der Entfieberung keine Agglutination, aber dieselbe immunisirende Kraft zeigte, wie das agglutinirende Serum von noch im Fieber liegenden Typhuskranken. *Levy* und *Gissler* (224, 225) untersuchten die passive Schutzwirkung des Serums Typhuskranker und gelangten zu dem Resultate, dass die erzielten Schutzwirkungen keineswegs der Höhe des Agglutinationsvermögens proportional waren. Gegen die Identität der agglutinirenden und baktericiden Körper sprechen auch die Hundeversuche von *E. Fränkel* und *M. Otto* (145). Das Blut von Hunden, denen per os Typhusbacillen zugeführt waren, hatte agglutinirende Fähigkeit, während immunisirende nicht oder nur ganz vereinzelt beobachtet werden konnte. *O. Förster* (138) erwies die Verschiedenheit beider Substanzen durch halbstündiges Erhitzen des Serums auf 55°. Die baktericide Wirkung wurde dadurch vernichtet, die agglutinirende aber blieb unverändert.

A. Taurelli Salimbeni (308) stellte Untersuchungen über die Frage an, ob wirklich im immunisirten Tierkörper die injicirten Choleravibrionen vor ihrer Vernichtung agglutinirt werden, wie es ja die *Gruber'sche* Hypothese voraussetzt. Er injicirte hochimmunisirten Tieren Choleravibrionen und entnahm nach kürzerer und längerer Zeit wiederholt Proben derselben mittels Capillarröhrchen. Die Vibrionen zeigten sich zwar zum grossen Theile immobilisirt, aber nie zu Häufchen vereint. Sofort im hängenden Tropfen untersucht, liess sich die erst jetzt eintretende Haufenbildung in ihrer Entwicklung beobachten. *Salimbeni* hält es demnach für erwiesen, dass im Tierkörper keine Agglutininung stattfindet, und vermutet, dass es dazu des Zutrittes der Luft bedürfe.

Neuerdings sucht hingegen *J. Trumpp* (344, 345) die *Gruber'sche* Hypothese zu stützen. Er theilt eine Aufschwemmung von Cholerakulturen in zwei Portionen und lässt auf die eine derselben eine geringe Menge Choleraserum, das durch Erwärmen auf 60° der baktericiden Fähigkeit beraubt ist, eine Stunde lang

bei Brutwärme einwirken, wobei starke Agglutination eintritt. Setzt er nun zu beiden Teilen eine gleiche Menge frischen Serums normaler Tiere und begiesst dann mit beiden so behandelten Kulturen von Zeit zu Zeit Gelatineplatten, so zeigen sich die agglutinierten Vibrionen durch die Alexine vollständig oder fast vollständig vernichtet, und die Platten bleiben steril, während bei den anderen eine zwar deutliche, aber viel schwächere und nur vorübergehende Verminderung der Keimzahl eintritt. Dieser Versuch beweist allerdings, dass die Agglutinine ausserhalb des Körpers einen schädigenden Einfluss auf die Bakterien ausüben, aber es bleibt daneben doch die durch die angeführten Beobachtungen erwiesene Thatsache bestehen, dass die baktericiden Vorgänge im Tierkörper sich sicherlich auch ohne die Anwesenheit der Agglutinine vollziehen. Nach weiteren Versuchen *Trumpp's* mit Meerschweinchen von sehr verschiedenem Agglutinationswerte ist der schädigende Einfluss, den die Immunsera in vitro auf die Bacillen ausüben, anscheinend proportional dem Agglutinationsvermögen des betreffenden Serums. Ferner veranstaltete er auch den Versuchen *Salimbeni's* entsprechende Experimente und kam dabei zu dem entgegengesetzten Schlusse, „dass auch innerhalb des Tierkörpers typische Haufenbildung der Bakterienauflösung vorangehen kann, dass dieselbe jedoch nur unter gewissen Versuchsbedingungen bei genügend hohem Immunitätsgrade des Tieres und bei nicht zu grosser Zahl der eingeführten Keime zur Beobachtung gelangt.“ Der schädigende Einfluss der Agglutinine auf die Lebensfähigkeit der Bakterien beruht nach *Trumpp* in der Quellung der Hüllen der letzteren.

Demgegenüber vertreten die meisten Autoren, wie wir gesehen haben, auf sehr überzeugende Beobachtungen gestützt, die Ansicht, dass die Agglutinine und die spezifisch baktericiden Antikörper ganz verschiedene Stoffe sind. Gleichwohl nehmen nicht nur *Gruber*, sondern auch *Pfeiffer* und viele andere Autoren an, dass das Agglutinationsvermögen in engem Zusammenhange mit der Immunität steht, eine „Immunitätsreaction“ darstelle. *Widal* hingegen bezeichnet den Vorgang als „Infectionsreaction“ und glaubt, dass er in keiner Beziehung zu Immunität stehe.

Was nun das Wesen der Agglutinine angeht, so ist es bis jetzt ebenso wenig gelungen, dieselben zu isoliren, wie die übrigen hypothetischen Bakterien schädigenden Stoffe des Blutes.

Diese lassen sich daher nur an ihren Eigenschaften erkennen und studieren.

Da hat sich denn vor allem eine sehr grosse Tenacität der Agglutinine ergeben.

Achard (1a) hat gezeigt, dass das Tageslicht auch bei wochenlanger Einwirkung das Agglutinationsvermögen des Typhusserums nicht ändert.

Auch gegen die Fäulniswirkung zeigen die Agglutinine eine grosse Widerstandskraft. *Widal* und *Sicard* (387, pag. 380) berichten über das Serum eines gegen Typhus immunen Esels, das sie 14 Monate lang im Laboratorium aufbewahrt, und das nach dieser Zeit, obwohl mit einer dicken Schicht von Schimmelpilzen bedeckt, noch in der Verdünnung von 1:16000 agglutinierte, und über das Serum eines Typhuskranken, das nach dreimonatlicher Aufbewahrung bei gleicher Verunreinigung sein Agglutinationsvermögen, das höchste bis jetzt beim Menschen beobachtete, 1:12000, unverändert behalten hatte.

Nicolle und *Halipré* (258), ebenso *Hayem* (185) erhitzten Typhusserum auf 60°, ohne dass der Agglutinationswert beeinträchtigt wurde. *Achard* und *Bensaude* (12), wie auch *Widal* und *Sicard* (377, 384) erhitzten Milch mit Agglutinationsvermögen, die sich zu solchen Versuchen besser eignet, längere Zeit auf 60°, ohne letzteres zu beeinträchtigen, bei Erhitzen auf 80° beobachteten jedoch die letzteren Autoren ein völliges Verschwinden desselben, während *Achard* und *Bensaude* noch nach Erhitzen auf 100° Spuren von Agglutination beobachteten. *Jemma* (189) kam zu dem Resultate, dass das Phänomen der Agglutination durch Temperaturen von 37° auf 96 Stunden, von 40° auf 50 Stunden nicht beeinflusst, erheblich aber durch Temperaturen von 55° auf 40 Minuten und 61° auf 20 Minuten verzögert und abgeschwächt wird, bei 70° auf 10 Minuten aber das Serum seine bacillenfällende Eigenschaft vollkommen verliert.

Widal und *Sicard* (387, pag. 378) studierten das Verhalten der Agglutinine zu den einzelnen Bestandteilen des Blutplasmas. Fällten sie aus demselben mit Natriumchlorür die fibrinogene Substanz aus, so zeigte sowohl die Lösung dieser, als auch das Filtrat die Reaction. Wenn nun aber aus letzterem mit Magnesiumsulfat auch die Globuline niedergeschlagen waren, gab das nun erhaltene Filtrat nur bei sehr hochgradigem Agglutinationsvermögen des Blutes noch eine schwache Reaction,

während die Lösung der Globuline immer sehr deutlich agglutinirte. Dementsprechend fand auch *Widal*, dass Blutserum schwächer agglutinirte, als durch Behandlung des Blutes mit Blutegelextrakt gewonnenes flüssiges Blutplasma, und dass bei der Filtration von Urin durch das Porzellanfilter derselbe sein Agglutinationsvermögen, wenn er solches besessen, verlor. Dasselbe zeigten *Achard* und *Bensaude* für agglutinirende Milch. Das zurückgehaltene Kasein enthielt sämtliche Agglutinine. Die aus ihren Lösungen abgeschiedenen Eiweiskörper halten also die Agglutinine zurück und zwar vollständig bei mässig starkem, teilweise bei sehr starkem Agglutinationsvermögen. Dass nun aber die Agglutinine selbst ein Eiweisskörper sind, lässt sich aus diesen Thatsachen um so weniger schliessen, als *Widal* (387, pag. 379) bei Typhusreconvalescenten zeitweise im Urin leichtes Agglutinationsvermögen beobachtete, auch wenn in demselben keine Spur von Albumen war.

Wie schon bemerkt, betrachtet *Gruber* (162) die Agglutinine als Abkömmlinge von Leibesbestandteilen der Bakterien, und es ist dies gewiss schon ihrer Specificität wegen sehr wahrscheinlich. Die betreffenden Bakterienprodukte müssten dann im Körper eine Umwandlung erfahren. *Gruber* vermutet, dass dieser Vorgang in den Leukocyten sich vollzieht, und auch *Widal* denkt an diese Möglichkeit, obwohl er (377), wie auch *Achard* und *Bensaude* (10), bewiesen hat, dass die Leukocyten wenigstens ausserhalb des Körpers keine Agglutinine absondern. Neuere Untersuchungen haben nun auch in dieser Hinsicht wichtige Aufschlüsse gegeben.

Nach *Pfeiffer* und *Marx* (288) finden sich die specifisch baktericiden Körper der Cholera im Knochenmark, in den Lymphdrüsen, besonders aber in der Milz früher und in grösserer Menge, als im übrigen Körper und im Blutserum. *Wassermann* (355a) wies dasselbe für Typhus nach.

Pfeiffer fand auch die Agglutinine in der Milz früher und in grösserer Concentration als im Blutserum. *Dieudonné* (112 pag. 48) stellte sich von den verschiedenen Organen eines immunisirten Kaninchens Emulsionen her, in dem eine bestimmte Menge von einem jeden mit Glaspulver in einer Reibschale verrieben und mit abgemessenen Mengen einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung gemischt wurde. Die Emulsionen wurden 24 Stunden im Kühlen aufbewahrt, um die Stoffe möglichst

vollständig auszulaugen. Vergleichende Untersuchungen ergaben, dass die Emulsion der Milz stärker, als die der anderen Organe und als das Blutserum agglutinierte. Es sind demnach die Blut bildenden Organe, das Knochenmark, die Lymphdrüsen, vor allem aber die Milz als die Bildungsstätten der lysogenen Körper und der Agglutinine zu betrachten.

Experimentell hervorgerufen lässt sich das Agglutinationsvermögen nicht nur durch Injection von lebenden, sondern auch von toten Bakterien. Der Ort der Injection ist gleichgültig. Bei Fütterung von Cholera- oder Typhuskulturen erreichte *Achard* (1a) bei Kaninchen keine Agglutinationswirkung des Blutes. Wie schon angeführt, kamen *E. Fränkel* und *Otto* (145) bei der Fütterung von Hunden mit Typhuskulturen zu entgegengesetztem Resultate. Nach Injection von Bakterienkulturen beim Tiere beobachteten *Achard* und *Bensaude* (29, pag. 254) das Auftreten der Agglutinationswirkung am dritten oder vierten Tage.

Es sei nicht unerwähnt, dass es *Grünbaum* (169, pag. 331 Anm.) auffiel, dass die Agglutination und die Lähmung der Eigenbewegung der Bakterien nicht parallel gehen. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür scheint ihm die zu sein, dass im Immuserum zweierlei Substanzen sind, von denen die eine lähmt, die andere agglutiniert. Die erstere scheint ihm sogar die diagnostisch wichtigere zu sein. *Dieudonné* (112, pag. 16) kommt auf Grund eigener Beobachtungen zu derselben Anschauung.

Die *Gruber - Widal'sche* Reaction lässt sich nun nicht allein im Blute nachweisen, obwohl sie in diesem in höherem Grade, als in den übrigen Körpersäften vorhanden ist. Wie schon bemerkt, tritt sie mitunter im Urin auf, jedoch in ganz unregelmässiger Weise und höchstens im Verhältnis von 1:10 (*Widal* 363). *Achard* und *Bensaude* (12), dann *Thiercelin* und *Lenoble* (334) wiesen sie in der Milch Typhuskranker nach. *Widal* und *Sicard* (377) fanden sie in dem serösen Inhalte von Epidermisblasen, die sie durch künstliche Hautreize hervorgerufen, ferner in der Oedemflüssigkeit, in dem serösen Ergüsse des Pericards, der Pleura, des Peritoneums, einmal in der Galle, jedoch immer in wesentlich geringerem Grade, als im Blutserum; so zeigte in einem Falle letzteres ein Agglutinationsvermögen von 1:350, während das der Perikardialflüssigkeit 1:60 betrug. Vergebens suchten sie die Reaction in der Flüssigkeit der Samenblasen, im Speichel und im Humor

aqueus. Bei der Thränenflüssigkeit fanden sie, dass sich das Agglutinationsvermögen mit den physiologischen Sekretionsbedingungen änderte. Die natürliche Thränenflüssigkeit reagirte positiv, die künstlich gewonnene negativ oder schwach.

Eine aufs Erste etwas auffällige Erscheinung in der Lehre von der Agglutination ist die Thatsache, das nicht nur die lebenden Bakterien dieses Phänomen zeigen, sondern auch die toten Bakterienleiber. *Bordet* (41, pag. 208) beobachtete, dass durch Chloroformdämpfe getötete Choleravibrionen von Choleraserum agglutinirt werden. *Widal* und *Sicard* (377) studierten diese Erscheinung genauer an den Typhusbacillen. Sie fanden, dass die durch eine Temperatur von 70—100° getödteten Bacillen ihre Empfindlichkeit gegen die Agglutinine teilweise, aber nicht ganz verloren haben, während die $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden einer Temperatur von 57—60° ausgesetzten und dadurch getödteten Bacillen ebenso wie lebende agglutinirt werden. *Dieudonné* (112, pag. 15) fand bei Versuchen mit durch Chloroformdämpfe abgetödteten Cholerakulturen, dass die Reaction hierbei sogar schneller und intensiver, sowie bei geringeren Serummengen eintritt, als bei lebenden Kulturen. Dagegen gelingt die Reaction bei Bakterien, die auf weniger schonende Weise, wie durch Siedehitze, abgetödtet sind, nach seinen Beobachtungen nicht mehr. „Offenbar darf also eine wesentliche Aenderung der Leibessubstanz der Bakterien nicht eingetreten sein, wenn die Agglutination zu Stande kommen soll.“ Besonders für die Praxis verwertbar scheinen *Widal* mit Formol getödtete Typhuskulturen. Er fügt zu 50 Tropfen einer ein bis zwei Tage alten Kultur einen Tropfen Formol. Die Bacillen verhalten sich alsdann wie „eibalsamirt“. Zwei 5 Monate in dieser Weise aufbewahrte Kulturen liessen sich nach dieser Zeit ebenso leicht agglutiniren wie vordem. *Widal* hält diese Thatsache für sehr wichtig, da die Kulturen wie ein chemisches Reagenz aufbewahrt und verwendet werden könnten, jedoch giebt er zu, dass, falls eine zweifelhafte Reaction sich ergibt, man genötigt ist, mit einer jungen lebenden Kultur die Kontrolprobe zu machen. Auch ist zu bemerken, dass das wichtigste Zeichen des Agglutinationsvorganges, die Immobilisation der Bakterien, für die Beurteilung der Reaction wegfällt, wenn dieselbe mit einer toten Kultur angestellt wird. Jedenfalls geht aber aus dieser Reaction der

toten Bacillen hervor, dass die Agglutination kein Lebensvorgang derselben ist, sondern vielmehr eine chemische bzw. physikalische Reaction ihres Protoplasmas. Diese Thatsache ergibt sich auch aus den Untersuchungen von *Kraus* (212). Ihm gelang es, aus den keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus-, und Pestbacillenkulturen bei Zusatz von homologem Immunserum spezifische Niederschläge zu gewinnen. Die Substanzen, welche in den Filtraten mit homologem Serum ausgefällt wurden, gehörten den Bakterienleibern an. Diese Beobachtung fand Bestätigung von *Widal* und *Sicard* (cit. *Dieudonné* 112). Man muss demnach annehmen, dass es sich wahrscheinlich bei der Agglutination um chemische Einwirkung der Agglutinine auf Bestandteile des Bakterienleibes handelt. Uebrigens zeigen einzelne chemische Körper auf bestimmte Bakterien eine ähnliche agglutinirende Wirkung, wie die zugehörigen Immunsera, so auf Choleravibrionen das Chrysoidin (*Blachstein* 60, 61) und eine Reihe weiterer chemischer Körper (*Engels* 127), auf Typhusbacillen das Vesuvin und Safranin (*Malvoz* 232).

Nach den erörterten Eigenschaften der Agglutinine, ihrer grossen Tenacität, ihrem Haften an den Eiweiskörpern des Blutplasmas, kann eine weitere von *Widal* mit Nachdruck betonte und als praktisch sehr wichtig angesehene Thatsache nicht sehr auffallend erscheinen, dass nämlich auch getrocknetes Blut nach seiner Wiederauflösung die Agglutinationsreaction giebt. *Widal* und *Sicard* (376) studierten zuerst genauer die Agglutinationswirkung des getrockneten Blutes, fanden dieselbe ausnahmslos und stellten zudem fest, dass dieselbe weniger intensiv ist, als die der entsprechenden Menge frischen Blutes. Sie beschreiben genau die Technik (387, pag. 367) und teilen mit, dass es nicht gleichgültig ist, auf welchen Körpern das Blut getrocknet ist; sie empfehlen dazu glattes Papier. *Johnston* und *Taggart* (197) haben sich auf Papier getrocknetes Blut aus den verschiedensten Teilen Canadas senden lassen und berichten nur günstige Resultate. Auch *Pfuhl* (292), *Pick* (291) und *van Oordt* (267) haben diese Methode versucht und bewährt gefunden. Doch hat dieselbe sich nicht einbürgern können und zwar vor allem deshalb nicht, weil der praktisch so wichtige Verdünnungsgrad sich nicht genau feststellen lässt. Dann soll das getrocknete Blut auch häufiger als anderes sogenannte Pseudoreaction (Bildung kleiner Häuf-

chen beim Fehlen eines eigentlichen Agglutinationsvermögens) hervorrufen (*Johnston* und *Taggart*).

Als *Widal* (362) die Mitteilung machte, dass er die Eigenschaft mancher Immunsera, die homologen Bakterien zu agglutinieren, mit Erfolg in sechs Fällen zur Diagnose des Abdominaltyphus je am 7., 12., 15., 16., 19. und 21. Tage der Krankheit angestellt hatte, glaubte er in dieser Methode ein Mittel gefunden zu haben, das die sichere Diagnose des Abdominaltyphus bereits im Frühstadium, in der 1. Woche, gestatte. Entsprechend den vor *Widal* am 13. März 1896 von *Gruber* und *Durham* (166) gemachten Angaben (cf. pag. 12) stellte Ersterer die Reaction in zwei Modificationen, einer makroskopischen und einer mikroskopischen an. Da ferner durch die Untersuchungen *Bordet's* und vor allem *Gruber's* bekannt war, dass der Agglutinationswirkung der Immunsera nicht sowohl eine qualitative, als vielmehr in erster Linie eine quantitative Specificität zukommt, d. h. dass ihre spezifische Wirkung darin besteht, dass sie noch in viel stärkerer Verdünnung als gewöhnliches Serum die homologen Bakterien agglutinieren, benutzte *Widal* bei seinen Versuchen eine Verdünnung des Blutserums von 1:10. Das Blut gewann er aus der Vena mediana durch Punktion oder durch blossen Einstich in die Fingerkuppe.

Wenn diese wissenschaftlich, wie wir gesehen, so wohl begründete Methode wirklich in der Praxis das leistete, was sich *Widal* von ihr versprach, die Stellung einer unanfechtbaren Diagnose bereits im Frühstadium eines Typhus bzw. einer typhusverdächtigen Erkrankung, so war damit gewiss ein kaum hoch genug anzuschlagender Fortschritt in der Diagnostik des Abdominaltyphus gemacht.

Es folgte sofort eine grosse Zahl von Veröffentlichungen über die neue Methode zunächst in Frankreich von *Dieulafoy* (113), *Achard* (1), *Chantemesse*, *Lemoine*, *Siderey*, *Ménétrier* (69), *Nicolle* und *Halipré* (258), *Courmont* (82), *Catrin* (66) und Anderen, welche, wie auch die weiteren Berichte von *Widal* selbst, alle nur durchaus günstig lauteten. Auch ausserhalb Frankreichs wurden bald zustimmende Veröffentlichungen gemacht von *Dupaquier* (123), *Delépine* (104), *Grünbaum* (169), *Thoelen* und *Milles* (338). So gewann es also zunächst den Anschein, als ob der neuen Serodiagnostik des Abdominaltyphus ausnahmslos in allen Fällen die ihr von *Widal* zugemessene Bedeutung zukomme.

Erst verhältnissmässig spät erfolgten auch von deutscher Seite Berichte über dieselbe, und es dürfte wohl *C. Fränkel* zustimmen sein, der (140) die Ursache dieser „zunächst etwas auffälligen Thatsache“ hauptsächlich darauf zurückführen zu müssen glaubt, „dass der Typhus in Deutschland eine immer seltenere Affection ist.“ Mit den von deutscher Seite veröffentlichten Untersuchungen, von denen als der Zeit nach die ersten zu nennen sind die Mitteilungen von *Lichtheim* (226), *Breuer* (47), *Stern* (330, 331), *Haedke* (175), *C. Fränkel* (140, 141), *Jetz* (191), *Pick* (291), *Pfuhl* (292), *Du Mesnil de Rochemont* (241) *Eug. Fränkel* (142) und Andere, fand nun eine mehr kritische Betrachtung der Frage Eingang, und es zeigte sich, obwohl die Mehrzahl dieser Beobachtungen die Angaben *Widal's* bestätigten, dass, um schwere Irrtümer in der Diagnose zu vermeiden, nicht nur *Widal's* Methode sehr wichtige Berichtigungen erfahren musste, sondern dass auch die von Letzterem wenigstens anfangs behauptete unbedingte Zuverlässigkeit der Serumdiagnose doch wesentliche Einschränkungen sich gefallen lassen musste.

Vor allem kam man bald zu der Ueberzeugung, dass die von *Widal* vorgeschlagene Verdünnung 1 : 10 eine zu geringe ist. *R. Stern* (331) schreibt hierüber: „Es giebt Blutsera von Nichttyphuskranken, die ebenfalls eine deutliche agglutinirende Wirkung auf Typhusbacillen ausüben und zwar in manchen Fällen noch in solcher Verdünnung, dass dadurch, wenn man sich an die ursprünglichen Vorschriften *Widal's* hält, Täuschungen veranlasst werden können.“ Um nun den Verdünnungsgrad festzusetzen, bei dem das Serum von Nichttyphuskranken sicher wirkungslos ist, sind von *Stern* und unter dessen Leitung von *Sklover* (321 a) und von *Bieberstein* (33) bis jetzt 150 Untersuchungen an Nichttyphuskranken, deren Anamnese keinen Typhus aufwies, angestellt worden. In der Verdünnung von 1 : 10 fand sich dabei in 25 0/0, in der von 1 : 20 in 7 0/0, in der von 1 : 30 in 2 0/0 positive Reaction. Bei 1 : 40 fand *Sklover* einmal noch eine Wirkung. *Kühnau* (215) erhielt unter 50 Gesunden oder anderweitig Erkrankten, die früher ebenfalls nie Typhus gehabt hatten, 4 Mal bei 1 : 30, 3 Mal bei 1 : 35 — 1 : 40 und einmal bei 1 : 50 positive Reaction.

Stern schlug nun auf Grund seiner Erfahrungen vor, sich bei der Serodiagnose des Abdominaltyphus von vorn herein einer Verdünnung von 1 : 40 bis 1 : 50 zu bedienen. Abgesehen von

den der Zeit nach ersten deutschen Arbeiten von *Lichtheim*, *Breuer*, *Hädke*, *Jetz*, *Pick* halten auch fast alle anderen deutschen Autoren eine stärkere Verdünnung des Serums, als sie *Widal* angegeben, für notwendig. So hält *Kolle* (209) erst den positiven Ausfall bei einer Verdünnung von mindestens 1:30 für beweisend. *Scheffer* (312) empfiehlt ein Verhältnis von 1:20, *Du Mesnil de Rochemont* (241) 1:25, *Grünbaum* (169) und *Gruber* (164) 1:32, *Hoffmann* (184) 1:25, *Levy* und *Bruns* (223) 1:25, am besten aber 1:50, *Kühnau* (214) endlich erachtete eine Verdünnung von mindestens 1:50 für erforderlich. Die Ueberzeugung, dass nur der positive Ausfall der Serumreaction bei stärkerer Verdünnung diagnostischen Wert besitzt, hat sich nach und nach ziemlich allgemein Bahn gebrochen, so dass heute in Deutschland wenigstens weitaus die Mehrzahl der Untersucher mit einer Verdünnung von mindestens 1:50 arbeitet.

Auch noch verschiedene andere sehr wichtige und leider auch heute noch zu wenig beachtete Faktoren sind zu erwähnen, deren nicht genügende Beachtung die sehr günstigen Resultate der ersten Untersucher erklärt. Nach *Kolle* (209) erweist sich die Intensität der Agglutinationswirkung bei Typhusbacillen abhängig von der Virulenz der benutzten Kulturen in dem Sinne, dass weniger virulente Bacillen wesentlich stärker agglutinirt werden, als hochvirulente. *Kühnau* (214) fand, dass dasselbe stark wirkende Typhusserum auf eine avirulente Kultur noch im Verhältnis von 1:300 dieselbe Wirkung hervorbrachte, die es ceteris paribus auf eine virulente Kultur nur im Verhältnis von 1:100 zu erzeugen vermochte. Hiermit steht im Zusammenhang, was ebenfalls *Kolle* betont, dass die Beschaffenheit des Nährbodens, auf dem die Kultur gezüchtet wird, von Belang ist, weil ja die Lebensfähigkeit der Bacillen z. T. hiervon abhängt. Am empfehlenswertesten sind Agarkulturen. Da die Bacillen um so weniger lebensfähig sind, je höher ihr Alter ist, ferner in alten Kulturen die Bacillen sich weniger lebhaft bewegen, somit der Eintritt der Lähmung durch die Agglutinine sich weniger genau beurteilen lässt, in ihnen auch häufig einzelne Bacillen sich spontan zu kleinen Häufchen konglomerieren und dadurch zu Fehldiagnosen Veranlassung geben können, ist auch das Alter der verwandten Kultur von Wichtigkeit. *Du Mesnil de Rochemont* empfiehlt 5—8 stündige Kulturen zu verwenden. *Stern* (331) hält 8—12 stündige, *C. Fränkel* (141) 6—8 stündige,

Kühnau 15 stündige Kulturen für am meisten empfehlenswert. Jedenfalls sind sich jetzt alle Autoren darüber einig, dass das Alter der verwendeten Kulturen 24 Stunden nicht überschreiten darf. Weiterhin ist für die Beurteilung der Intensität der Reaction, die Temperatur, bei der sie angestellt wird, von Bedeutung. Im Brutofen bei einer Temperatur von 37° vollzieht sie sich schneller und intensiver als bei Zimmertemperatur (*Widal* und *Sicard* 387).

Ein weiterer von den ersten Untersuchern zu wenig berücksichtigter Faktor ist die Zeit, in welcher sich die Reaction vollzieht. Sie ist, wie *Stern* (331) zuerst bestimmt hervorgehoben hat, ceteris paribus neben dem Verdünnungsgrade eben der Faktor, nachdem sowohl die Intensität der Reaction, als auch die Stellung einer positiven oder negativen Diagnose überhaupt zu beurteilen ist. *Widal* teilte in seiner ersten Veröffentlichung mit dass die mikroskopische Reaction in einigen Stunden positiv, gewesen sei; spätere Untersuchungen ergaben, dass hochwirksame Sera schon in sehr kurzer Zeit, oft momentan, die Bakterien zur Agglutination bringen. Nach den Untersuchungen *Stern's* ist bei 37° das Optimum der Wirkung nach 6—8 Stunden erreicht, doch pflegt man eine Reaction nur dann als positiv zu bezeichnen, wenn sie in längstens zwei Stunden deutliche Agglutination bezw. Immobilisation der Bakterien zeigt.

Was nun die Frage angeht, welche die beiden Methoden, der mikroskopischen und der makroskopischen, die praktisch vorteilhaftere ist, so haben in der ersten Zeit einige Autoren (*Hädke* 175, *Scheffer* 312) die makroskopische Probe bevorzugt, und *Du Mesnil de Rochemont* (241) glaubte, dass letztere der mikroskopischen Reaction stets angeschlossen werden muss. Hingegen haben vor allem *C. Fränkel* (140), *Stern* (331) und *Gruber* (164) nachdrücklich hervorgehoben, „dass das mikroskopische Verfahren die schärfere und feinere Form der Reaction darstellt“ (*C. Fränkel*). Ausserdem verdient letzteres auch wegen seiner schnelleren Ausführbarkeit, und weil dazu eine kleinere Serummengenge nötig ist, in der Praxis entschieden den Vorzug. Demgemäss findet heute auch fast ausschliesslich die mikroskopische Reaction Verwendung.

Bei den in dieser Arbeit veröffentlichten Serumuntersuchungen ist denn auch lediglich das mikroskopische Verfahren zur

Anwendung gekommen unter Berücksichtigung aller eben besprochenen Cautelen.

An dieser Stelle möchte ich ausdrücklich betonen, dass die Reactionen jedesmal, ohne dass der Untersucher von der Art des Falles in Kenntnis gesetzt war, angestellt worden sind, und dass diesem erst nachträglich die klinischen Symptome mitgeteilt wurden. Die auf diese Weise erreichte Objektivität dürfte nicht ohne Wert sein. Auch verdient wohl die Thatsache Beachtung, dass die Untersuchungen von einem Bakteriologen von Fach ausgeführt sind.

II.

Zeit des Eintrittes der Reaction.

Wie schon erwähnt, hob *Widal*, als er die Verwertung der Agglutination der Bakterien zur Serodiagnose des Abdominaltyphus vorschlug, als Hauptvorteil dieser Methode hervor, dass durch sie die Frühdiagnose des Typhus gesichert werde. 43 Typhusfälle, bei denen wir in den verschiedensten Krankheitsstadien die Reaction anstellten, zeigten bezüglich der Zeit des Eintrittes derselben folgendes Verhalten. Da die Patienten zumeist erst in vorgerückterem Stadium in Behandlung traten, konnte die Reaction nur bei einem in der 1. Woche, nämlich am 7. Tage, angestellt werden. Sie war bei Verdünnung von 1:50 negativ. Ein am 8. Tage zuerst untersuchter Patient zeigte bei 1:32 ebenfalls noch negative, hingegen drei Andere am 9. Tage deutlich positive Reaction und zwar 2 bei 1:40, der Andere bei 1:50. Von den nach dem 9. Krankheitstage gemachten Proben waren in der 2. Woche von 20 noch 3, nämlich am 10. (1:50), 11. (1:32) und 14. Tage (1:50), von 21 Untersuchungen in der 3. Woche 4 und zwar je 2 am 16. (1:32 bzw. 1:50) und am 19. Tage (1:40 bzw. 1:50), von 7 in der 4. Woche eine am 25. Tage (1:50), von 2 in der 5. Woche ebenfalls eine am 31. Tage (1:32) negativ, und endlich gab eine am 37. Krankheitstage ausgeführte Reaction selbst noch bei Verdünnung von nur 1:5 ein negatives Resultat.

Geht nun auch aus diesen Beobachtungen in Uebereinstimmung mit den gleich zu erwähnenden Erfahrungen vieler Anderer hervor, dass die *Gruber - Widal'sche* Reaction nicht, wie anfangs von vielen Seiten erwartet wurde, eine unanfechtbare Frühdiagnose des Abdominal-Typhus gestattet, so giebt es doch immerhin manche Fälle, in denen die Serumreaction recht früh eintritt, wenn auch die vorhandenen Angaben der früheren Autoren nicht alle verwertbar sind, weil die Bestimmung des Krankheitstages wegen des immer etwas zweifelhaften Beginnes unsicher ist, und nachdem Veröffentlichungen für die Annahme der Frühdiagnose verwertet sind, in denen der Verdünnungsgrad zu gering ist. So berichten z. B. *Catrin* (66) und *Weinberg* (360) über positive Reaction am 4. Krankheitstage bei Verdünnung von nur 1:10 und *Du Mesnil de Rochemont* (241) über ebensolche am gleichen Tage bei 1:40. Am 5. Tage beobachteten *Weinberg* bei 1:10, *Gruber* (164) bei 1:32 positive Reaction. In der ersten Woche fanden sie *Biggs* und *Park* (34) bei einer Verdünnung von 1:10 in $\frac{2}{3}$, bei 1:40 in mehr als der Hälfte der Fälle, *Hoffmann* (184) bei 1:25 im gleichen Krankheitsstadium 16 Mal. Andere Mitteilungen, wie die von *Fränkel* (140) über Eintritt der Reaction schon am 2., die von *Thompson* (342), *Greene* (158), *Elsberg* (125), *Villiers* und *Battle* (353) am 4. Tage der Krankheit, enthalten keine genauen Angaben über die Verdünnung. Von den Berichten über frühzeitigen Eintritt der Reaction auch bei Anwendung einer starken Verdünnung sei der von *Du Mesnil de Rochemont* erwähnt, der einmal am 5. Tage bei Verdünnung von 1:100 makroskopisch positive Reaction erhielt. Doch liegt auch eine grosse Zahl von Berichten über verspäteten Eintritt der Reaction vor. Es findet sich allerdings nur eine Mitteilung, die ein ähnlich ungünstiges Ergebnis bezüglich der Zeit des Eintrittes, ja ein noch ungünstigeres verzeichnet, als es sich aus unseren Beobachtungen ergibt. Es ist dies ein Bericht *Gruber's* (164) über die von ihm bei 33 sicheren Typhusfällen in der Verdünnung von 1:32 angestellte Serodiagnose. Während von den 22 bei uns in der 2. Krankheitswoche untersuchten Typhusfällen 4 negative Reactionen lieferten = 18,2 %, erhielt *Gruber* in derselben Krankheitszeit sogar 46,2 % negative Reactionen. Von unseren 28 nach der 2. Woche untersuchten Fällen gaben 4 negative Reactionen = 14,3 %. Die 13 Untersuchungen *Gruber's* aus dieser Zeit sind

zu 23 % negativ. Nur bei 4 Patienten, bei denen die Reaction am 5., 8., 14. und 20. Tage negativ war, konnte Gruber sie zum 2. Male, nämlich am 30., 33., 39. und 74. Tage anstellen und fand sie dann positiv.

Ausserdem seien noch folgende Mitteilungen erwähnt. Trotz wiederholter Untersuchung fanden positive Reaction in je einem Falle Stern (330) erst am 16., von Leube (222) am 18.—19., Widal (387) am 22., Pick (291) am 34. Krankheitstage. Ein Fall von Bensaude (29) zeigte am 18. Tage negative und am 39. positive Reaction.

Von besonderem Interesse ist, dass die Reaction mitunter erst während der Entfieberung, ja selbst nach Ablauf der Krankheit in der fieberfreien Zeit auftritt (Kolle 209, Biggs und Park 34, Widal und Sicard 387, Blumenthal 37). In je einem Falle von Thoinot und Cavasse (339) und von Breuer (47) fand sich die Reaction zum ersten Male während eines Recidives. Lichtheim (226) beobachtete einen Typhus, der erst in der fieberfreien Zeit nach einem Recidiv zum ersten Male positive Serumreaction lieferte.

Unter unseren Fällen befindet sich ebenfalls einer, bei dem erst nach der Entfieberung die Reaction positiv wurde. Es handelte sich um ein 18jähriges Mädchen mit mittelschwerem Typhus von kurzer Dauer, bei dem die Reaction am vorletzten fieberhaften Tage noch negativ, hingegen am 5. Tage nach der Entfieberung bei 1:50 und zwar sofort positiv war.

Diese letzteren Beobachtungen sind auch nicht ohne theoretischen Wert. Sie sprechen nämlich dafür, dass die Reaction nicht eine „Infectionsreaction“ ist, denn dann müsste sie, wie Gruber (164, pag. 481) bemerkt, den Eintritt der Infection sofort anzeigen und mit dem Absterben der Parasiten erlöschen. Bekanntlich sieht Widal die Reaction lediglich als eine Zeichen der Infection an, während Gruber die Agglutination als eine „Immunitätsreaction“ bezeichnet. Dass die Reaction in Beziehung zum Immunisirungsvorgange steht, darauf weisen ausserdem auch die Fälle hin, in denen die vorhandene Agglutinationskraft mit dem Abklingen der Infectionserscheinungen am Ende der Krankheit nicht ab-, sondern zunimmt. Wir konnten dies in folgendem Falle beobachten:

Ein 11jähriger Knabe mit mittelschwerem Typhus zeigte am 14. Krankheitstage bei Verdünnung von 1:50 erst nach einer Stunde schwach positive Reaction. Am folgenden Tage begann die Entfieberung, die am 21. Tage voll-

endet war. Zwei Tage zuvor, also am 19. Krankheitstage, trat bei gleicher Verdünnung wie früher, sofort stark positive Reaction ein. Das Agglutinationsvermögen hatte also während der Entfieberung stark zugenommen.

Aehnliche Beobachtungen berichten Förster (138) und Widal und Sicard (387). Nach Levy und Gissler (225) und Craig (97) findet sich das stärkste Agglutinationsvermögen in der Regel am Ende der Krankheit und^r in der Reconvalescenz.

Sprechen alle diese Beobachtungen auch dafür, dass die Reaction nicht nach Widal als eine „Infectionsreaction“, sondern nach Gruber als eine „Immunitätsreaction“ zu betrachten ist, so widerspricht es dieser Anschauung nicht, dass, wie aus den pag. 16 ff. erwähnten Arbeiten hervorgeht, die Agglutinine nicht die eigentlichen immunisirenden Stoffe selbst sind, sondern nur gelegentlich der Immunisirungsvorgänge im Körper gebildet werden, ohne dass aber ihre Menge zu dem Grade der erreichten Immunität, d. h. zu der Menge der gebildeten baktericiden oder lysogenen Körper in einem bestimmten Verhältnisse steht.

Bezüglich unserer oben angeführten negativen Reactionen sei noch erwähnt, dass dieselben sich auf zusammen 7 Typhusfälle beziehen, und dass bei zweien von diesen die Reaction dauernd negativ blieb, bei den 5 anderen aber später positiv wurde. Die negativen Reactionen fallen in diesen fünf Fällen auf den 7., 8., 10., 16. und 19. Tag, die späteren positiven auf den 13., 14., 13., 22. und 26. Tag.

Da eine der wichtigsten Fehlerquellen der Serodiagnose des Typhus in der Möglichkeit beruht, dass eine positive Reaction auch von einem überstandenen Typhus herrühren kann, ist letztere gerade dann von besonderem Werte, wenn ihr, wie in unseren eben angeführten 5 Fällen, eine negative Serumprobe vorangeht. Es ist das Verdienst von Leube's, zuerst auf die diagnostische Bedeutung dieser Thatsache hingewiesen zu haben.

Von Leube stellte in der Sitzung der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg am 8. Februar 1898 den Satz auf, dass „gerade in dem ursprünglichen Fehlen und späteren unzweifelhaften Erscheinen der Gruber-Widal'schen Reaction ihre Hauptstärke als eines differential-diagnostischen Hilfsmittels zur sicheren Erkennung des Typhus liegt“.

III.

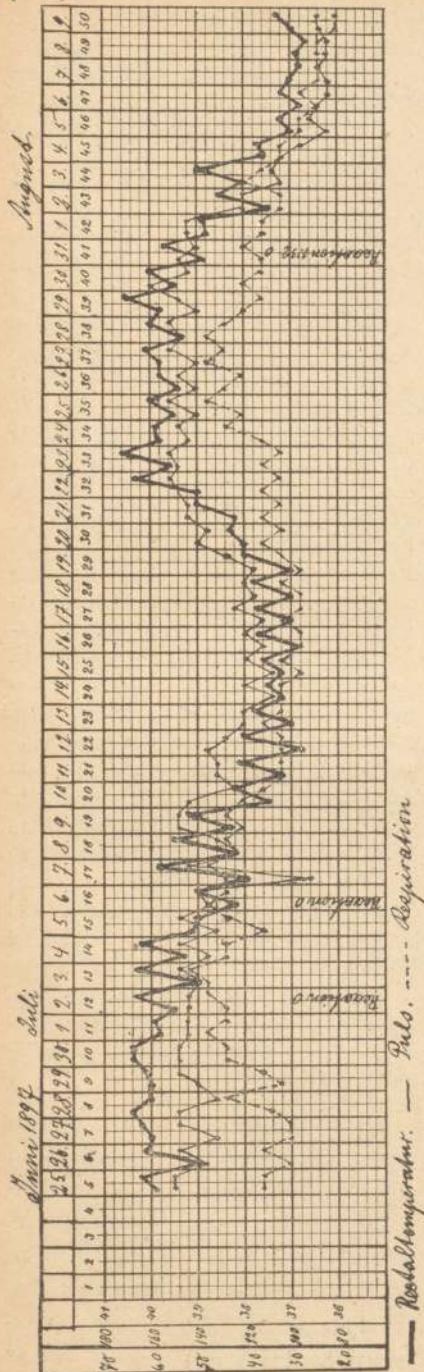
Dauernd negative Reaction bei Unterleibstyphus.

Die Ungesetzmässigkeit des zeitlichen Auftretens der Reaction legt schon die Vermutung nahe, dass auch sichere Typhusfälle vorkommen mögen, in denen die Reaction sowohl während der ganzen Krankheit, als auch nach derselben dauernd fehlt. Verschiedene Autoren haben allerdings geglaubt, diese Möglichkeit ausschliessen zu dürfen. So schreiben *Levi* und *Gissler* (225): „Sie findet sich konstant bei Typhus.“ Nach *Chantemesse* (68) „bewährte sie sich stets als untrügliches Zeichen.“ *Delépine* (104) glaubt, „dass bei exakter und vorschriftsmässiger Anwendung derselben die Resultate absolut beweiskräftig seien.“ *Ziemke* (398 April 1897) betont, „dass nach dem bisher vorliegenden Beobachtungsmateriale kein sicherer Typhusfall mit negativem Resultate vorhanden ist. In gleichem Sinne spricht sich *Siegert* (316, März 1897) aus.

Wie schon angedeutet, befinden sich nun aber unter unseren Typhusfällen zwei mit dauernd negativer Reaction. Die Krankengeschichten beider sind nebst den zugehörigen Kurven im Auszuge kurz folgende:

1. Elise J., 6 Jahre alt, trat am 25. VI. 1897 wegen bereits seit 4 Tagen bestehendem Unwohlsein mit Fieber in poliklinische Behandlung. Der Vater der Patientin war im März und April desselben Jahres wegen eines schweren Typhus von uns behandelt worden; die Mutter befand sich noch in der Reconvalescenz einer mittelschweren im April desselben Jahres begonnenen Typhuserkrankung. Also drei Fälle von Abdominaltyphoid in rascher Folge in einer Familie! Die mit dem Blute der Mutter, welche früher nie Typhus gehabt hatte, 10 Monate nach der Erkrankung, nämlich am 13. II. 1898, angestellte *Gruber-Widal'sche* Probe war in der Verdünnung von 1:40 innerhalb 10 Minuten stark positiv. Am 1. XI. 1898 wurde die Probe mit dem Blute der Mutter nochmals angestellt und zeigte sich in einer Verdünnung von 1:50 innerhalb 10 Minuten deutlich positiv. Die am 13. II. 1898, also ungefähr ein Jahr nach der Erkrankung, beim Vater angestellte Serumreaction gab allerdings kein positives Resultat mehr. Abgesehen also davon, dass beide Eltern alle klinischen Zeichen des Abdominaltyphus geboten, wurde die Diagnose wenigstens bei der Mutter auch durch die nachträglich zweimal ausgeführte unzweideutig positive Serumreaction bestätigt.

Die 6 Jahre alte Patientin selbst, die ausser schwerer Rachitis früher nie ernstlich krank gewesen war, hatte während der Erkrankung der Eltern bei denselben verbleiben müssen.



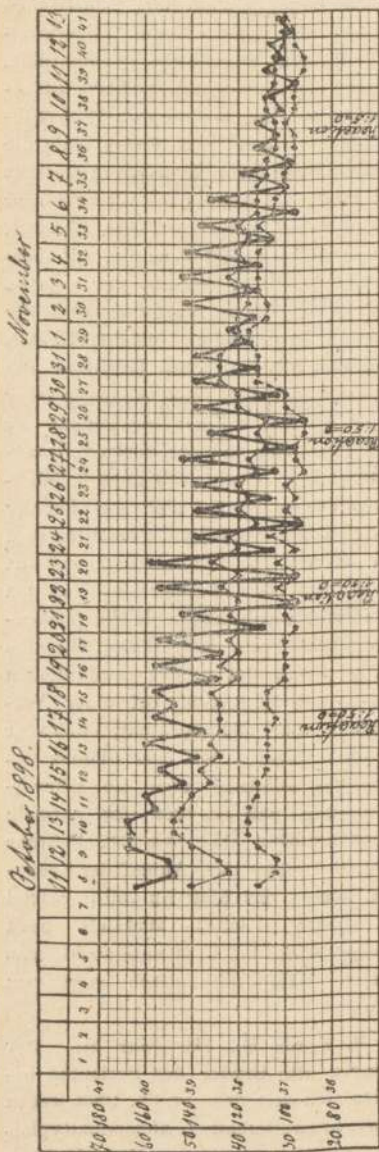
Indem ich auf die Kurve verweise, beschränke ich mich darauf, zu erwähnen, dass die Patientin bei im Uebrigen normalem Organbefunde alle klassischen Zeichen des Typhus hatte, Milzschwellung, Roseola, Bronchitis, Typhusstühle, geringe Benommenheit, positive Diazo-reaction etc. Am 2. Juli, dem 12. Krank-heitstage, wurde zum ersten Male die Gruber-Widal'sche Reaction angestellt und zwar, wie damals von verschiedener Seite (Widal und Sicard 383, Pick 221, Phuhl 292) empfohlen wurde, mit ange-trocknetem Blute. Dieselbe war negativ. Nach vier Tagen wurde deshalb die Reaction in derselben Weise wiederholt, wiederum mit negativem Resultate. Die Patientin entfieberte sich nun in typischer Weise bei fast völliger Rückbildung der Milzschwellung und der übrigen Krank-heitszeichen. Doch nach etwa 6 fieber-freien Tagen stellte sich ein Recidiv ein (cf. Temp.-Kurve) mit neuen Roseolen und abermaliger Milzvergrößerung etc. Am 31. Juli, dem 14. Tage des 18 tägigen Recidives, wurde nochmals die Gruber-Widal'sche Probe ausgeführt. Dieselbe wurde dieses Mal in der gewöhnlichen Weise mit Blutserum bei einer Ver-dünnung von 1 : 32 angestellt, blieb aber ebenfalls negativ. Mit dem Ablaufe des Recidives schwand auch die Milzver-größerung, und es trat eine normale Reconvalescenz ein. Am 13. Februar 1898, 6 Monate nach Ablauf der Krank-heit, wurde das Blut des völlig gesund gebliebenen Kindes abermals nach Gruber-Widal bei 1 : 40 untersucht, zum vierten Male mit gleich negativem Erfolge.

2. Franz G., 1 1/4 Jahr alt. Der 3 Jahre alte Bruder des Patienten be-findet sich seit dem 16. IX. 1898 wegen eines unzweifelhaften Abdominaltyphus mit positiver Serumreaction in poli-klinischer Behandlung.

In der in der Wohnung nebenan auf demselben Flure wohnenden Familie

St. ist die 33jährige Frau Kath. St. seit dem 29. IX. 1898 wegen Abdominaltyphus mit positiver Gruber-Widal'scher Reaction in diesseitiger Behandlung. Ein Kind letzterer, Gertrud St., 5 Monate alt, starb am 16. X. 1898. Die Sektion ergab Abdominaltyphoid.

Patient selbst ist bei Uebernahme der Behandlung am 17. X. 1898 seit 7 Tagen unwohl, leidet an Appetitlosigkeit, ziemlich starkem Husten mit Fieber. Bis dahin ist er nie krank gewesen. Durch die Kurve im Verein mit während der Beobachtung auftretender Milzschwellung, Roseola, positiver Diazoreaction, Bronchitis etc. ist die Erkrankung beim Fehlen anderweitiger Organveränderungen hinlänglich als Abdominaltyphus charakterisiert. Die am 17. Oktober, dem 14. Krankheitstage, bei Verdünnung von 1:50 zum ersten Male angestellte Serumreaction ist völlig negativ. Am 19. und 25. Krankheits-tage wird die Gruber-Widal'sche Reaction in gleicher Weise wiederholt, jedoch beide Male mit negativem Ergebnis. Am 37. Krankheitstage, dem 2. fieberfreien Tage, wird die Reaction bei einer Concentration von 1:5 ausgeführt. Doch selbst nach 1 1/2 Stunden sind noch alle Bacillen beweglich, und es ist auch nicht die geringste Spur von Agglutination zu bemerken. Patient macht nunmehr eine sehr schnelle Reconvalescenz durch und zeigt andauernd das beste Wohlbefinden. Am 4. Dezember, also dem 26. fieberfreien Tage, wird die Reaction zum 5. Male angestellt und zeigt bei 1:50 wieder völlig negatives Verhalten.



Roseola, Diazoreaction in beiden Fällen. Das Fehlen einer ausgesprochenen Pulsverlangsamung erklärt sich durch das Alter

der Patienten. Im ersten Falle sind auch typische Stuhleerungen beobachtet. Dazu kommt nun noch in beiden Fällen die ätiologische Begründung der Diagnose. Die gleichzeitigen Typhen der Familienmitglieder beider Patienten bzw. der Bewohner desselben Flures sind zudem auch durch den zweifellos positiven Ausfall der *Gruber-Widal'schen* Probe, in einem Falle auch durch die Sektion bestätigt.

Auch von Anderen liegt eine Anzahl von Berichten über Typhusfälle mit ständig negativer Reaction vor. Einzelne von diesen sind durch den Nachweis der Eberth'schen Bacillen im Blute des Kranken sichergestellt, so 2 Beobachtungen von *Antony* und *Ferré* (15), je eine von *Widal* und *Sicard* (387, pag. 424) und von *Biggs* und *Park* (34). In anderen Fällen fand die trotz ständig negativer Serumreaction auf Abdominaltyphoid gestellte Diagnose durch die Sektion Bestätigung. Hierbei ist nun freilich zu berücksichtigen, dass die Agglutinationskraft bei längerer Dauer des Lebens sich immerhin noch hätte einstellen können. In dem einen Falle, den *Stadelmann* (326) mitteilt, trat der Exitus in der dritten Woche, in einem 2., von *Artaud* und *Baryon* (19) berichteten, schon nach 14 tägigem Verlaufe ein. Ferner beobachteten noch *Pelon* (270 a) einen und *Curschmann* (99, pag. 406) 2 derartige Fälle. Bei den beiden letzteren wurden die Proben in der 2. und 3. Woche mehrmals angestellt (*Reissner* 297, pag. 49).

Ueber dauernd negativen Befund bei durch den klinischen Verlauf sicher gestellten Typhen berichten in je einem Falle *Haushalter* (cit. *Couture* 96, pag. 67), *Morillo* (248), *Fürbringer* (148), *Cabot* (62), *Johnston* und *Taggart* (198). Unter 105 Fällen von Abdominaltyphoid erhielten *Colville* und *Donnan* (77) in 2, *Thompson* (341) unter 163 in 6, *Fison* (133) unter 81 in 8, *Beco* (25 a) unter 16 in 5 Fällen nur negative Reaction.

Es ist nicht auffällig, dass eine Anzahl sicherer Typhusfälle beobachtet worden ist, bei denen die Agglutinationskraft zwar vorhanden war, jedoch während der ganzen Krankheit eine so niedrige blieb, wie sie auch öfters bei normalen Individuen gefunden wurde. Bei 2 Typhuskranken hat *Hädke* (175) z. B. negative Resultate mit einer Verdünnung von 1:25 erhalten und positive bei einem Verhältnisse von 1:10. *Achard* (5) berichtet über einen Typhusfall, bei dem der Agglutinationswert

am 20. Tage 1:12, am 22. 1:20 und am 24. und 26. nur 1:10, *Bensaude* (29, pag. 92) über einen anderen, dessen Agglutinationswert am 6. Tage der Entfieberung 1:20, am 29. und 32. Krankheitstage nur 1:10 betrug. Bei einem mit Miliartuberculose complicirten Typhusfalle erhielten *Guinon* und *Meunier* (172) niemals in stärkerer Verdünnung, als 1:20 eine positive Reaction. Unter 7 sicheren Typhusfällen fand *Kühnau* (214) bei einem dauernd nur bei Verdünnung von 1:20, bei einem andern, der auch bakteriologisch sicher gestellt ist, am 9., 17., 33. Krankheitstage und am 18. Tage der Entfieberung stets nur bei 1:30 positive Reaction. Sein hochwirksames Normalserum agglutinierte hingegen noch unter denselben Bedingungen dieselben Kulturen im Verhältnis von 1:50.

Wenn nun auch die hier angeführten Beobachtungen nur eine geringe Zahl darstellen, gegenüber der gewaltigen Menge der veröffentlichten positiven Resultate bei Typhus, so geht aus ihnen doch hervor, dass das Ausbleiben der Agglutination in zweifelhaften Fällen diagnostisch nur mit grösster Vorsicht verwertet werden darf.

IV.

Positive Reaction bei anderen Krankheiten.

Während die Erkenntnis, dass das Fehlen der Reaction auch bei bereits längerem Bestehen einer Krankheit keinen sicheren Beweis gegen Typhus bildet, schon bald nach *Widal's* Veröffentlichung eine allgemeine geworden ist, wurde andererseits lange Zeit hindurch auch von berufenster Seite die Ansicht vertreten, dass eine einwandfreie positive Reaction für Typhus beweisend sei, falls der Patient nicht schon früher einen solchen überstanden habe. So behaupten *Widal* und *Sicard* (387), „dass der positive Ausfall einer nach allen gegebenen Regeln genau ausgeführten Reaction als sicheres Zeichen dieser Erkrankung gelten kann“. „Ein einwandfrei beobachteter Fall“, schreibt *Stern* (331), „in dem die Serodiagnostik unter Berücksichtigung

der hier besprochenen Fehlerquelle (Verdünnung von weniger als 1:50) angestellt, ein positives Resultat ergeben hätte, während später mit Sicherheit Typhus auszuschliessen gewesen wäre, ist meines Wissens trotz den bereits zahlreichen Untersuchungen nicht bekannt gegeben worden“. *Péchère* (270) glaubt, dass positive Reaction bei 1:25, *Kolle* (209) bei 1:30, *Grünbaum* (169) bei 1:33 einen sicheren Beweis für Typhus liefere. *E. Fränkel* (142) und Andere sprechen sich in ähnlichem Sinne aus.

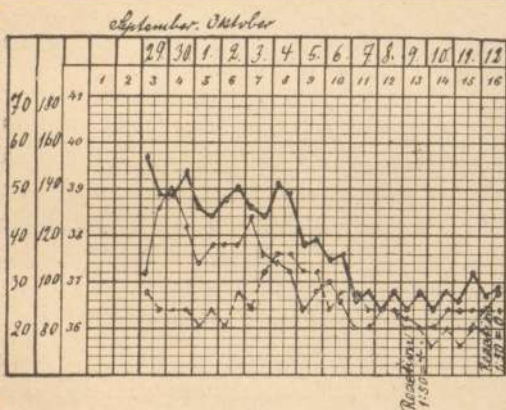
Dem gegenüber sei es gestattet, über 2 von uns beobachtete Fälle kurz zu berichten.

1. Katharina E., 40 Jahre alt, hat vor 18 Jahren einen mittelschweren Typhus durchgemacht. Seit 10 Monaten leidet sie an Enteritis membranacea.

Am 29. IX 1898 erkrankte sie plötzlich mit Schüttelfrost und litt seitdem an Fieber, Kopfschmerz, leichtem Husten und Schmerzen in der linken Seite. Der Stuhlgang war angehalten.

Am 1. X. 98 suchte sie die Hilfe der Poliklinik nach. Abgesehen von einer besonders die unteren Lungenpartieen betreffenden Bronchitis, zeigte sie zunächst keinen objectiven Befund. Am 3. X. jedoch liess sich links hinten unten ein grosser pneumonischer Herd nachweisen. Am 5. X. trat im Urin ungewöhnlich starke Diazoreaction auf, die bis zum 9. X. einschliesslich in gleicher Stärke andauerte, um am folgenden Tage plötzlich zu verschwinden. Am 9. X. wurde die *Gruber-Widal'sche* Reaction an-

gestellt und war im Verhältnis von 1:50 nach 10 Minuten stark positiv. Nach dem Abfall des Fiebers (cf. Kurve)

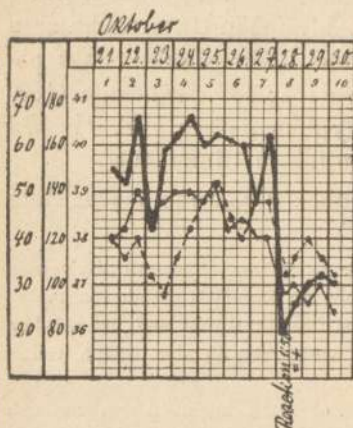


bildete sich der pneumonische Herd in der üblichen Weise schnell zurück. Ueberhaupt verlief die Erkrankung in jeder Hinsicht, besonders auch was die schnelle Reconvalensenz angeht, als croupöse Pneumonie ohne irgendwelche Complication. Am 12. X. wurde nochmals in gleicher Weise die Serumreaction ausgeführt, diesmal jedoch mit völlig negativem Resultate.

2. Anna H., 9 Jahre alt. Patientin hat vor einem Jahre „rote Flecken“ gehabt; ob dieselben Masern oder Scharlach gewesen, lässt sich nicht mehr feststellen. Sonst soll sie nie ernstlich krank gewesen sein, speciell nie Typhus gehabt haben.

Das Kind, das sich bis dahin völlig wohl befunden, noch am Morgen sein Frühstück mit bestem Appetit verzehrt hatte, klagte plötzlich am 21. X. 98, als

es mittags aus der Schule heimkehrte, über starke Kopfschmerzen, Müdigkeit und Uebelkeit. Es trat einmaliges starkes Erbrechen ein und hohes Fieber. Nachmittags trat Patientin, die auch über Schmerzen in der linken Seite klagte, in poliklinische Behandlung. Abgesehen von diffuser Bronchitis war während der Krankheit eine Organveränderung nicht nachweisbar. Doch zeigte sich am zweiten Krankheitstage Herpes febrilis labialis. Der Urin enthielt andauernd kein Albumen und gab trotz häufiger Untersuchung keine positive Diazoreaction. Mit der am 8. Krankheitstage sich einstellenden kritischen Entfieberung (cf. Kurve) trat auch sofort dauerndes Wohlbefinden bei der bis dahin ziemlich stark ergriffenen Patientin ein. Am 8. Krankheitstage wurde die *Gruber-Widal'sche* Reaction angestellt und ergab bei Verdünnung von 1:50 innerhalb 30 Minuten ausgesprochen



positives Resultat. Nach 24 Stunden wurde das Praeparat nochmals kontrolliert, und jetzt waren die vorher agglutinierten Bacillen zum grössten Teile wieder frei beweglich. Am 14. XI. 1898, 17 Tage nach der Entfieberung, wurde die Reaction wiederholt, blieb diesmal aber völlig negativ.

Trotz der in beiden Fällen zweifellos positiven Reaction fehlen also nicht nur alle verlässlichen Zeichen, die zur klinischen Diagnose des Typhus abdominalis berechtigen, sondern es lässt sich auch in Rücksicht auf den gesamten Verlauf diese Krankheit geradezu sicher ausschliessen. In beiden Fällen keine Roseola, keine Milzschwellung, ganz akuter Beginn, bei der Frau mit Schüttelfrost, mit Erbrechen beim Kinde, kritischer Temperaturabfall ohne Wiederansteigen im 2., etwas verlangsamte, aber doch so schnelle Entfieberung im ersten Falle, dass dieselbe mit der Annahme eines gleichzeitigen Typhus unvereinbar ist. Im 2. Falle auch keine Diazoreaction, hingegen Herpes labialis, der bekanntlich, wenn er auch hier und da beim Typhus beobachtet wird — *Roemheld* fand ihn unter 117 Typhen der Heidelberger Kinderklinik zweimal — an sich direkt gegen die Diagnose Typhus abdominalis spricht. Durch den pneumonischen Herd, den akuten Beginn mit Schüttelfrost, die schnelle Entfieberung ist der erste Fall als einfache croupöse Pneumonie charakterisiert. In dem anderen Falle lässt sich leider eine sichere Diagnose nicht stellen, doch wird auch bei diesem durch den akuten Beginn mit Erbrechen, den Herpes labialis und den kritischen

Temperaturabfall eine croupöse Pneumonie mit centralem Sitze sehr wahrscheinlich gemacht.

Besondere Beachtung verdient, dass das Agglutinationsvermögen in beiden Fällen sofort nach der Krankheit wieder verschwunden ist. Vielleicht findet unter gewissen Bedingungen durch nichttyphöse Erkrankungen eine Steigerung des nichtspezifischen Agglutinationsvermögens des normalen Blutes statt, wie auch ja die auf der Gegenwart der Alexine beruhende nicht spezifische „natürliche Widerstandsfähigkeit“ *Buchner's* (58) gegen irgend eine Infection sich durch künstliche Einführung verschiedenartiger Bakterien (*Emmerich* 126, *Bouchard* 45, *Kraus* und *Buswell* 213) steigern lässt. Das schnelle Verschwinden der Agglutinationskraft in unseren beiden eben beschriebenen Fällen würde dann analog sein dem Verhalten der gesteigerten natürlichen Widerstandsfähigkeit, die nach *Pfeiffer* und *Issaëff* (282) ebenfalls nur von sehr kurzer Dauer ist.

Auffallend ist noch beim ersten Falle, dass die positive Serumreaction zusammenfällt mit einer selten starken Diazoreaction, und dass der negative Ausfall beider Reactionen ebenfalls zeitlich zusammentrifft. Hieraus einen Schluss auf einen reciproken Zusammenhang beider Reactionen zu ziehen, wozu besonders die Entdeckung von *Malvoz* (232), dass gewisse Azokörper und zwar das Safranin und Vesuvin in sehr starker Verdünnung agglutinierend auf Typhusbacillen und zwar ausschliesslich auf diese wirken, verleiten könnte, scheint jedoch nicht berechtigt. Wir haben nämlich in einer Reihe von Kontroluntersuchungen an poliklinischen Patienten bei den verschiedensten fieberhaften Krankheiten mit starker Diazoreaction des Harnes, worauf an dieser Stelle nicht ausführlicher eingegangen werden soll, die *Gruber-Widal'sche* Reaction immer negativ gefunden, wie ja selbst nicht selten während des Typhusverlaufes, besonders in der ersten Woche, in der die Diazoreaction häufig schon vorhanden, die Serumreaction aber noch fehlt, eine starke Diazoreaction mit negativer Serumreaction zusammenfällt.

Wäre die Serumprobe im ersten Falle nicht sobald wiederholt und alsdann negativ gefunden worden, so wäre die positive Reaction während der Krankheit lediglich als die Folge des vor 18 Jahren von der Patientin überstandenen Typhus angesehen worden. Daraus ergibt sich, dass eine während einer fieber-

haften Erkrankung gefundene positive Reaction nicht ohne Weiteres mit einem früher überstandenen Typhus erklärt werden kann.

Von den in der Literatur sich findenden Berichten über positive Reaction bei sicher nicht typhösen Erkrankungen und bei Ausschluss eines Typhus in der Anamnese, sind weitaus die meisten, wie die Mitteilungen von *Ferrand* (131), *Jetz* (191), *Courmont* (88), *Da Costa* (81), *Block* (36), *Elsberg* (125), *Gerloczy* (151), *Thomas* (340), *Thompson* (341), *Stern* (331), *Ziemke* (395), *Biggs* und *Park* (34), *Colville* und *Donnan* (77), nicht recht wertbar, weil in einem Teil der Fälle die Verdünnung nicht angegeben und in den übrigen dieselbe eine so geringe ist, dass diesen Reactionen nach den heutigen Anschauungen eine diagnostische Bedeutung nicht zukommt. Wichtiger ist schon die Mitteilung von *Du Mesnil de Rochemont* (241), der bei Verdünnung von 1:30 mikroskopisch positive Reaction beobachtete in einem Falle, dessen Sektion eitrige Meningitis und ein Magencarcinom, keinen Typhus, ergab. In heute als genügend geltender Verdünnung erhielt *Urban* (348) bei 2 Fällen von Hirnhautentzündung positive Reaction und zwar das eine Mal bei einem 7jährigen Knaben mit Basilar meningitis bei Verdünnung von 1:50. Im anderen Falle handelte es sich um ein 6jähriges Mädchen, das an Cerebrospinalmeningitis litt und bei 1:60 noch positive Reaction zeigte. Letztere vollzog sich bei beiden innerhalb 2 Stunden. Typhus hatten sie früher nicht durchgemacht. Die wichtigste Beobachtung dieser Art ist aber die von *van Oordt* (267). Ein seit 3 Wochen erkrankter 50jähriger Tagelöhner trat unter zunächst typhusverdächtigen Erscheinungen ins Spital. Nach einigen Tagen zeigten sich jedoch unverkennbare Symptome von Meningitis, und am 9. Tage der Beobachtung erfolgte der exitus letalis. 3 Tage zuvor hatte die Serumreaction „mikroskopisch und makroskopisch deutlich positive Reaction bei Verdünnung im Röhrchen von 1:30 und 1:40“ ergeben. Die Sektion ergab eiterige Cerebrospinalmeningitis. Typhusbacillen wurden bei der eingehenden bakteriologischen Untersuchung nicht gefunden.

Wenn auch diesen Beobachtungen eine ungemein grosse Zahl von Berichten über negativ ausgefallene Kontrolproben bei Nichttyphösen gegenüber steht, so zeigen erstere doch, dass auch bei Ausschluss eines früheren Typhus eine selbst unter Berück-

sichtigung aller Kautelen erhaltene positive Reaction keine absolute Beweiskraft für Typhus besitzt, dass vielmehr auch in diesem Falle noch die übrigen klinischen Zeichen bei der Stellung der Diagnose berücksichtigt werden müssen. Allerdings gilt dies zunächst bloß für die Verdünnung von 1:50.

V.

Beziehungen der Reaction zu einzelnen Symptomen, zu der Schwere, der Dauer und der Prognose des Falles.

Die Ungleichmässigkeit der Reaction bei den einzelnen Individuen, sowohl bezüglich der Zeit ihres ersten Auftretens, als auch ihrer Intensität während des Krankheitsverlaufes, legt die Frage nahe, ob denn diese scheinbare Regellosigkeit durch Faktoren bedingt sei, die unserer Beurteilung zur Zeit zugänglich sind. Als solche kämen nun einmal in Frage etwaige konstante Beziehungen der Agglutination zu dem Auftreten oder Fehlen des einen oder anderen specifischen Typhussymptomes, zur Höhe des Fiebers, zu der Schwere der Intoxikation, der Dauer der Krankheit bezw. des Fiebers, dem Auftreten eines Recidives etc. Andererseits könnte die Agglutination beeinflusst sein durch das Alter des Patienten, seinen Ernährungszustand, den etwaigen Einfluss bestehender älterer Erkrankungen, besonders solcher, die mit Autointoxikation verlaufen, durch die Komplikationen des Typhus selbst oder auch anderer Infectionen, durch den Einfluss von Medikamenten etc.

Um unsere Beobachtungen zur Beurteilung dieser Fragen zu verwerten, ist es zunächst nötig, festzustellen, nach welchen Gesichtspunkten bei unseren Typhusfällen die Stärke der Reaction zu bemessen ist. Die Beurteilung dieser hat sich zu richten einmal nach der verwendeten Verdünnung des Serums, dann, worauf *Stern* (331) zuerst bestimmt hingewiesen hat, nach der Zeit, in der sich die Bewegungshemmung und Agglutination der Bacillen vollzieht. Entsprechend den zu der jeweiligen Zeit über die Serodiagnostik vorliegenden Erfahrungen ist bei einem

kleinen Teile unserer Proben anfänglich die Reaction in der Verdünnung von 1:32, in einem anderen kleinen Teile in der von 1:40, in der Mehrzahl der Fälle aber in dem Verhältnisse von 1:50 angestellt worden. Da die Reactionen mit einzelnen Ausnahmen alle in gleicher Verdünnung ausgeführt worden sind, und zudem die wenigen in der Concentration von 1:32 bzw. 1:40 angestellten Proben sich ziemlich gleichmässig auf die der Beurteilung unterliegenden einzelnen Gruppen von Erkrankungen z. B. auf schwere und leichte Fälle, auf Erkrankungen bei Kindern und bei Erwachsenen u. s. w. verteilen, ist es, um die Stärke der Reactionen der einzelnen Krankheitsgruppen unter einander zu vergleichen, wohl berechtigt, dieselbe lediglich nach der Zeit zu bemessen, in der jedesmal ein bestimmtes, als sicher positiv geltendes Mass von Bewegungshemmung und Agglutination erzielt wurde. Wir bezeichnen nun, nur zum Zwecke des Vergleiches, bei den folgenden Erörterungen die Reactionen, welche nach 10 Minuten deutlich positiv waren, als starke, die, welche erst nach mehr als 10 Minuten positiv wurden, als schwache.

Mitteilungen über etwa beobachtete Beziehungen zwischen dem Eintritte und der Stärke der Reaction einerseits, dem Verhalten des einen oder anderen klassischen Typhussymptomes andererseits finden wir in der Literatur nicht. Nach unserer Erfahrung steht nur eines der letzteren, die relative Pulsverlangsamung, in Beziehung zur Höhe des Agglutinationswertes. Von den Patienten mit relativ verlangsamtem Pulse gaben 69,2% eine starke Reaction und 30,8% nur schwache, von den Kranken mit nicht verlangsamtem Pulse gaben nur 23,1% eine starke und 76,9% schwache Reaction. Die Fälle mit relativer Pulsverlangsamung zeigen also hiernach im Allgemeinen ein stärkeres Agglutinationsvermögen, als die Fälle, die mit einer der Höhe des Fiebers näherliegenden, höheren Pulsfrequenz verlaufen waren. Es ist diese Schlussfolgerung nicht etwa durch den Umstand bedingt, dass unter unseren Fällen eine grössere Anzahl von Kindertyphen ist, die sich bekanntlich durch häufiges Fehlen der relativen Pulsverlangsamung auszeichnen. Lässt man nämlich aus obiger Rechnung alle Kinder weg, so ergeben sich ungefähr dieselben Zahlenverhältnisse.

Zwischen der Höhe des Fiebers und der Stärke der Reaction lassen unsere Beobachtungen eine deutlich ausge-

sprochene Beziehung nicht erkennen, jedenfalls zeigen sie aber, dass die Agglutinationsstärke mit der Fieberhöhe keineswegs parallel geht. Von den Kranken nämlich mit einer im Mittel bei 40,0 in recto bzw. 39,5 in axilla oder höher liegenden Febris continua zeigten 52 0/0, von den Patienten mit zur Zeit der Continua niedrigerem Fieber 64,3 0/0 starke Reactionen. Von sonstigen Autoren sprechen nur *Fison* (133) und *Gundi* (173) über die Beziehungen der Fieberhöhe zur Reaction und stellen eine solche in Abrede.

Die Aufmerksamkeit der Autoren hat sich schon in der ersten Zeit der Serodiagnostik der Frage zugewandt, ob die Zeit des Auftretens der Agglutinine und die Menge derselben im Zusammenhange stehe mit der Schwere der Infection. Wie schon erwähnt, wurde in 5 von unseren Fällen bei der ersten Untersuchung negatives, bei der 2. positives Resultat erhalten. Bei einem dieser Fälle lässt sich ein Urtheil über die Schwere der Infection nicht abgeben, da schon im Beginne der Beobachtung die Complication der Perityphlitis das Krankheitsbild beherrschte. Die 4 anderen Fälle wurden am 7., 8., 10. und 16. Tage zum ersten Male, am 13., 14., 13. und 22. Tage zum 2. Male untersucht. Die beiden ersteren und der letztere Fall waren mittelschwere, der dritte ein schwerer. Unsere 8 „leichten“ Fälle hingegen, von denen einer am 9., einer am 10. und zwei am 11. Tage, die übrigen allerdings erst später zum ersten Male untersucht wurden, ergaben stets sofort positives Resultat. Es sind also nicht gerade die leichten Fälle — wenn diese wenigen Beobachtungen einen Schluss erlauben —, die einen verspäteten Eintritt der Reaction zeigen, wie man es ja von vorneherein erwarten könnte, und es auch *Catrin* (66) und *Craig* (97) annehmen. *Widal* betonte schon auf dem Kongresse zu Nancy (Aug. 1896), dass die Zeit des Eintrittes der Reaction ohne Verhältniss zur Schwere des Falles sei. *Elsberg* (125) kommt an der Hand eines sehr grossen Beobachtungsmateriales zu demselben Schlusse.

Die Menge der gebildeten Agglutinine bzw. die Stärke der Reaction geht nach unseren Erfahrungen im Allgemeinen mit der Schwere der Erkrankung nicht parallel. Von unseren leichten Erkrankungen gaben nämlich 62,5 0/0, von den mittelschweren 47,6 0/0, von den schweren 58,3 0/0 starke Reactionen. *Courmont* (32, 86) und *Craig* (97) schreiben indes milden Fällen

eine schwächere Reaction zu, als schweren. *Mills* (247) sagt, dass die Agglutinationswirkung mit der Schwere der Infection bis zu einem gewissen Grade wächst. Bei ganz schwerem Vergiftungszustand erscheint sie jedoch nach ihm sehr langsam, oder bleibt ganz aus. Die Agglutinationskraft ist gleichsam „gelähmt“.

Die Mehrzahl der Autoren, *Stern* (331), *Scheffer* (312), *Förster* (138), *Widal* (367), *Thiroloux* (337), *Chantemesse* (68) etc., hat jedoch ebenso wie wir ein bestimmtes Verhältnis zwischen Schwere der Infection und Stärke der Serumreaction nicht feststellen können.

Auch die Fälle von ungewöhnlich hoher Agglutinationskraft zeichnen sich nicht durch Schwere der Infection aus. Der von uns beobachtete Fall mit einem Agglutinationswerte von 1:4000 war eine mittelschwere, zur Genesung führende Erkrankung. Von den 3 von *Widal* und *Sicard* (387) beschriebenen Fällen mit einem Agglutinationsvermögen von 1:5000, 1:8000 und 1:12000 waren der erste und 3. mittelschwere Typhen, der 2. war allerdings schwer und endete tödlich.

Auch zwischen der Dauer der Krankheit bezw. des Fiebers und der Stärke der Reaction ergibt sich, falls Erkrankungen jeder Schwere berücksichtigt werden, keine konstante Beziehung. Bei unseren Fällen mit starker Reaction hat nämlich das Fieber im Mittel 24,2, bei denen mit nur schwacher 28,8 Tage gedauert.

Von unseren 6 Fällen mit Recidiven zeigte einer dauernd negative, 2 andere schwache, 3 hingegen starke Reactionen. Eine Beziehung zwischen Agglutination und dem Vorkommen von Recidiven lassen diese Beobachtungen also ebenfalls nicht erkennen.

Unsere Erfahrung, dass das prognostisch günstige Zeichen der relativen Pulsverlangsamung in der Regel zusammenfällt mit einer starken Agglutinationsfähigkeit, legt die Vermutung nahe, dass die Reaction in Beziehung zur Prognose stehe. Es erscheint dies noch besonders wahrscheinlich zufolge eines Vergleiches der Dauer der Krankheit mit der Stärke der Reactionen nur bei Fällen mit gleicher Schwere und ohne Complicationen, wie es unsere 21 mittelschwere Typhen sind. Bei 11 von diesen, die ein starkes Agglutinationsvermögen zeigten, dauerte das Fieber im Mittel 24,7 bei den 10 anderen mit nur schwacher Reaction hingegen 30,8 Tage. Unter Fällen von gleicher Schwere sind, hiernach wenigstens, die mit starker

Reaction im Allgemeinen die prognostisch günstigeren. Die Höhe der Agglutinationskraft scheint uns demnach bei gleichzeitiger Berücksichtigung der übrigen hier in Betracht kommenden Momente, vor allem aber der Schwere des Falles prognostisch verwertbar. *Ceteris paribus* wäre also hiernach bei einem Kranken mit leichten Allgemeinerscheinungen die Prognose bei schwacher Reaction zweifelhaft, bei starker verhältnismässig gut; bei einem Patienten mit schweren Infectionserscheinungen aber wäre sie bei schwacher Reaction schlecht, bei starker zweifelhaft. *Courmont* (93, 94) bezeichnet ebenfalls hohe Agglutinationskraft als von guter, wenig hohe als von schlechter Bedeutung. Der Hauptpunkt der Serumprognose ist nach ihm jedoch der Vergleich der Agglutinationskurve mit der Temperaturkurve und den Allgemeinerscheinungen, so dass nur, falls die Höhe der Agglutinationsfähigkeit der Schwere der Infection entspricht, die Prognose günstig gestellt werden darf. *Du Mesnil de Rochemont* (241) hält ebenfalls eine starke Reaction für prognostisch günstiger, als eine schwache. Doch *Catrin* (66) schien es, als ob die Prognose um so günstiger wäre, je später und je weniger deutlich die Reaction auftritt. Alle anderen Autoren, die sich über diesen Punkt geäußert haben, so *Widal* (367), *Scheffer* (312), *Hofmann* (184), *Levy* und *Gissler* (225), vertreten die Ansicht, dass zwischen der Reaction und der Prognose, der Schwere und Dauer der Krankheit keine bestimmten Beziehungen bestehen.

VI.

Verhalten der Reaction nach dem Typhus.

Zur Frage der Fortdauer der *Gruber-Widal'schen* Reaction nach dem Typhus haben wir durch Anstellung der Reaction an 51 Individuen, die zum Teil von uns in den letzten Jahren wegen Typhus behandelt wurden, zum Teil vor längerer Zeit einen solchen überstanden haben, einen Beitrag zu liefern gesucht. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in folgender Tabelle niedergelegt. Ausgeführt sind sie in der Verdünnung von 1:50. Nur 3, bei denen dies eigens erwähnt ist, sind im Verhältnis von 1:40 angestellt.

Von den verwendeten Zeichen bedeutet † positive, †† stark positive, — negative Reaction.

	Name und Alter	Schwere der Krankheit	Reaction während der Krankheit	Zeit von dem Tage der Entfieberung bis zur Anstellung der Nachreact.	Reaction nach der Krankheit
1.	B., Gg., 14 J.	schwer	1 : 50, sofort † †	22 Tage	nach 1 h †
2.	H., Josef, 12 J.	mittel	1 : 50, 30 Min. †	25 Tage	nach 15 Min. †
3.	G., Franz, 1 1/4 J.	mittel	—	27 Tage	—
4.	B., Andr., 11 J.	mittel	1 : 50, sofort † †	30 Tage	—
5.	B., Anna, 8 J.	mittel	1 : 50, 30 Min. †	30 Tage	nach 15 Min. †
6.	D., Josef, 6 J.	mittel	1 : 50, 15 Min. †	40 Tage	—
7.	G., Gg., 3 J.	mittel	1 : 50, 30 Min. †	48 Tage	nach 1 h †
8.	R., Magd., 44 J.	mittel	—	2 Monat	nach 1 h †
9.	F., Dorothea, 18 J.	mittel	1 : 50, sofort † †	93 Tage	nach 30 Min. †
10.	F., Karl, 10 1/2 J	schwer	1 : 80, sofort † †	96 Tage	nach 1 h †
11.	K., Peter, 38 J.	schwer	1 : 40, 15 Min. †	3 1/2 Monat	nach 15 Min. † †
12.	J., Elise, 6 J.	schwer	—	193 Tage	(1 : 40) —
13.	K., Anna, 53 J.	mittel	1 : 40, 10 Min. †	220 Tage	nach 1 h †
14.	G., Gretchen, 17 J.	mittel	1 : 40, 30 Min. †	220 Tage	—
15.	K., Anna, 42 J.	leicht	1 : 40, 10 Min. †	232 Tage	nach 1 h †
16.	H., Karl, 34 J.	mittel	1 : 40, 30 Min. †	8 Monat	—
17.	W., Anna, 7 J.	mittel	1 : 4000, 30 Min. †	239 Tage	nach 30 Min. †
18.	H., Barb., 2 J.	leicht	1 : 40, verzögert †	242 Tage	—
19.	M., Karl, 44 J.	leicht	1 : 40, 10 Min. †	244 Tage	—
20.	H., Ludwig, 4 J.	leicht	1 : 40, 15 Min. †	248 Tage	—
21.	M., Josef, 28 J.	leicht	1 : 40, 10 Min. †	249 Tage	nach 15 Min. †
22.	B., Joh., 25 J.	leicht	1 : 40, 10 Min. †	254 Tage	nach 30 Min. †
23.	W., Rosine, 33 J.	mittel	1 : 32, sofort † †	258 Tage	nach 1 h †
24.	W., Robert, 2 1/2 J.	mittel	1 : 32, 15 Min. †	258 Tage	—
25.	M., Paul, 6 1/2 J.	schwer	1 : 40, 10 Min. †	259 Tage	nach 15 Min. †
26.	St., Anna, 13 J.	mittel	1 : 32, 10 Min. †	264 Tage	nach 20 Min. † nach 1 h † †
27.	W., Anna, 4 J.	mittel	1 : 32, 10 Min. †	264 Tage	—

	Name und Alter	Schwere der Krankheit	Reaction während der Krankheit	Zeit von dem Tage der Ent- fieberung bis zur Anstellung der Nachreact.	Reaction nach der Krankheit
28.	N., Anna, 5 J.	mittel	1:32, 10 Min. schwach †	280 Tage	nach 1 h †
29.	R., Josepha, 57 J.	leicht	1:40, 10 Min. †	289 Tage	nach 15 Min. †
30.	J., Therese, 29 J.	mittel		9 Monat 1 J. 5 Mon.	(1:40) nach 10 M. †† 1:50 nach 1 h †† nach 15 Min. †
31.	J., Robert, 31 J.	schwer		10 Monat	(1:40) —
32.	S., Johann, 2½ J.	mittel	1:32, 30 Min. †	334 Tage	—
33.	F., Johann, 57 J.	schwer		11 M. 13 T.	nach 30 Min. ††
34.	H., Adam, 43 J.	schwer		14 Monat	nach 1 h †
35.	H., Sabine, 30 J.	schwer	1:32, sehr schwach †	14 Monat 15½ Monat	nach 30 Min. † nach 1 h †
36.	W., Johann, 8 J.	schwer		2 Jahr 8 M.	—
37.	J., Karl, 15 J.	mittel		3 Jahr	nach 1 h †
38.	L., Peter, 37 J.	schwer		4½ Jahr	nach 1 h †
39.	K., Eva, 17 J.	schwer		4¾ Jahr	nach 1 h schwach †
40.	K., Elise, 42 J.	schwer		4¾ Jahr	—
41.	K., Fanny, 18 J.	schwer		4¾ Jahr	nach 30 Min. †
42.	Sch., Leonh., 40 J.	schwer		5 Jahr 1 M.	nach 30 Min. †
43.	R. Marg., 30 J.	mittel		5¼ Jahr	—
44.	K., Karl, 25 J.	mittel		10 Jahr	—
45.	K., Elise, 55 J.	schwer		10 Jahr	nach 12 h verdächtig
46.	Z., Friederike, 50 J.	schwer		10 Jahr	nach 12 h verdächtig
47.	Z., Ulrich, 55 J.	leicht		10 Jahr	—
48.	Z., Lina, 21 J.	schwer		10 Jahr	nach 1 h schwach †
49.	R., Marg., 31 J.	mittel		15 Jahr	nach 1 h schwach †
50.	E., Kath., 40 J.	mittel		18 Jahr	—
51.	L., Auguste, 43 J.	mittel		21 Jahr	nach 1 h schwach †

Von den 51 untersuchten Personen haben also 30 positive, 19 negative Reaction ergeben und 2 erst nach 12 Stunden deutliche Agglutination gezeigt.

Nach Monaten ausgeschieden, sind

im	1. Monate	unter	4 Fällen	3 pos.,	1 neg.
"	2.	"	3 "	2 pos.,	1 neg.
"	4.	"	3 "	3 pos.,	—
"	8.	"	5 "	3 pos.,	2 neg.
"	9.	"	10 "	5 pos.,	5 neg.
"	10.	"	4 "	3 pos.,	1 neg.
"	12.	"	2 "	1 pos.,	1 neg.

nach Jahren zusammengestellt, sind also während

des	1. Jahres	von	31 Fällen	20 pos.,	11 neg.
nach	1 Jahre	"	3 "	3 pos.,	—
"	2 Jahren	"	1 Falle	—	1 neg.
"	3 "	"	1 "	1 pos.,	—
"	4 "	"	4 Fällen	3 pos.,	1 neg.
"	5 "	"	2 "	1 pos.,	1 neg.

nach 10 Jahren von 5 Fällen 1 pos., 2 neg., und 2 zeigten erst nach 12 Stunden Agglutination,

nach	15 Jahren	von	1 Falle	1 pos.,	—
"	18 "	"	1 Falle	—	1 neg.
"	21 "	"	1 Falle	1 pos.,	—

In dieser Zusammenstellung sind nicht berücksichtigt die Fälle Nr. 3 und Nr. 12, in denen die Reaction sowohl während, als nach dem Typhus negativ gewesen ist.

Es waren also im ersten Jahre 20 Fälle noch positiv, 11 negativ, unter letzteren sogar einer schon nach 30 und ein anderer bereits nach 40 Tagen.

Von den später als 1 Jahr nach der Krankheit untersuchten Fällen waren 6 negativ und zwar je einer nach 2, 4, 5, 2 nach 10 und einer nach 18 Jahren, 11 Fälle aus dieser Zeit ergaben noch positives Resultat und zwar je einer nach 14, 15¹/₂, 17 Monaten, nach 3, 4¹/₂, 2 nach 4³/₄, je einer nach 5, 10, 15 und 21 Jahren, und 2 nach je 10 Jahren zeigten die Reaction erst nach 12 Stunden, sind also nach den heutigen Anschauungen als negativ zu bezeichnen.

Von besonderem Interesse ist, dass von den 31 während des ersten Jahres nach der Krankheit untersuchten Fällen 20 positive Reactionen zeigen = 64,5 % und 11 negative = 35,5 %, während von den 11 vom 2. bis 5. Jahre nach ihrem Typhus untersuchten Personen 8 positives Resultat ergaben = 72,7 % und 3 negatives = 27,3 %. Es ist also in unseren Fällen in den ersten 5 Jahren und zwar annähernd gleichmässig im ersten, sowie in den folgenden 4 Jahren die Reaction bei etwa einem Drittel der Fälle negativ und bei 2 Dritteln positiv gewesen. Es scheint hiernach, dass die über ein Jahr erhalten gebliebene Agglutinationskraft noch für mehrere Jahre fortbesteht. Selbstredend ist die Zahl unserer Fälle zu klein, als dass man daraus diesen Schluss mit Sicherheit ziehen könnte. Doch sei er angedeutet, um zu weiteren Untersuchungen anzuregen. Leider verfügen wir nicht über Beobachtungen aus dem 6. bis 10. Jahre. Nach dem 10. Jahre verhalten sich unsere positiven Reactionen zu den negativen wie 3:5. Doch dürften die beiden nach 15 bzw. 21 Jahren noch erhaltenen positiven Resultate seltene Ausnahmefälle bilden und somit obiges Verhältnis nur als ein zufälliges zu betrachten sein.

In der Literatur finden sich sehr zahlreiche Beobachtungen über die Fortdauer der Reaction nach der Krankheit, von denen natürlich nur die wichtigeren hier kurz erwähnt werden können. *Courmont* (88) gelangt auf Grund von Nachuntersuchungen an 58 Personen zu dem Schlusse, dass die Reaction bei Kindern in den ersten 2, bei Erwachsenen gegen den 4. bis 5. Monat verschwindet. *Bensaude* (29) untersuchte 33 Reconvalescenten aus der Zeit vom 3. bis 241. fieberfreien Tage, jedoch nur in Verdünnung von 1:10, weshalb nur seine negativen Resultate von Interesse sind. Solche erhielt er je einmal am 10., 16., 21., 42., 45., 54. und 95. fieberfreien Tage. Sehr frühzeitiges Verschwinden der Agglutinationskraft wurde ausserdem noch in folgenden Fällen beobachtet. *Lemoine* sah einmal am 10., *Breuer* am 17. und ein anderes Mal am 25., *Thiercelin* und *Lenoble* am 20. Tage seit Beginn der fieberfreien Zeit negative Reaction (*Widal* und *Sicard* 387, pag. 394). *Eug. Fränkel* (142) erhielt einmal am 28. fieberfreien Tage ein negatives Resultat. *C. Fränkel* (141) berichtet von „zahlreichen Fällen, in denen die Veränderung des Blutes schon ganz kurze Zeit nach dem Ablauf der Erkrankung bis auf die letzten Spuren verschwunden war“.

Von den zahlreichen Mitteilungen über positiven Befund lange nach der Krankheit sind natürlich nur die mit genauer Angabe der Concentration verwertbar. In einer Anzahl von diesen ist jedoch die Verdünnung eine so geringe, dass es nicht zu entscheiden ist, „ob man es noch mit dem Nachklang der damaligen Erkrankung, oder mit normalem Blut von besonders ausgeprägter agglutinirender Wirksamkeit zu thun hat“ (*C. Fränkel*, 141). Hierhin gehören z. B. die Beobachtungen von *Weinberg* (360 a), der von 107 Personen, die früher Typhus überstanden, bei 34 positive Reaction fand und zwar z. T. noch nach sehr langer Zeit, so in je einem Falle noch nach 22, 23, 24, 26, 27 und 30 Jahren, jedoch nur bei 1:10 bis 1:40. Bei Verdünnung von nur 1:10 erhielten auch *Widal* und *Sicard* (387) je einmal nach 6 und 9 Jahren, bei 1:30 in einem Falle noch nach 9 und in einem anderen nach 26 Jahren positive Reaction. *C. Fränkel* beobachtete einen Agglutinationswert von 1:20 noch 13 Jahre nach einem Typhoid.

Doch ist auch ein hohes und deshalb fast mit Sicherheit auf den überstandenen Typhus zurückzuführendes Agglutinationsvermögen wiederholt noch nach vielen Jahren beobachtet worden. So hatten *Widal* und *Sicard* in einem Falle nach 7 Jahren noch bei Verdünnung von 1:150 und in einem anderen nach 8 Jahren noch bei 1:1800 positiven Befund. *Kühnau* (214) beobachtete einmal nach 7 Jahren bei 1:60, *Hofmann* (184) in je einem Falle nach 3, 5, 7 und 12 Jahren bei 1:50, *Urban* (348) endlich noch nach 15 Jahren bei Verdünnung von 1:100 positive Reaction.

Wie unsere Tabelle zeigt, ist die Agglutinationskraft einige Zeit nach dem Typhus im Allgemeinen wesentlich geringer, als man sie gewöhnlich während der Krankheit antrifft. Nur 3 von unseren Fällen ergaben eine starke Reaction, Nr. 11, Nr. 30 und Nr. 33, und nur bei 7 unter den 51 Individuen war die Reaction innerhalb 15 Minuten positiv. Es steht dies in Uebereinstimmung mit der Aeusserung von *Widal* und *Sicard* (387, pag. 394): „In den ersten Wochen oder in den ersten Monaten der Reconvalescenz schwächt sich die Agglutinationsreaction meistens ab.“ Diese Thatsache ist nicht ganz ohne praktische Bedeutung. Erhält man nämlich in einem zweifelhaften Falle eine sehr stark positive Reaction, etwa bei 1:50 in einigen

Minuten starkes Agglutiniren, so rührt dieselbe mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht von einem früheren Typhus, sondern von der vorliegenden Krankheit her.

Die Gesetze, denen die Zeit der Fortdauer der Agglutinationskraft nach dem Typhus unterliegt, entziehen sich noch fast ganz unserer Kenntnis. Nicht ohne Einfluss ist nach unserer Erfahrung in dieser Hinsicht das Alter der Patienten. Wie nämlich weiter unten dargelegt werden wird, ergeben unsere Beobachtungen, dass die Reaction im Allgemeinen bei Kindern wesentlich früher, als bei Erwachsenen verschwindet. *Courmont* (88), der bereits auf diese Erscheinung aufmerksam gemacht hat, sucht den Grund derselben in der geringen Schwere der Krankheit bei Kindern, glaubt also, dass die Fortdauer der Reaction in Beziehung zur Schwere des Typhus steht. Auch *Widal* (367) ist der Ansicht, dass die Reaction weniger andauernd ist in leichten als in schweren Fällen, und *Bensaude* (29) scheint es ebenfalls, „dass das frühzeitige Verschwinden häufiger ist bei den leichten Formen.“ Nach *Hofmann* (184), *Elsberg* (125) u. A. fehlen hingegen Wechselbeziehungen zwischen der Schwere des Typhus und der Dauer der Reaction nach demselben. Unsere Nachuntersuchungen lassen ebenfalls, wie aus der Tabelle hervorgeht, derartige Beziehungen nicht erkennen. Es ist dies auch von vorne herein wohl deshalb kaum zu erwarten, weil ja die schweren Typhusfälle sich auch während der Krankheit, wenigstens nach der von uns und vielen Anderen gemachten Erfahrung, im Allgemeinen nicht durch eine höhere Agglutinationskraft auszeichnen. Näher dürfte da der Gedanke liegen, dass jene Individuen, die sich während des Typhus ein starkes Agglutinationsvermögen erworben haben, *ceteris paribus* dasselbe auch länger behalten, als die übrigen. Unter unseren Nachuntersuchungen befinden sich 17 Beobachtungen, die zur Beantwortung dieser Frage verwertbar sind, weil die Wiederholung der Reaction hier ungefähr in die gleiche Zeit, nämlich vom 220. bis zum 289. Tage nach der Entfieberung fällt. Von diesen Fällen gaben 11 während ihrer Krankheit eine starke, 6 nur schwache Reaction: „stark“ und „schwach“ im Sinne der pag. 41 und 42 gemachten Ausführungen. Von den 11 ersteren zeigten bei der Wiederholung nach der Krankheit nur 2 = 18,3%, von den 6 anderen hingegen 5 = 83,3% negative Reaction. Soweit diese wenigen Beobachtungen einen Schluss gestatten, ist also die Fortdauer der specifischen Aggluti-

nationskraft im Blute der Typhusreconvalescenten ceteris paribus abhängig von der Menge der gelegentlich der Krankheit gebildeten Agglutinine. Dass hierbei jedoch auch noch andere Momente eine Rolle spielen, geht z. B. aus Fall 4 der Tabelle hervor, in dem die während der Krankheit stark positive Reaction bereits nach 30 Tagen wieder verschwunden war.

VII.

Der diagnostische Wert der Reaction.

Unsere beiden klinisch sicheren Typhusfälle, bei denen trotz Wiederholung der Serumprobe in den verschiedensten Krankheitsstadien eine positive Reaction nicht erhalten werden konnte, sowie andererseits die beiden Pneumoniefälle mit bei Verdünnung von 1 : 50 positiver Reaction zeigen, dass die *Gruber-Widal'sche* Reaction kein unbedingt zuverlässiges diagnostisches Merkmal des Abdominaltyphoids ist. Die 4 Beobachtungen beweisen dies um so mehr, als sie an einem verhältnismässig immerhin kleinen Materiale gemacht wurden. Die Reaction teilt eben dieses Schicksal mit den übrigen Typhuszeichen, von denen bekanntlich oft das eine oder andere bei unzweifelhaftem Typhus fehlt, wie ja auch in einer Reihe von anderweitigen fieberhaften Krankheiten einzelne Typhussymptome, wie Milzschwellung, Roseola, Diazoreaction etc. zu finden sind.

Weiterhin verdient Beachtung, dass in einzelnen Fällen die Reaction noch zu der Zeit negativ ist, in der die anderen typischen Symptome die Diagnose stellen lassen. Wir haben dies 2 Mal beobachtet.

Der eine Fall betrifft die schon erwähnte 18 jährige Dorothea F. mit mittelschwerem, kurz verlaufenem Typhus. Schon im Beginne der Erkrankung zeigten sich typische Stuhlentleerungen, relative Pulsverlangsamung und typhös benommenes Sensorium. Die Temperaturkurve nahm einen typischen Verlauf. Am 8. Tage war die Milz deutlich palpabel, am 9. die Diazoreaction positiv, am 10. zeigten sich am Abdomen mehrere Roseolen. Die Diagnose war also an diesem Tage mit Sicherheit aus den klinischen Symptomen zu stellen. Am 16. Tage jedoch war die Reaction bei 1 : 50 noch völlig negativ, und erst bei ihrer Wieder-

holung am 5. fieberfreien Tage, dem 22. der Krankheit, war sie bei 1:50 sofort positiv.

Der 2. Fall ist folgender. Michael T., 33 J. alt, der mit einer Febris continua von 40,0 in axilla zugging und nur zugab, erst einen Tag zuvor sich krank gefühlt zu haben, zeigte schon am 5. Beobachtungstage an Brust und Abdomen mehrere Roseolen und palpable Milz. Am folgenden Tage trat eine ungewöhnlich starke Diazoreaction auf. Ausserdem bestanden Typhusstühle, relative Pulsverlangsamung, geringe Benommenheit. Die Diagnose war somit am 6. Beobachtungstage aus den gewöhnlichen klinischen Zeichen sicher zu stellen. Doch ergab die *Gruber-Widal'sche* Reaction an demselben Tage bei 1:50 ein völlig negatives Resultat. Erst am 13. angeblichen Krankheitstage war sie bei 1:50 in 30 Minuten positiv.

Die Behauptung *Fison's* (133), dass sich mit der Serumreaction die Diagnose Typhus viel früher feststellen lässt, als durch die übrigen klinischen Zeichen, trifft demnach nicht bei allen Fällen zu.

Verfolge ich weiter die Dienste, die uns die Reaction für die Diagnose des Abdominaltyphus geleistet hat, so waren 18 Typhusfälle, in denen die Reaction aus äusseren Gründen erst in der zweiten und dritten Woche, bei 2 Fällen in der 4. Woche, angestellt wurde, zu der betreffenden Zeit bereits durch die anderweitigen klinischen Symptome diagnostisch sichergestellt. Die Reaction konnte also in diesen normalen Fällen nur bestätigen, was schon durch die anderen Zeichen der Krankheit festgestellt war, wobei allerdings zugegeben werden muss, dass vielleicht, wenn die Reaction früher hätte angestellt werden können, die Diagnose aus ihr und einem noch unvollständigen Symptomenkomplexe sich mitunter früher hätte stellen lassen. In diesen Fällen ist der Reaction also in gleicher Weise, wie den anderen typischen Typhussymptomen die Bedeutung eines diagnostisch verwertbaren Merkmales zuzuerkennen.

In 12 weiteren Fällen, unter denen sich ein schwerer, 6 mittelschwere und 5 leichte befinden, und von denen 5 in der 2. Woche und 7 in der 3. Woche untersucht wurden, war die Reaction ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel. Die Symptome waren am Tage der Blutabnahme so gelagert, dass man wohl mit grösserer oder geringerer Wahrscheinlichkeit an einen vorhandenen Typhus denken musste; der Verlauf hätte wohl auch das Wesen der Krankheit erkennen lassen, aber die zu den jeweils vorhandenen Typhuszeichen hinzukommende

positive Serumreaction hat die noch nicht sichere Diagnose mit einem Schlage geklärt.

Von geradezu entscheidender Bedeutung wurde uns die Reaction in 7 Fällen. Diese hätten während des ganzen Verlaufes aus den übrigen klinischen Zeichen ohne die Serumreaction nicht als Typhus erkannt werden können.

Zwei von diesen Fällen waren Kinder. Die genaueren Angaben über diese finden sich weiter unten bei Besprechung des Verhaltens der Reaction im Kindesalter.

Von den 5 anderen waren 2 leichte, 3 schwere Erkrankungen.

Der eine der beiden leichten Fälle betrifft einen 44jährigen Mann, Karl M. Die Krankheitserscheinungen bestanden nur in kurzem, 12 Tage dauerndem Fieber und einzelnen dünnen, gelben Stuhlentleerungen während einiger Tage. Am 11. Krankheitstage war die Reaction bei 1:40 in 10 Minuten positiv.

Die andere leichte, aus den gewöhnlichen Symptomen nicht zu diagnostizierende Erkrankung wurde bei einer Frau von 45 Jahren, Dorothea K., beobachtet. Sie hatte nur ein unregelmässiges, im Mittel 38,3 in axilla betragendes Fieber und positive Diazoreaction an 3 verschiedenen Tagen. Hier war am 15. Tage bei 1:50 innerhalb 15 Minuten die Reaction positiv. Sonstige Typhuszeichen waren bei beiden Kranken nicht vorhanden.

Immerhin muss zugegeben werden, dass die positive Serumreaction eine wesentliche Stütze bei diesen so irregulär verlaufenden Fällen dadurch erhielt, dass dieselben im Bereiche einer Typhusepidemie zur Behandlung gekommen waren.

Dass die Reaction auch bei leichten, sonst nicht zu erkennenden Fällen positives Resultat liefert, hat schon *Widal* (367) betont, und es kann nicht bezweifelt werden, dass dieselbe gerade in dieser Hinsicht einen grossen diagnostischen Fortschritt bedeutet. Von welcher praktischen Wichtigkeit die Reaction bei den sog. Abortivformen sein kann, zeigt folgender Fall von *Bondet* (39). Eine Frau, die sich bei der Pflege ihrer 3 typhuskranken Kinder überarbeitet hatte, klagte über Kopfschmerzen und allgemeine Abgeschlagenheit. Sie hatte „kein Fieber und kein klassisches Typhussymptom.“ Da man aber an die Möglichkeit einer Ansteckung seitens der Kinder dachte, wurde die Serumprobe angestellt, die 3 Mal deutlich positives Resultat lieferte. Weil die Patientin jedoch dauernd fieberfrei blieb, wurden ihr nach 6 Tagen feste Speisen gestattet. Am selben Abende trat Perforationsperitonitis ein, und bei der Autopsie wurden Typhusgeschwüre im Darm festgestellt. Wie

dieser Fall lehrt, dürfte es auch bei sehr geringen und an sich ganz unverdächtigen Gesundheitsstörungen in der Umgebung von Typhuskranken oder zur Zeit einer Typhusepidemie geboten sein, wenn eben möglich, die Serumreaction anzustellen und bei positivem Ergebnisse eine konsequente Typhusbehandlung durchzuführen.

Wie schon erwähnt, wurde uns auch in drei schweren Fällen von Abdominaltyphus die Diagnose nur durch die Reaction ermöglicht.

Der eine Fall betrifft eine 35jährige Frau, Agnes M. Dieselbe ging am 18. Krankheitstage mit einem ganz unregelmässig remittirenden Fieber ohne Pulsverlangsamung zu, das noch 13 Tage andauerte. Die Entfieberung erfolgte dann innerhalb drei Tagen. Ausser Milzschwellung und leichter Bronchitis zeigte sie keines der typischen Typhussymptome. Die *Gruber-Widal'sche* Reaction war jedoch am 15. Tage bei 1:50 in 30 Minuten positiv.

In den beiden folgenden Fällen wurde die Serumreaction durch die Sektion bestätigt.

Ein 15jähriges, kräftig entwickeltes Mädchen, Anna K., ging nach zweitägigem Unwohlsein und leichten Leibscherzen zu mit einer Temperatur von 38,0 in axilla, Puls 112, Respiration 20. Die Untersuchung ergab, abgesehen von ausgesprochenem Druckschmerz in der Ileocoecalgegend ohne Resistenz und ohne Ileocoecalgurren und ausser einer leichten Bronchitis, nur normalen Befund. Die Temperatur sank bis zum 6. Krankheitstage zur Norm, und es folgten vier fieberfreie Tage bei einer Pulsfrequenz von 120, darauf nach einem Anstieg auf 38,2 am Abende des 10. Tages eine 6tägige sich zwischen 39,0 und 39,8 bewegende Continua bei einer mittleren Pulsfrequenz von 140. Die Patientin war jetzt meist somnolent. Der Druckschmerz in der Ileocoecalgegend war anscheinend geringer geworden. Am 17. Krankheitstage sank die Temperatur wieder auf 38,0 und schwankte von jetzt ab ganz unregelmässig zwischen 36,5 und 39,0, während die Pulsfrequenz sich zwischen 120 und 140 ebenso unregelmässig verhielt. Am 24. Tage zeigte der Urin bei einem Gewichte von 1024 und Spuren Albumen zum ersten Male positive Diazoreaction. Unter Zunahme der bronchitischen Erscheinungen und Eintritt beiderseitiger hypostatischer Pneumonie in den letzten Tagen trat am 41. Krankheitstage der exitus letalis ein. Die einzigen wertvollen typhösen Zeichen bestanden also in Ileocoecalschmerz, Somnolenz und einmaliger Diazoreaction. Es fehlten nicht nur alle anderen klinischen Zeichen, sondern Temperatur- und Pulscurve sprachen auch direkt gegen Typhus. Am 24. Krankheitstage wurde die *Gruber-Widal'sche* Reaction angestellt, die in Verdünnung von 1:40 innerhalb 10 Minuten positiv war. Dieser Befund war für die Diagnose entscheidend. Die von Herrn Privatdozent Dr. *Borst* vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund: Intumescencia lienis. Infiltratio medul. glandul. mensenterii. Ulcera typhosa intestini, ilei. Nephritis, hepatitis parenchymatosa. Degeneratio acuta myocardii. Pneumonia hypostatica. Bronchitis purulenta bilateralis.

Im anderen Falle war das Typhusbild durch die von Anfang der Beobachtung ab vorhandenen Complicationen verschleiert.

Sabine M., 18 Jahre alt, Austrägerin, hatte in ihrer Kindheit an schwerer Rachitis gelitten, sonst war sie stets gesund. Angeblich erkrankte sie am 7. II. 98 mit Appetitlosigkeit und Leibschmerzen, weshalb sie am 14. II. 98 in poliklinische Behandlung trat. Die Temperatur betrug am Abende 39,8 in axilla, die Pulsfrequenz 100, die Respirationsfrequenz 28 in der Minute. Der Unterleib war ziemlich stark aufgetrieben und wenig druckempfindlich, nur in der Blinddarmgegend war eine auf Druck stark schmerzhaft, feste Resistenz. Ausser leichter Bronchitis ergab sich sonst nur normaler Befund. Der Stuhlgang war angehalten, Erbrechen bis dahin nicht erfolgt. Die Diagnose wurde zunächst auf Perityphlitis gestellt und die Patientin dementsprechend behandelt.

16. II. Morgens tritt Erbrechen auf mit Temperaturabfall auf 37,2⁰, abends steigt das Fieber wieder auf 40,0⁰ und sinkt während der folgenden sechs Tage bis zu einer Abendtemperatur von 39,0⁰ kontinuierlich, die Pulsfrequenz beträgt dabei gegen 100.

19. II. Der Urin wiegt 1027, ist frei von Albumen. Die Diazoreaction ist positiv. Die perityphlitischen Erscheinungen bestehen unverändert weiter. Obwohl abgesehen von der Diazoreaction keinerlei Zeichen für Abdominaltyphus bis dahin vorliegt, wird doch, da Patientin inmitten eines Typhusherdens wohnt, und ihr Vater gleichzeitig an leichtem Fieber und Diarrhoeen erkrankt ist, die *Gruber-Widal'sche* Reaction angestellt. Dieselbe ist — am 13. Krankheitstage — bei 1:40 völlig negativ.

22. II. Abends Erbrechen.

23. II. Morgens Temperaturabfall auf 34,8⁰ und Entleerung eines dünnen, stark blutigen Stuhles. Das Abdomen ist jetzt stark aufgetrieben und diffus druckempfindlich. Die Patientin ist von jetzt ab meist sehr somnolent. Abends steigt die Temperatur auf 37⁰, um in der Folge einen ganz unregelmässigen Verlauf zu nehmen.

Am 24. II. beschränkt sich die Druckempfindlichkeit des Abdomens im Wesentlichen wieder auf die Resistenz am Blinddarme. Weitere Stuhlentleerungen folgen nicht mehr. Vom nächsten Tage ab enthält der Urin Spuren von Albumen bei wenig erhöhtem specifischem Gewichte. Die Diazoreaction ist von jetzt ab negativ.

Am 26. II. erfolgt abermals plötzlicher Temperaturabfall auf 35,4 mit gleichzeitigem starkem Collaps der Patientin. Nachmittags stellt sich wiederholt heftiges Erbrechen ein. Das Abdomen ist am folgenden Tage hochgradig aufgetrieben und allenthalben äusserst druckempfindlich. Die Leberdämpfung ist nicht mehr vorhanden.

Vom 28. II. ab wiederholt sich sowohl spontan sehr oft, als auch besonders auf fast jede Nahrungszufuhr starkes Erbrechen. Die erbrochenen Massen nehmen am Nachmittage des 1. III. eine ausgesprochene fäkale Beschaffenheit an.

Am 4. III. wird die *Gruber-Widal'sche* Reaction wiederholt und ist jetzt bei 1:40 verzögert positiv.

Die geschilderten Erscheinungen der diffusen Peritonitis bestehen unverändert fort bei zeitweiligem Eintritte des *Cheyne-Stokes'schen* Phänomens, bis unter zunehmender Herzschwäche am 8. III. der exitus letalis eintritt.

Die klinische Diagnose lautete: Perityphlitis. — Typhus abdominalis. Peritonitis perforativa. Nephritis infectiosa.

Die von Herrn Privatdozent Dr. *Borst* vorgenommene Sektion ergab folgende Diagnose: Ileotyphus in sanatione. Ulcera et cicatrices typhosae intestini, ilei. Perforationes multiplices ilei. Abscessus perityphliticus permagnus. Peritonitis circumscripta et diffusa recens. Pneumonia lobularis pulm. dextra diffusa. Emphysema interstitiale lobi medii dextri. Hepatitis, nephritis acuta parenchymatosa.

Aus dem pathologisch-anatomischen Befunde ergibt sich, dass der Typhus im letzteren Falle nicht erst im Laufe der Beobachtung hinzugetreten, sondern jedenfalls die primäre Erkrankung gewesen ist. Sehr auffallend ist allerdings, dass die Complication der Perityphlitis nach den klinischen Erscheinungen schon bei Uebernahme des Falles am 8. angeblichen Krankheitstage ausgebildet war. Sie pflegt in der Regel erst in den späteren Stadien der Krankheit und in der Reconvalescenz sich einzustellen (*Curschmann* 99, pag. 218, *Dieulafoy* 114).

Da die Diagnose in diesem Falle gleich im Anfange durch die ausgesprochenen Zeichen einer Perityphlitis von der eigentlichen Natur der Krankheit abgelenkt wurde, und da während des ganzen Verlaufes Milzschwellung und Roseola nicht nachgewiesen werden konnten, Temperatur- und Pulskurve durch die Darmblutung, die Perforationen und die folgende Peritonitis ganz unregelmässig gestaltet wurden, wäre es selbst bis zum Tode trotz der Darmblutung und der einmaligen positiven Diazoreaction nicht möglich gewesen, aus den gewöhnlichen klinischen Zeichen allein die Diagnose zu stellen. Hier nun gab die Serumreaction noch am 13. Krankheitstage negatives Resultat, erst bei ihrer Wiederholung am 26. Tage, als man wegen der voraufgegangenen Darmblutung wenigstens an die Möglichkeit eines Typhoids denken musste, war die Reaction — aber nur schwach — positiv.

Ueber verspätetes Auftreten der Serumreaction in einem schweren Falle mit Complication berichtet auch *Urban* (348). Ein 12jähriges Mädchen mit schwerem Typhus und Pneumonie zeigte bis zum 20. Tage negative Reaction. Erst dann begann sie deutlich hervorzutreten. *Guinon* und *Meunier* (172) erhielten bei einem 8jährigen Kinde mit Miliartuberculose und Typhus während der ganzen Krankheit höchstens noch bei Verdünnung von 1:20 positive Reaction. Aus diesen beiden und unserem Falle könnte die Vermutung, dass andere Krankheiten bzw. Gifte die Agglutinine in ihrer Entstehung beeinträchtigen, entnommen werden.

Dem stehen folgende Mitteilungen entgegen. *Zienke* (398) berichtet, dass in 2 Typhusfällen, die mit croupöser Pneumonie bezw. alter Lungentuberculose complicirt waren, „die Serumreaction klar und scharf positiv ausgefallen sei“. *Chantemesse* und *Ramond* (70) erhielten bei einem jungen Manne mit gleichzeitiger tuberculöser Meningitis und Typhus eine starke Reaction. Bei 2 Kindern von *Scheffer* (312) mit Typhus und bakteriologisch festgestellter Diphtherie war die Reaction bei 1:100 sehr stark positiv.

Ob nun das verspätete Auftreten bezw. die geringe Stärke der Reaction bei dem einen Falle von uns und den Fällen von *Urban* und von *Guinon* und *Meunier* blosser Zufall ist, werden weitere Erfahrungen noch lehren müssen. Jedenfalls ist gerade in durch Complicationen verschleierte Typhusfällen eine positive Serumreaction von grösstem diagnostischem Werte.

VIII.

Das Verhalten der Reaction im Kindesalter.

Bekanntlich zeigt der Abdominaltyphus beim Kinde, besonders im Säuglingsalter und im mittleren Kindesalter bis etwa zum siebenten Lebensjahre, sowohl in einzelnen klinischen Symptomen, als auch in seinem ganzen Verlaufe sehr oft von dem Typhus der Erwachsenen sehr in die Augen springende Abweichungen. Im vorgeschrittenen Kindesalter, etwa vom 8. Jahre ab, zeigt die Krankheit weniger Eigenheiten und unterscheidet sich von der bei älteren Individuen meist nur durch geringere Schwere. Im Allgemeinen zeichnen sich die Kindertyphen durch einen weniger regelmässigen, aber sehr viel leichteren Verlauf mit günstigerer Prognose aus. Was die einzelnen klinischen Zeichen betrifft, so treten die nervösen Symptome meist nicht sehr hervor, relative Pulsverlangsamung fehlt in vielen Fällen, oder ist doch meist weniger deutlich ausgesprochen, als bei Erwachsenen, vor allem aber sind die lokalen Krankheitserscheinungen des Darmes gewöhnlich sehr viel geringer, als im späteren Alter, die Diarrhoeen fehlen sehr oft, und andauernde Verstopfung ist nicht selten.

Diese wichtigen klinischen Unterschiede lassen die Frage berechtigt erscheinen, ob nicht vielleicht auch das Agglutinationsvermögen sich beim Kindertyphoid anders verhält, als bei dem Typhus der Erwachsenen.

Es finden sich nun unter unseren Beobachtungen 11 Kinder, vom zweiten bis siebenten Lebensjahre einschliesslich, mit folgendem Krankheitsverlaufe: Zwei Fälle waren schwer — beide betrafen Kinder im siebenten Lebensjahre —, zwei waren leichte Erkrankungen im Alter von zwei bezw. vier Jahren; die übrigen waren mittelschwer im Alter von ein einviertel, drei, vier, fünf, sechs und in zwei Fällen von zwei einhalb Jahren. Wenn man nun die Reaction der Typhuskinder vom zweiten bis siebenten Lebensjahre mit der der höheren Altersklassen bezüglich der Intensität der Agglutinationsfähigkeit vergleicht, dann verhalten sich die ersteren zu den letzteren folgendermassen: Von unseren 11 Kindern unter sieben Jahren gaben nur zwei starke¹⁾ Reactionen = 18,2%, sieben schwache = 63,6% und zwei überhaupt keine positive Reaction = 18,2%. Von den 32 anderen Patienten zeigten hingegen 20 starke Reactionen = 62,5%, 12 schwache = 37,5%. Während also von den Erwachsenen und älteren Kindern 62,5% starke Reactionen hatten, fanden wir solche nur bei 18,2% der Kinder. Dieser Unterschied ist ein so grosser, dass daraus wohl der Schluss gestattet ist, dass die *Gruber-Widal'sche* Reaction bei Kindern in den ersten sieben Lebensjahren schwächer zu sein pflegt, als bei älteren Individuen. In der Literatur habe ich von anderer Seite gemachte Beobachtungen über diesen Punkt nicht finden können. Es betonen nur manche Autoren, dass die Reaction auch beim Kindertyphus positiv ausfällt, ohne über die Höhe der Agglutinationsfähigkeit besondere Angaben zu machen, so *Haushalter* (183), *Bensaude* (29, pag. 97) *Couture* (96), *Guinon* (171), *Levy* und *Gissler* (225), *Siegert* (316), *Nachod* (256), *Roemheld* (302).

Da demnach das Agglutinationsvermögen beim Kinde ein besonderes Verhalten zeigt, liegt die Frage nahe, ob die in Abschnitt V dargelegten Beziehungen der Stärke der Agglutinationskraft zu einzelnen Symptomen der Krankheit auch beim

¹⁾ Was unter „schwacher“ und „starker“ Reaction verstanden ist, wurde in Abschnitt V, pag. 41 und 42 ausgeführt.

Kinde zutreffen. Soweit nun die geringe Zahl der Fälle einen Schluss gestattet, scheinen die dort entwickelten Beziehungen auch für das Kindesalter zu gelten.

So befinden sich unter unseren 11 Typhuskindern unter sieben Jahren vier mit relativer Pulsverlangsamung, davon zeigten zwei starke Serumreactionen, während die sieben übrigen Fälle alle nur schwache, bezw. dauernd negative Reaction gaben. Die relative Pulsverlangsamung scheint demnach im Allgemeinen beim Kinde ebenso wie beim Erwachsenen mit einer höheren Agglutinationskraft einherzugehen.

Eine Beziehung der *Gruber - Widal'schen* Reaction zur Höhe des Fiebers und zur Schwere des Falles, die sich bei gleichmässiger Berücksichtigung aller Altersklassen nicht ergab, lässt sich auch speciell bei den Kindern nicht erkennen.

Hinsichtlich des Verhaltens der Agglutinationskraft zur Dauer des Fiebers fand sich bei Berechnung aller Fälle keine bestimmte Gesetzmässigkeit, wohl aber, falls nur gleichartige Fälle mit einander verglichen wurden. So hatten z. B. bei den mittelschweren Erkrankungen, aus der Gesamtheit unserer Beobachtungen, jene mit starker Reaction eine um sechs Tage kürzere Dauer, als die mit schwacher. In unseren beiden Kindertyphen mit starker Serumreaction dauerte das Fieber im Mittel 27 Tage, bei den neun anderen Kindern 33,3 Tage. Diese, die Kindertyphen, zeigen also dieselbe Erscheinung, wie die gleichschweren Erkrankungen aller Altersperioden. Soweit also unsere Beobachtungen einen Schluss gestatten, lässt sich sagen, dass auch im Kindesalter ein starkes Agglutinationsvermögen einer der Faktoren ist, die für eine günstige Prognose verwertbar sind. —

Nachdem, wie gezeigt, die *Gruber-Widal'sche* Reaction beim Kinde unter sieben Jahren im Allgemeinen schwächer ist, als beim Erwachsenen, und da die Andauer der Agglutinationskraft nach der Krankheit, wie sich aus unseren Beobachtungen ergibt, wenn auch nicht ausschliesslich, so doch zum Teil abhängig ist von der Höhe derselben während der Krankheit, ist zu erwarten, dass die Serumreaction nach Ablauf des Typhus bei Kindern unter sieben Jahren weniger lange anhält, als bei den höheren Altersklassen. Fasst man, um die Richtigkeit dieser Folgerung und damit auch die der beiden sie bedingenden Sätze

zu prüfen, unsere Beobachtungen zusammen, dann ergibt sich, dass von acht Kindern unter sieben Jahren, deren Blut in der Zeit von 242 bis 334 Tagen nach Ablauf der Krankheit untersucht worden ist, fünf die Agglutinationskraft verloren und nur drei dieselbe behalten haben. Dazu kommt, dass von den drei positives Resultat ergebenden Fällen nur einer in 15 Minuten, die beiden anderen erst nach einer Stunde positive Reaction hatten. Vergleicht man hiermit die Erfahrungen bei Kranken im Alter von mehr als sieben Jahren, welche nach ungefähr gleicher Zeit, nämlich 220 Tage bis 10 Monate nach Ablauf der Krankheit, untersucht worden sind, dann stehen bei den 14 untersuchten Individuen 10 positive Resultate vier negativen gegenüber. Von den 10 positiven Reactionen gaben zudem eine schon innerhalb 10, drei in 15 und ebenfalls drei in 30 Minuten, nur drei erst in einer Stunde deutliche Agglutination. Also waren unter sieben Jahren 62,5 % und in dem vorgerückteren Alter nur 28,6 % negativ. — Man erhält fast genau dasselbe Verhältnis, wenn man die Ergebnisse der im ersten Jahre nach der Krankheit bei Erwachsenen und bei Kindern bis zu 12 Jahren gemachten Untersuchungen mit einander vergleicht. Von den 14 Kindern, die hier in Frage kommen, gaben 50 %, von den 17 Erwachsenen nur 23,5 % negative Reaction. Unsere Beobachtungen bestätigen also den vorhin gezogenen Schluss, dass bei Kindern die agglutinirende Kraft früher verloren geht, als bei Erwachsenen. Zu demselben Ergebnisse ist *Courmont* (86, 88) gekommen. Eine zweite Aeusserung in dieser Frage ist in der Literatur nicht zu finden.

Wenn nun auch die Höhe der Agglutinationskraft beim Kinde im Allgemeinen niedriger ist, als beim Erwachsenen, so ist deshalb doch der diagnostische Wert der *Gruber-Widal'schen* Reaction für das Kindesalter keineswegs geringer anzuschlagen. Es zeigen dies zwei Fälle unserer Beobachtung, die bei blosser Berücksichtigung der gewöhnlichen klinischen Zeichen ohne die Serumreaction nicht als Typhus hätten erkannt werden können.

Ein vierjähriges Mädchen, Anna W., erkrankte mit ganz regellos und im Allgemeinen niedrig verlaufendem Fieber. Seit dem Eintritt in poliklinische Behandlung am 13. Krankheitstage wurde nur zweimal, am 14. und 16. Tage, abends eine Rectaltemperatur von 40,0 erreicht. Ausserdem wurde die Höhe von 39,0 nur am 13., 29. und 30. Tage überschritten. Der Puls bewegte sich zwischen 100 und 120, die Respiration um 36 in der Minute. Am 17. Tage war die Diazo-

reaction positiv. Ausser einer mittelstarken diffusen Bronchitis fand sich während der ganzen Krankheit normaler Befund, speciell war kein weiteres Typhuszeichen vorhanden. Die klinischen Symptome konnten also an sich kaum den Verdacht eines Typhus erwecken. Doch die am 15. Krankheitstage angestellte *Gruber-Widal'sche* Reaction war im Verhältnis von 1:32 in 10 Minuten positiv.

Der andere Fall betrifft ein zweijähriges Kind, Barb. H., das bis zum 21. Krankheitstage ein ganz unregelmässiges Fieber zeigte ohne eigentliche Pulsverlängsamung. Ausser Diarrhoeen und leichter Bronchitis war während des ganzen Verlaufes ein weiteres Typhuszeichen nicht nachweisbar. Aber die am Tage angestellte *Gruber-Widal'sche* Reaction war bei Verdünnung von 1:40 — allerdings verzögert — positiv. Ohne letztere wäre dieser Fall von einer fieberhaften Enteritis gewiss nicht zu unterscheiden gewesen, wenn auch die ange Dauer den Verdacht auf Typhus nahegelegt hätte.

Beide Kinder erkrankten in einer Typhusfamilie, so dass also an der Zuverlässigkeit der Serumdiagnose in diesen Fällen nicht gezweifelt werden kann.

Diese beiden Beobachtungen dürften der Typus sehr vieler sein. Oft findet sich dann, wenn, wie in dem ersten Falle, auch die Diarrhoeen fehlen, kein weiteres Symptom, als Fieber von oft unregelmässigem Verlaufe und Bronchitis. Die *Gruber-Widal'sche* Reaction ist deshalb gerade für den Typhus des Kindesalters ein sehr wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, ja sie dürfte wegen des so häufig atypischen Verlaufes der Krankheit in diesem Alter das wertvollste Typhuszeichen sein. Mit dieser Annahme stimmen die Angaben von mehreren Autoren überein. So sagt *Siegert* (316) von der Reaction: „Ganz besonders dürfte sie berufen sein, einen gewaltigen Fortschritt herbeizuführen in jenem so dunklen Gebiete der Pädiatrie, der Differentialdiagnose des im Kindesalter in jeder Beziehung oft gänzlich von der Norm abweichenden Typhus abdominalis.“ Nach *Nachod* (256) ist sie für das Kindesalter insofern von besonderer Bedeutung, als durch sie die vage Grenze zwischen den fieberhaften Darmkatarrhen und den leichten Formen des echten Typhus zu ziehen ist. In ähnlichem Sinne äusseren sich *Courmont* (86) und *Bensaude* (29, pag. 96).

IX.

Der Uebergang der Agglutinine durch den Placentarkreislauf und durch die Muttermilch auf das Kind.

Zur Lehre vom Kindertypus, sowie aus allgemeinen epidemiologischen Erwägungen, ist die Frage von Wichtigkeit, ob die Agglutinationsfähigkeit von der Mutter auf das Kind übergehen kann, und, wenn dies möglich ist, wie lange eine solche von der Mutter übertragene Agglutinationskraft beim Kinde anzuhalten pflegt. Hier kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Wird der Foetus in utero von der Mutter mit Typhus inficirt — für unsere Frage ist es gleichgültig, ob die Infection durch die unverletzte oder durch die etwa infolge eines Traumas verletzte Placenta erfolgt ist —, so kann das Blut des Kindes selbstverständlich noch kürzere oder längere Zeit nach der Geburt die *Gruber-Widal'sche* Reaction geben.

2. Eine weitere Möglichkeit ist die, dass die Mutter während der Schwangerschaft Typhus überstanden, den Fötus aber nicht inficirt hat. Ob in diesem Falle die Agglutinine des Blutes der Mutter auf den Foetus übergegangen sind, lässt sich nur entscheiden, wenn das Kind tot zur Welt kommt oder kurz nach der Geburt stirbt und die Obduktion den Typhus des Kindes verneinen lässt, die Blutuntersuchung des Kindes aber positiv ausfällt.

Endlich 3. ist die Frage zu beantworten: teilt eine Frau, die kürzere oder längere Zeit vor der Schwangerschaft Typhus überstanden hat, und die während der Gravidität noch im Besitze einer diagnostisch verwertbaren Agglutinationskraft ihres Blutes ist, dem Foetus diese mit oder nicht.

Für die Fragen 1) und 2) stehen uns keine eigenen Erfahrungen zu Gebote, zu 3) können wir einen kleinen Beitrag liefern. Wir haben das Blut von drei Säuglingen untersucht, deren Mütter, die eine kurze, die beiden anderen lange Zeit vor ihrer Gravidität Typhus gehabt hatten. Die Fälle sind folgende:

1. Frau Sabine H. hat im August 1897 einen mittelschweren Typhus durchgemacht. In der dritten Krankheitswoche fanden wir bei Verdünnung von 1:30 nur sehr schwach positive *Gruber-Widal'sche* Reaction. Alsdann trat sie in die Behandlung des Juliusspitals. Am 22. Oktober 1898, also circa 15 Monate nach

Beginn der Krankheit, zeigte sie bei 1:50 nach $\frac{1}{2}$ Stunde sicher positive Reaction. Am 1. November 1898 wurde die Frau von einem Kinde entbunden. Letzteres, das die Mutter stillte, gab am 14. November bei 1:50 eine durchaus negative Serumreaction, auch bei der nach 24 Stunden wiederholten Kontrolle des Präparates zeigten sich alle Bacillen frei beweglich. Am 17. December 1898 ergab sich bei Verdünnung von 1:50 bei der Mutter innerhalb einer Stunde deutlich positive, beim Kinde aber, ebenfalls bei 1:50, gänzlich negative Reaction. Am 30. Januar 1899 wurde nochmals das Blut von Mutter und Kind untersucht. Erstere lieferte jetzt noch bei 1:25 positive Reaction, während das Blut des Kindes selbst bei Verdünnung von 1:1 nur eine ganz schwache, kaum positiv zu nennende Reaction zeigte.

2. Frau Marg. R. hat vor 15 Jahren Typhus durchgemacht. Am 15. Januar 1899 zeigte ihr Blut bei 1:50 in einer Stunde noch positive Reaction, das ihres dreimonatlichen Kindes hingegen selbst bei einer Concentration von 1:1 nicht die geringste Spur von Bewegungshemmung oder Häufchenbildung.

3. Frau Auguste L., die vor 21 Jahren im Juliusspitale wegen Typhus behandelt worden ist, gab ebenfalls am 11. und 21. Januar 1899 bei 1:50 innerhalb einer Stunde positive Reaction. Das Blut ihres neun Monate alten Kindes hingegen zeigte am 21. Januar 1899 bei 1:50 keine Spur von Agglutination. Am 30. Januar 1899 wurde die Serumreaction mit dem Blute des Kindes bei Verdünnung von nur 1:1 angestellt, doch zeigte sich wieder nur sehr geringe Agglutination. Die Mehrzahl der Bacillen blieb frei beweglich und isolirt.

Im zweiten Falle hat also das Kind überhaupt keine nachweisbaren Agglutinine besessen. Im ersten und dritten war ihre Menge ebenfalls eine so geringe, dass von einer positiven Reaction nicht die Rede sein kann.

Die vorhandenen Literaturangaben zu den drei obigen Fragen sind, soweit sie sich auf den Uebergang der Agglutinine von der Mutter auf ihr Kind beziehen, einestheils widersprechende, andernteils nicht verwertbar, weil aus den wenigen Mitteilungen die Trennung der drei Möglichkeiten nicht ersichtlich ist.

So erhielten *Charrier* und *Apert* (74) mit dem Blute eines dreimonatlichen, ebenfalls *Etienne* (128) mit dem eines anderen Foetus nur negative Serumreaction, obwohl die Mütter beider wegen Typhus abortirten und positive Reaction gaben. Hingegen fanden *Chambrelet* und *Saint-Philipp* (72) bei einem Kinde, das infolge Erkrankung der Mutter an Typhus vorzeitig geboren wurde, und *Mossé* (250) ebenfalls bei dem Neugeborenen einer typhuskranken Frau positive Reaction. *Mossé* und *Daunic* (251) berichten über positiven Befund bei einem Kinde unmittelbar nach der Geburt, dessen Mutter im sechsten Monate der Schwangerschaft Typhus gehabt hatte, doch war die Reaction des Kindes

schwächer, als die der Mutter. Noch 29 Tage nach der Geburt war die Reaction beim Kinde und in der Milch der Mutter vorhanden. Es ist natürlich nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen nicht zu entscheiden möglich, ob die Agglutinationsfähigkeit im letzten Falle noch aus dem foetalen Kreislaufe, oder aus der Milch der Mutter stammte.

Die über die behandelte Frage des Ueberganges der Agglutinine von der Mutter auf den Foetus, resp. den Säugling, vorhandenen wichtigeren Tierversuche beziehen sich auf die unter 1) und 2) erörterten Möglichkeiten, d. i. auf das Verhalten des Blutes von Foeten, deren Mütter während der Gravidität inficirt worden sind. Die zu erwähnenden Experimente sind mit verschiedenen Bakterienarten angestellt. Die erhaltenen Resultate sind wohl als positive zu bezeichnen. Doch ist es, so wertvoll das Tierexperiment für die Serumforschung von Anfang an gewesen ist und stets sein wird, auf Grund allgemeiner medicinischer Ueberlegungen nicht gestattet, wenigstens für die feineren Fragen, wie die vorliegende, die Folgewirkungen des vergleichsweise doch immerhin brüskten Tierversuches mit den natürlichen, langsam ablaufenden Vorgängen im menschlichen Körper, auch im Hinblick auf die diesem eigenen besonderen Schutzkräfte etc. etc., ohne Weiteres zu identificiren. Es fanden *Widal* und *Sicard* (387, pag. 376) im Blute der Jungen eines Kaninchens, das seit sechs Tagen mit Typhusbacillen geimpft worden war, eine positive Reaction, doch war dieselbe geringer, als im Blute der Mutter. *Lannelongue* und *Achard* (216) brachten den experimentellen Nachweis des Ueberganges der Agglutinine auf die Frucht bezüglich der Infection mit *Proteus*, *Achard* und *Bensaude* (29, pag. 239) bezüglich der Cholera. Letzterer Autor betont, dass die lebenden Jungen kein Zeichen der Infection boten, und dass bei den totgeborenen, die ebenfalls die Reaction gaben, auch durch Kulturverfahren sich keine Choleravibrien nachweisen liessen.

Durch eine Reihe von Versuchen an mit Choleravibrien oder *Proteus* injicirten Kaninchen kam *Achard* (7) zu dem Schlusse, dass die Uebertragung der Agglutinationskraft abhängig sei von der Intensität der Reaction bei der Mutter. Ferner fand er, dass neugeborene Tiere das von der Mutter ererbte Agglutinationsvermögen schon nach wenigen Tagen wieder verlieren.

Es ist zu erwarten, dass die Agglutinine nicht nur durch den foetalen Kreislauf, sondern analog dem bekannten *Ehrlich'schen* „Ammenversuche“ auch durch die Milch der Mutter auf das Kind übertragen werden. Dass das Sekret der Brustdrüsen Agglutinine enthalten kann, wurde zuerst von *Achard* und *Bensaude* (12) und dann auch von *Thiercelin* und *Lenoble* (334) bezüglich der Milch typhuskranker Frauen nachgewiesen. *Mossé* (249) erhielt positive Reaction auch mit menschlichem Colostrum. *Widal* und *Sicard* (387, pag. 372) beobachteten dieselbe mit Milch und Cholostrum von Kaninchen und einer Ziege, die gegen Typhus immunisirt waren. Das Blutserum der Letzteren hatte an demselben Tage einen Agglutinationswert von 1:6000, ihre Milch nur von 1:400.

Wir können auch zu dieser Frage einen bescheidenen Beitrag liefern. Zunächst schien es nicht ohne Interesse, wie sich die Milch von gesunden Frauen, die früher Typhus nicht überstanden hatten, verhält. Wir haben die Milch von drei Frauen und bei zweien von diesen auch das Blut untersucht.

Die eine, welche die gleichzeitige Blutuntersuchung verweigerte, zeigte in ihrer Milch bei zwei Untersuchungen ein Agglutinationsvermögen von 1:1. Bei 1:10 war die Reaction beide Male negativ.

Die zweite hatte sowohl im Blute, bei 1:50, als auch in der Milch bei 1:1 negativen Befund.

Die dritte zeigte in zwei Untersuchungen bei einer Blutserumverdünnung von 1:50 nach einer Stunde kleine Häufchen von vier bis fünf Individuen neben zahlreichen freibeweglichen Bacillen. Bei einer weniger starken Verdünnung hätte dieselbe gewiss ein positives Resultat geliefert. Ihre Milch war beide Male bei 1:1 positiv, bei 1:10 negativ. Demnach lässt sich wohl annehmen, dass der geringe Grad von Agglutinationskraft, der nicht selten im Blute Gesunder gefunden wird, auch in Spuren auf die Milch übergeht.

Demgegenüber sind die Milchuntersuchungen der 3 Frauen, über die am Anfange dieses Abschnittes berichtet worden ist, nicht ohne Bedeutung. Dieselben hatten aus den früher überstandenen Typhen ein Agglutinationsvermögen von 1:50 in ihrem Blute behalten.

Die Milch der Auguste L., des dritten Falles von oben, die vor 21 Jahren Typhus durchgemacht hatte, und deren Milch an drei verschiedenen Tagen — zweimal gleichzeitig mit dem Blute — untersucht wurde, gab nur bei 1:1 positive, bei 1:10 aber schon negative Reaction.

Sabine H., der erste obige Fall, die im August 1897 Typhus durchgemacht hatte, zeigte am 17. December 1898 bei einer Agglutinationskraft des Blutes von 1:50 in ihrer Milch bei 1:5 positive Reaction, die auch nach 12 Stunden noch

unverändert fortbestand. Bei Verdünnung von 1:12 trat ebenfalls nach einer Stunde positive Reaction ein, doch nach 12 Stunden waren die Bacillen zum grössten Teile wieder frei beweglich, was wohl als der Ausdruck einer schwachen Agglutinationswirkung angesehen werden muss. (Mann 232 a). Bei Wiederholung der *Gruber-Widal'schen* Reaction am 30. Januar 1899 fand sich im Blute nur noch bei 1:25 innerhalb einer Stunde, in der Milch hingegen noch in gleicher Weise wie früher bei 1:12 positive Reaction.

Marg. R., der zweite oben angeführte Fall, die vor 15 Jahren Typhus gehabt hat, zeigte hingegen in drei an verschiedenen Tagen abgenommenen Milchproben stets bei Verdünnung von 1:50 deutlich positive Reaction und zwar nach $\frac{1}{4}$ Stunde.

Ist es bei dem letzteren Falle schon bemerkenswert, dass noch nach 15 Jahren die Agglutinine nicht nur im Blute, sondern auch in der Milch in solcher Menge gefunden werden, so ist des Weiteren besonders auffallend, dass das Blutserum der Frau, je am gleichen Tage wie die Milch untersucht, bei Verdünnung von ebenfalls 1:50 zwar noch eine positive, jedoch schwächere Reaction lieferte, als die Milch! Es steht dies in Widerspruch mit allen übrigen diesbezüglichen Untersuchungen. Das Blutserum hat immer eine stärkere Reaction gegeben, als die übrigen ebenfalls agglutinirenden Körpersäfte. Es ist unmöglich, eine befriedigende Erklärung für diese Beobachtung zu geben.

In dem Falle Sabine H. besass die Milch ebenfalls Agglutinationskraft, aber eine wesentlich geringere als das Blut. Auffallend ist jedoch, dass die Milch bei der letzten Untersuchung noch gleich starke Reaction (1:12) zeigte, wie $1\frac{1}{2}$ Monat früher, während der Agglutinationswert des Blutes in dieser Zeit von 1:50 auf 1:25 gesunken war.

Ob die mit der Milch der Auguste L. erhaltene schwache Reaction (1:1) als Folge der specifischen Agglutinationskraft ihres Blutes zu betrachten ist, kann natürlich nicht entschieden werden, nachdem die Milch der drei Frauen, die früher keinen Typhus überstanden hatten, in zwei Fällen das gleiche Verhalten zeigt.

Was nun die Frage angeht, ob die Agglutinine durch die Milch von Mutter auf Kind übertragen werden können, so ist nur der vorhin zuletzt angeführte Fall, Marg. R., für sie von einigem Wert. Das dreimonatliche Kind der Frau R., das ausschliesslich mit der bei 1:50 positiven Muttermilch ernährt wurde, hatte vollständig negative

Reaction in seinem Blute; die Bacillen blieben selbst bei Verdünnung von nur 1:1 während mehrstündiger Beobachtung vollkommen isolirt und freibeweglich. Hier hat also die Mutter weder durch ihr Blut, das noch drei Monate nach der Geburt agglutinirte, noch durch ihre Milch, die ebenfalls bei 1:50 deutlich positive Reaction lieferte, einen Einfluss auf den Körper ihres Kindes gehabt.

Die beiden anderen Fälle können zu einer besonderen Erwähnung nicht Anlass geben, weil die Milch der Mütter zu schwach bzw. gar nicht agglutinirte.

Die zu der vorliegenden Frage in der Literatur sich findenden Beobachtungen stimmen nur zum Teil mit der unseren überein. *Achard* und *Bensaude* (29, pag. 253) und *Thiercelin* und *Lenoble* (334) berichten von je einer typhuskranken Frau, deren Milch deutliche Reaction lieferte, während das Blut der damit genährten Säuglinge völlig negativ reagirte. *Widal* und *Sicard* konnten eine Uebertragung der agglutinirenden Substanz durch die Muttermilch beim Menschen, bei Katzen und Meerschweinchen ebenfalls nicht feststellen, doch gelang dieselbe wenigstens für kurze Zeit bei jungen Mäusen. Sie vermuten, dass die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens durch den Chemismus der Verdauung bedingt ist. In 2 Fällen wurde nun aber auch beim Menschen der Uebergang der Agglutinine durch die Milch auf den Säugling beobachtet. *Griffon* und *Landouzy* (159 a) berichten nämlich über eine stillende Mutter, welche 3 Monate nach ihrer Niederkunft an Typhus erkrankte, und deren ganz gesundes Kind dann auch völlig positive Serumreaction lieferte. Den 2. Fall dieser Art erwähnt *Castaigne* (64). Die Reaction verschwand hier bei dem gesunden Kinde, sobald es die Muttermilch nicht mehr erhielt.

X.

Schlussätze.

I.

Der Zeitpunkt des ersten Auftretens der *Gruber-Widal'schen* Reaction beim Unterleibstyphus ist ein ganz unregelmässiger. Er findet sich in allen Stadien der Krankheit, mitunter selbst erst nach dem Ablauf derselben.

II.

Diese letztere Thatsache spricht mehr dafür, dass die Reaction nicht als eine „Infectionsreaction“ (*Widal*), sondern als eine „Immunitätsreaction“ (*Gruber*) zu betrachten ist.

III.

Es giebt vereinzelte Typhusfälle, die während der ganzen Krankheit und nach derselben dauernd nur negative Reaction haben.

IV.

Auch bei anderen Krankheiten, wenn auch selten, ergiebt die *Gruber-Widal'sche* Reaction, selbst noch bei Verdünnung von 1:50, positive Reaction. Dieses nicht specifische Agglutinationsvermögen ist jedoch nur von kurzer Dauer.

V.

Die Stärke der Agglutinationskraft geht weder mit der Höhe des Fiebers, noch mit der Schwere der Erkrankung parallel, sie steht auch, wenn Typhen jeder Schwere und jeden Alters berücksichtigt werden, zur Dauer des Fiebers nicht in Beziehung.

VI.

Nach unseren Beobachtungen scheint unter Fällen von gleicher Schwere denen mit kürzerem Verlaufe im Allgemeinen eine stärkere Reaction zuzukommen.

VII.

In den Fällen mit relativer Pulsverlangsamung ist die Reaction in der Regel stärker, als in den Typhen mit einer der Fieberhöhe entsprechenden Pulsfrequenz.

VIII.

Das Zusammentreffen der stärkeren Reaction mit der relativen Pulsverlangsamung und — wenigstens bei Fällen gleicher Schwere — mit der kürzeren Dauer der Krankheit legt die Annahme nahe, dass eine starke Reaction als ein prognostisch günstiges Zeichen zu betrachten ist.

IX.

Die Zeit der Fortdauer der Agglutinationskraft nach der Krankheit ist eine sehr verschiedene; die Reaction verschwindet in dem einem Falle schon nach wenigen Wochen, in einem andern ist sie nach 20 und mehr Jahren noch vorhanden, doch scheint nach unserer Erfahrung in den ersten 5 Jahren und zwar annähernd gleichmässig im ersten, sowie in den folgenden 4 Jahren, die Reaction bei etwa einem Drittel der Fälle negativ zu sein und bei zwei Dritteln während dieser Zeit erhalten zu bleiben.

X.

Das Agglutinationsvermögen pflegt einige Zeit nach der Krankheit wesentlich niedriger zu sein, als während der Krankheit selbst. Daraus ergibt sich die praktisch nicht unwichtige Folgerung, dass eine in einem zweifelhaften Falle erhaltene stark positive Reaction mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht von einem früheren Typhus, sondern von den durch die vorliegende Erkrankung gebildeten Agglutininen herrührt.

XI.

Die Zeit der Fortdauer der Reaction nach der Krankheit steht nicht in Beziehung zur Schwere des Typhus, doch scheint sie, abgesehen von anderen noch unbekanntem Einflüssen, abhängig von der Intensität der Reaction während der Krankheit zu sein.

XII.

Die Reaction hat im Allgemeinen den gleichen diagnostischen Wert, wie die übrigen klassischen Typhuszeichen. In sehr leichten, in ganz unregelmässig verlaufenden, in durch Complicationen verschleierte Fällen und im Kindesalter aber übertrifft sie an Wert die übrigen Symptome.

XIII.

Typhöse Kinder unter sieben Jahren zeigen durchschnittlich ein geringeres Agglutinationsvermögen, als Erwachsene.

XIV.

Bei Kindern verschwindet die Agglutinationskraft nach dem Typhus entsprechend der geringeren Bildung der Agglutinine früher, als bei Erwachsenen.

XV.

Die Agglutinine des Blutes von Frauen, die kürzere oder längere Zeit vor ihrer Conception Typhus überstanden haben, und deren Agglutinationswert 1 : 50 nicht übersteigt, gehen nach unseren allerdings wenig zahlreichen Beobachtungen während der Gravidität entweder überhaupt nicht auf ihre Kinder über, oder sie verschwinden kurze Zeit nach der Geburt wieder.

XVI.

Wie andere Körpersäfte, so kann auch die Frauenmilch Agglutinine in diagnostisch verwertbarer Menge während des Bestehens eines Typhus sowohl, als lange Zeit nach Ablauf desselben enthalten.

Ist auch von mancher Seite der diagnostische Wert der *Gruber-Widal'schen* Reaction überschätzt worden, so ist doch nicht zu verkennen, dass dieselbe sehr wertvolle Dienste zu leisten im Stande ist. Um so mehr ist es zu bedauern, dass sie aus naheliegenden Gründen nicht Gemeingut der praktischen Aerzte geworden ist und auch nicht werden kann. Erst wenn, was in sicherer Aussicht steht, die bakteriologische Diagnostik eine noch grössere Zahl von Früchten gezeitigt haben wird, dann werden gewiss auch von Seiten der städtischen Gemeinwesen oder des Staates Anstalten errichtet, in denen diese zeitraubenden und mühevollen, sowie nicht gefahrlosen und complicirte Einrichtungen erfordernden Untersuchungen jederzeit auf Ansuchen ausgeführt werden. Dass mit einer solchen Förderung der frühen und sicheren Erkenntnis der Infectiouskrankheiten überhaupt, und unter diesen nicht zuletzt der Diagnose des Unterleibstypus, nicht allein ein Bedürfnisse des Arztes abgeholfen und dem Wohle des einzelnen Kranken gedient, sondern auch ein bedeutsamer Fortschritt in der öffentlichen Hygiene gemacht wäre, braucht wohl nicht näher ausgeführt zu werden.

XI.

Literatur.

1. *Achard*, Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. Paris, 24. Juli 1896.
- 1a. *Derselbe*, *ibid.*, 31. Juli 1896.
2. *Derselbe*, A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp. Paris, 1896, 4. December.
3. *Derselbe*, Fièvre typhoïde compliquée de pleuresie droite. Pas de réaction agglutinante du sérum de l'épanchement. *Ibid.* Paris, 4. December 1896.
4. *Derselbe*, *ibid.*, 9. October 1896.
5. *Derselbe*, Sérodiagnostic rétrospectif de la fièvre typhoïde et sérodiagnostic retardé. *Ibid.*, 9. April 1897.
6. *Derselbe*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. *Ibid.*, 7. Mai 1897.
7. *Derselbe*, Sur le passage de la propriété agglutinante à travers le placenta. Compt. rend. de la Soc. biol., 6. März 1897.
8. *Achard* und *Bensaude*, Sur l'agglutination des divers échantillons de bacilles d'Eberth et des bacilles paratyphiques. Soc. biol., 21. November 1896.
9. *Dieselben*, Infections paratyphoïdiques. Soc. méd. des hôp., 27. Nov. 1896.
10. *Dieselben*, Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et dans les divers liquides de l'organisme. Acad. des Scienc., 28. September 1896.
11. *Dieselben*, Arch. de méd. expér., pag. 748, November 1896.
12. *Dieselben*, Fièvre typhoïde chez une nourrice. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. Paris, 31. Juli 1896.
13. *Aewenthal*, Die Serumdiagnose des Typhus mit Recidiven. Gesellschaft für Therapie zu Moskau. März 1897.
14. *Alpers* und *Murray*, Widal's serum test applied to the examination of water for typhoid germs. Amm. Med. Surg. Bull. N.-Y., November 1897.
15. *Antony* et *Ferré*, Deux cas de sérodiagnostic de la fièvre typhoïde négatifs avec présence du bacille d'Eberth dans le sang. Journal de méd. de Bordeaux 1897, Nr. 30.
16. *Appel* und *Thornbury*, A contribution to the study of the diagnosis of typhoid fever by means of the blood. J. Amm. Ass. Chicago, 1897, XXXIII. 241—246.
17. *Arloing*, Distributions dans les tissus de la matière agglutinante. Soc. nat. de méd. de Lyon, 1897, 15. Februar.
18. *Derselbe*, Distribution de la matière agglutinante des Microbes dans le sang et quelques autres humeurs de l'organisme. Soc. de biol. Paris, 30. Januar 1897.
- 18a. *Arnaud* und *Dussaud*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Marseille méd., 1897, 15. April.
- 18b. *Arsamasskoff*, Zur Methodik der Widal'schen serodiagnostischen Probe. Bolnitschnaja Gazeta Botkina 1897.

19. *Artand und Baryon*, La presse méd. Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 25 pag. 792.
20. *Auché und de Boucaud*, Note sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Journal de méd. de Bordeaux, 30. August 1896.
21. *Barber*, Der diagnostische Wert der Diazoreaction und die Widal'sche Probe beim Abdominaltyphus. The New-York Medical Journal, 16. IV. 98.
22. *Bartlett*, Widal's serumdiagnosis of typhoid fever. Yale M. J., N. Haven. 1896—1897, III, 76—79.
23. *Bartoshevitch*, Anwendung der Widal'schen Reaction auf die Feststellung der Typhusbacillen im Wasser. Vrach., St. Petersburg, 1897, Nr. 2. 435—436.
24. *Beco*, Le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Ann. Soc. méd. chir. de Liège, 1896 XXXV, 303—308.
25. *Derselbe*, Recherches sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Bulletin de l'Acad. royale de méd. de Belgique 1896, pag. 870—871.
- 25a. *Derselbe*, Recherches sur la valeur de l'agglutination par la formaline et le sérum des typhisés en tant que moyen de diagnostic entre le bacillus typhosus et le coli-bacille. Bullet. de l'acad. r. de méd. de Belgique, 1898, Nr. 4, p. 391—406.
26. *Behring*, Ueber die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Centralblatt für klin. Medicin 1888.
27. *Behring und Nissen*, Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Zeitschrift für Hygiene, Bd. VIII, pag. 412.
28. *Behring und Kitasato*, Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. Deutsche medic. Wochenschr., Nr. 49, 1890.
29. *Bensaude*, Le phénomène de l'agglutination des microbes et ses applications à la pathologie. Paris 1897, bei Carré und Naud.
30. *Berend*, Blood serum diagnosis in abdominal typhus; examination after Widal. Orvosi hetil. Budapest, 1897, XLI, 52—54.
31. *Besaçon und Griffon*, Presse médicale 1897, Nr. 58.
32. *Besson*, Revue de méd. Juni 1897.
33. *Biberstein*, Beiträge zur Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Inaugural-Dissertation, Breslau, Mai 1898.
- 33a. *Derselbe*, Zeitschr. für Hyg. etc. Bd. XXVII, 1898, Heft 3, p. 347—374.
34. *Biggs und Park*, The serum test for the diagnosis of typhoid fever, with a description of the methods followed and the results obtained in its use in the laboratories of the health department of New-York City, Am. J. M. Sc. Phila. 1897, n. s., CXIII, 274—298.
35. *Bloch*, Die Typhusepidemie in Benten. Deutsche medic. Wochenschr. Nr. 50, 1897, pag. 806.
36. *Block*, The agglutination action of blood serum of patients suffering from typhoid fever. Johns Hopkins Hospital Bulletin, 1896, November-December.
- 36a. *Derselbe*, A case of typhoid fever in which the typhoid bacillus was obtained twice from the blood during life. Johns Hopkins Hosp. Bull. 1897, Juni.

- 36 b. *Block*, Clinical report on serum diagnosis in typhoid fever. The Journal of the American medical Association 1897, 3. Juli.
- 36 c. *Derselbe*, Technique in serum diagnosis. Brit. med. Journ. 1897, Nr. 1929, p. 1777—1778.
37. *Blumenthal*, Ueber Fehlen der Widal'schen Reaction beim Typhus. Verein für innere Medicin zu Berlin 1897, 12. April.
38. *Bobi*, Sero-diagnostica del tifo. Gazzetta degli ospedali et della clinica, 20. September 1896, Nr. 113.
- 38a. *Bolley*, The typhoid serum-diagnosis. Journ. of comparat. med. 1897, Nr. 9, p. 543—551.
39. *Bondet*, Le serodiagnostic de la fièvre typhoïde, principalement dans les formes frustes. Soc. nat. des Sc. méd. Lyon, 1897, 15. Februar und Soc. de méd. Lyon, 1897, 16. Februar.
40. *Bordet*, Les leucocytes et les propriétés actives du serum chez les vaccinés. Annales de l'inst. Pasteur, 1895, pag. 495.
41. *Derselbe*, Sur le mode d'action des sérums préventifs. Annales de l'inst. Pasteur, April 1896.
42. *Bormans*, Della azione agglutinativa dell'urina dei tifosi sul bacillo di Eberth; nota preventiva. Riforma medica, 1896, 26. und 27. November, Nr. 274, 275, pag. 579—581, 590—592.
43. *Brachen*, The practical application of the serum diagnosis of typhoid fever, New-York med. Journ., 1897 LXV, 556—559.
44. *Boyce*, 65. Jahresversammlung der British Medical Association, Montreal (Canada), 31. Aug. — 4. Sept. 1897. Münchn. med. Wochenschr. 1897, Nr. 43, p. 1218.
45. *Bouchard*, Sur les prétendues vaccinations par le sang. Festschrift für Virchow. Berlin 1891.
46. *Braman*, Sero-diagnosis of typhoid fever; a study of its practical clinical value with a demonstration of the blood reactions. New-York med. Journ., 1897, LXV 413—418.
47. *Breuer*, Zur Widal'schen Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Berl. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 47 u. 48.
48. *Brown*, Widal's reaction in the tropics. Lancet, 23. X. 97, p. 1036.
- 48a. *Derselbe*, Widal's reaction in natives of India. Brit. med. Journ. 1898, Nr. 1941, p. 684—685.
49. *Buchner*, Ueber die bakterientödtende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Centralbl. f. Bakt. Bd. 5, pag. 817 u. Bd. VI, pag. 1.
50. *Derselbe*, Ueber die nähere Natur der bakterientödtenden Substanzen im Blutserum. Centralblatt f. Bakt. Bd. VI, pag. 561.
51. *Derselbe*, Immunität und Immunisirung. Münch. medic. Wochenschr. 1889, Nr. 2 und 3.
52. *Derselbe*, Ueber Hemmung der Milzbrandinfection und das aseptische Fieber. Berlin. klin. Wochenschr. 1890.
53. *Derselbe*, Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. Archiv für Hygiene, Bd. X, pag. 84.
54. *Derselbe*, Ueber Immunität, deren natürliches Vorkommen und künstliche Erzeugung. Münch. medic. Wochenschr. 1891, Nr. 32 u. 33.

55. *Buchner*, Ueber Bakteriengifte und Gegengifte. Ibid. 1893, Nr. 24.
56. *Derselbe*, Archiv für Hygiene, Bd. XVII, pag. 112, 1893. Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen und globuliciden Wirkungen des Blutsersums.
57. *Derselbe*, Beruht die Wirkung des Behring'schen Heilserums auf Giftzerstörung? Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 4.
58. *Derselbe*, Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. Münch. med. Wochenschrift 1894, Nr. 24, pag. 469.
59. *Butters*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Aerztl. Verein, Nürnberg, Sitzung am 4. III. 97. Münch. med. Wochenschrift 1897, Nr. 34, pag. 951.
- 59a. *Bussenius*, Gesellsch. der Charitéärzte zu Berlin, 1897, 11. Februar.
60. *Blachstein*, Ueber das Verhalten des Chrysoideus gegen Cholera vibrionen. Münch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 44, pag. 1067.
61. *Derselbe*, Weitere Mitteilungen zur Wirkung des Chrysoideus auf Cholera vibrionen. Ibid. 1896, Nr. 45, pag. 1100.
62. *Cabot*, Remarks on Widal's „Clump reaction“ in typhoid fever. Boston Journ., Februar 1897.
63. *Cantacuzène*, Neuere Untersuchungen über die Vernichtung der Cholera vibrionen im Organismus Annales d'Institut Pasteur, April 1898.
64. *Castaigne*, Uebertragung der Agglutinationsfähigkeit durch die Muttermilch. Société de Biologie, 1897, 5. November. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 52, pag. 1516.
65. *Derselbe*, Gaz. hebdom. de méd. et de chirurg. 1897, Nr. 55.
66. *Catrin*, Sérodiagnostic et séroprognostic de la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp., 1896, 16. October.
- 66a. *Cattermole*, Discussion on the agglutinating or sedimenting properties of serums and their relation to immunity. Brit. med. Journ. 1898, Nr. 1966, p. 588—593.
67. *Du Casal*, Fièvre typhoïde et tuberculose aiguë. Revue gén. de clin. et de thérap. Paris 1896, X, 17—20.
68. *Chantemesse*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôpitaux, Paris, 1897, 2. April.
69. *Chantemesse*, *Lemoine*, *Siredey*, *Ménétrier*, B. et M. de la Soc. méd. des hôp., 24. Juli 1896.
70. *Chantemesse* und *Ramond*, Coexistence d'une méningite tuberculeuse et de la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp. Paris, 18. Juni 1897.
71. *Chantemesse* und *Widal*, Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Annales de l'Institut Pasteur, 1892, p. 773.
72. *Chambrelent* und *Saint-Philippe*, Fièvre typhoïde, accouchement prématuré. Propriété agglutinative du sang chez la mère et chez l'enfant. Soc. gyn. et obst. de Bordeaux, 1896, 10. November.
73. *Charrier* und *Apert*, Recherche de la réaction agglutinante par la méthode de Widal dans les humeurs d'un embryon de trois mois expulsé par une malade atteinte de fièvre typhoïde benigne. Compte rendu de la Soc. de biolog., 7. November 1896, Nr. 35.

74. *Charrier und Apert*, Serodiagnostic de la fièvre typhoïde chez le fœtus. Presse méd. Paris, 1896, 11. November.
75. *Charrin und Roger*, Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. Compt. rend. de la Soc. de biol. Paris, 1889, pag. 667.
76. *Coleman*, Royal Academy of Med. Ireland. 18. Dez. 1896.
77. *Colville und Donnan*, Untersuchungen von 100 Fällen von Typhus mit der Serumprobe. Brit. Med. Journ. 1897, 16. October.
78. *Comba*, Ancora la siero-diagnosis della tifoïde. Gazz. degli asped. Clin. Milan, 1897, 10. Januar, Nr. 4, pag. 35.
79. *Derselbe*, Die Serumdiagnose des Typhus. Riforma medica, 1896, Nr. 14 und 15.
80. *Derselbe*, Die Serumdiagnose des Typhus. Ibid. 1896, Nr. 288.
81. *Da Costa*, Die Serumdiagnose des Typhus unter Anwendung von getrocknetem Blut. New-York, Medical Journal, 21. VIII. 97.
82. *Courmont*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Soc. biol. 25. Juli 1896.
83. *Derselbe*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Soc. des Scienc. méd. de Lyon, 1896, 9. December.
84. *Derselbe*, Technique et valeur de séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Prov. méd. 12. December 1896.
85. *Derselbe*, Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Lyon méd., 1896, XXXIII, 55—58.
86. *Derselbe*, Cent cas de sérodiagnostic. Presse médicale. Paris 1897, 30. Jan.
87. *Derselbe*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Lyon méd. 1897 LXXXIV, 51.
88. *Derselbe*, Deux cents cas de fièvre typhoïde. Soc. de biol., 29. Mai 1897.
89. *Derselbe*, Répartition, formation et destruction de la substance agglutinante chez les typhiques. Soc. de biol. Paris, 20. März 1897.
90. *Derselbe*, Répartition de la substance agglutinante dans l'organisme des typhiques. Ibid. 1897, 5. Februar.
91. *Derselbe*, Disparition in vitro du pouvoir agglutinant des humeurs typhiques lorsqu'on y cultive le bacille d'Eberth. Ibid. 1897, 27. März.
92. *Derselbe*, Signification de la réaction agglutinante chez les typhiques. Thèse, Lyon, 9. Juli 1897.
93. *Derselbe*, Die Agglutinationscurve bei den Typhuskranken. Revue de Médecine, October 1897.
94. *Derselbe*, Neue Beobachtungen über die Agglutinationscurve bei Typhus. La Presse méd. 1898, Nr. 2.
- 94a. *Derselbe*, Des rapports du pouvoir agglutinant du sérum des typhiques avec les autres propriétés acquises par ce sérum au cours de la maladie. Arch. internat. de pharmacodynamie. T. IV, 1898, Nr. 1/2.
95. *Derselbe und Martin*, Recherche de la séroration pendant la vie et dans les différentes humeurs après la mort. Lyon méd., 5. März 1897.
96. *Couture*, La fièvre typhoïde chez l'enfant et son sérodiagnostic. Thèse de doct. Paris, 1897, 25. Februar, bei G. Steinheil.
97. *Craig*, On Widal's method of diagnosticating typhoid by means of blood serum. New-York med. Journal 1897, LXV.
98. *Cruckshank*, The serodiagnostic of typhoid fever. Canad. Orat. Toronto, 1896, XXI.

99. *Curschmann*, Der Unterleibstypus, Wien, 1898 (*Nothnagel*, specielle Pathologie und Therapie) bei Alfred Hölder, pag. 402—417.
100. *Davies*, Royal medical and surgical Society, 23. XI. 1897.
101. *Dawson*, The serum diagnosis of hog cholera. New-York med. Journ., 1897 20. Februar.
102. *Debove*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp. Paris, 7. Mai 1897.
103. *Dempsey*, Royal Academy of Med. Ireland. 18. December 1896.
104. *Delépine*, Ueber die Serumdiagnose des Typhus. Pathological Society Manchester, 14. Oct. 1896. Münch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 44, pag. 1094.,
105. *Derselbe*, Ibid., 10. Febr. 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 11, pag. 295.
- 105a. *Derselbe*, Liverpool med. Institution, 1897, 9. Februar.
106. *Derselbe*, Ueber die Technik der Serumdiagnose. British. med. Journal, 17. April 1897.
107. *Derselbe* und *Sidebotham*, On the sero-diagnostic of typhoid fever. Lancet, 1896, 5. und 12. December.
108. *Derby*, A propos de la sérodiagnose de la fièvre typhoïde et du choléra. Arch. méd. Belges. Bruxelles 1896, VIII, 289—302.
109. *Denys* und *Havet*, La Cellule, Bd. X, 1894.
110. *Deutsch*, Die Serodiagnostik des Typhus mit besonderer Rücksicht auf die agglutinirende Wirkung des Urins. Gesellsch. der Aerzte. Budapest 1897, 20. Februar.
111. *Dieudonné*, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig 1895, bei Joh. Ambr. Barth.
112. *Derselbe*, Experimentelle und kritische Beiträge zur Kenntnis der agglutinirenden (paralysinirenden) Stoffe der Immunsera. Habilitationsschrift, Würzburg 1898.
113. *Dieulafoy*, Sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Bull. Acad. de méd. Paris, 1896, XXXVI, pag. 7—12.
114. *Derselbe*, Académie de méd. 27. X. 96. Münch. med. Wochenschr. 1896, Nr. 46, pag. 1149.
115. *Derselbe*, *Widal* und *Sicard*, Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. Bull. de l'Acad. de méd. Paris, Nr. 38, 1896.
- 115a. *Dogliotti*, Mancanza della reazione agglutinante in culture di tifo aggiunte di siero e di altri liquidi, tolti da un feto infettato di bacillo di Eberth. Gazz. med. di Torino 1897.
- 115b. *Dineur*, Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde envisagé au point de vue de sa valeur sémiologique. Bullet. de l'acad. roy. de méd. de Belgique 1897, Nr. 9, p. 705—750.
116. *Dumas*, Sérodiagnostic de Widal dans la fièvre typhoïde. Thèse de doct. Paris, 1896.
117. *Dunbar*, Deutsche med. Wochenschr., 1895, Nr. 9.
118. *Durham*, Proceedings of the royal Society in London, Vol. 59, 1896, 3. Januar.

119. *Durham*, Note on the diagnostic value of the serum of typhoid fever patients. *Lancet*, 1896, 19. December.
120. *Derselbe*, Die Serumdiagnose des Typhus. *Liverpool med. Institution*, 9. Februar 1897.
121. *Derselbe*, Royal med. and chirurgial Society of London. 11. I. 98. *Münch. med. Wochenschr.* 1898, Nr. 5, pag. 160.
122. *Derselbe*, On the serum diagnosis of typhoid fever with especial reference to the bacillus of Gärtner and its allies. *The Lancet*, 1898, 15. Jan.
123. *Dupasquier*, Serodiagnosis of typhoid fever. *New-Orleans med. and Surgical J.*, 1896, September.
124. *Derselbe* und *Pothier*, Serumdiagnose des Typhus. *Ibid.* 1897, Februar.
125. *Elsberg*, The serum diagnosis of typhoid fever. *New-York med. record.* 10. April 1897.
- 125a. *Van Emden*, Over de plaats van outstaan der agglutineerende stoffen. *Nederl. Tijdschr. v. geneesk.* 1898, Nr. 10, p. 237—351.
126. *Emmerich*, Die Heilung des Milzbrandes. *Arch. f. Hyg.* VI.
127. *Engels*, Die Diagnose der Vibrionen mit Hilfe des Chrysoïdins. *Centralbl. f. Bakter.*, 1897, XXI.
- 127a. *Epifanow*, Zur Methodik der Widal'schen Reaction. *Bolnitsch. gas. Botkina*, 1897, Nr. 28.
- 127b. *d'Espine* und *Mallet*, Note sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde d'après la méthode de Widal. *Rév. méd. de la Suisse rom.* 1898, Nr. 3, p. 113—122.
128. *Etienne*, Absence de la réaction agglutinante par le sang d'un foetus issu d'une mère morte de fièvre typhoïde hypertoxique. *Arch. de Gynéc. et de Toxicol.*, Paris, 1896, XXIII.
129. *Farchetti*, Vorläufige Mitteilung über den Wert der Serumdiagnose beim Abdominaltyphus. *Acad. medic. zu Genua*, 17. V. 1897. *Münch. med. Wochenschr.* 1897, 38.
130. *Farland*, Einfache Methode, eine abgemessene Blutmenge zum Zwecke einer quantitativen Typhusprobe zu erhalten. *New-York, Med. journ.*, 25. IX. 1897.
131. *Ferrand*, A propos de sérodiagnostic. *Soc. méd. des hôp.* Paris, 29. Jan. 1897.
132. *Derselbe* und *Theoari*, Réaction agglutinante dans un cas de septicémie grave sans bacille typhique. *Soc. méd. des hôp.* Paris 1897, 22. Januar.
133. *Fison*, Widal's sero-diagnosis of typhoid fever. *Brit. med. journ.*, Juli 1897.
134. *Flechner* und *Harris*, Typhusinfektion ohne Darmgeschwüre. *Johns Hopkins Hospital Bulletin*, Dec. 1897.
135. *Von Fodor*, Die Fähigkeit des Blutes, Bakterien zu vernichten. *Deutsch. med. Wochenschr.* 1887, 34.
136. *Fontana*, Differentialdiagnose zwischen infectiösem Gastro-Catarrh und Typhus durch Widal's Probe *Gazz. degli osped. e delle clin.* 1897, Nr. 139.
137. *Förster*, Die Serum - Diagnose des Typhus. *Fortschritte der Medicin*, 1. Juni 1897.

138. *Förster*, Quantitative Untersuchungen über die agglutinirende und baktericide Wirkung des Bluteserums von Typhus - Kranken und -Reconvalescenten. Zeitschr. f. Hyg. 1897, XXIV, Heft 3.
139. *Foulerton*, On serum - diagnosis in glanders. Lancet, 1. Mai 1897.
140. *Fränkel, C.*, Ueber den Wert der Widal'schen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Deutsch. med. Wochenschr., 1897, 3.
141. *Derselbe*, Weitere Erfahrungen über den Wert der Widal'schen Probe. Ibid. 1897, 16.
142. *Fränkel, Eug.*, Zur Widal'schen Serumreaction. Münch. med. Wochenschr. 1897, 5.
143. *Derselbe*, Aerztlicher Verein in Hamburg, 19. Jan. 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 4.
144. *Derselbe*, Biol. Abteilung des ärztl. Vereins in Hamburg, 23. Febr. 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 16.
145. *Derselbe* und *Otto*, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. Münch. med. Wochenschr. 1897, 39.
146. *Funk*, Journ. méd. de Bruxelles 1894, 48.
147. *Derselbe*, Beitrag zur Kenntnis der Immunität gegen Typhus abdominalis. Ibid. 1897, 3.
148. *Fürbringer*, Verein für innere Medizin zu Berlin, 12. April 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 16.
- 148a. *Derselbe*, Abdominaltyphus, Encyclopädische Jahrbücher von *Eulenburg*. Urban und Schwarzenberg, Berlin - Wien, 1898.
149. *Gabritschewski*, Ein Beitrag zur Frage der Immunität und der Heilung von Infektionskrankheiten. Centralbl. f. Bakt. X. 1891.
150. *Gerand* und *Remlinger*, Syndrome de Weber apparu au cours d'une fièvre typhoïde anormale, diagnostiquée par le procédé de Widal. Hystérie toxique probable. Bull. méd. Paris 1897, 21. April.
151. *Von Gerloczy*, Ueber den diagnostischen Wert der Widal'schen Reaction bei Typhus abdominalis. Wiener med. Presse 1897, 49.
152. *Gilbert* und *Fournier*, Contribution à l'étude de la psittacose. Bull. de l'Ac. 20. October 1896.
153. *Dieselben*, Étude sur la psittacose. Presse méd., 16. Jan. 1897.
154. *Gottstein*, Zusammenfassendes Referat. Therap. Monatshefte, März 1897.
155. *Gossage*, Serumdiagnose des Typhus. West London med. Journ., Octob. 1897.
156. *De Grandmaison*, De l'importance clinique du sérodiagnostic dans la fièvre typhoïde. Médecine mod. 1896, 12. December.
157. *Greene*, The serum test of Widal and the possibility of its application without microscopic examination, with a report of cases and demonstration, of method. Med. Rec. New-York 1896, pag. 805.
158. *Derselbe*, Recent aids in the differential diagnostic of typhoid fever (Describing the authors modifications of Ehrlich's test, with a preliminary report upon the serum test of Widal). Ibid. 1896, pag. 1358.
159. *Griffith*, Der Typhus beim Foetus und das Serum von Widal. Medical News, 1897, 15. Mai.
- 159a. *Griffon* und *Landouzy*, Société de Biologie 5. XI. 1897. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 52, p. 1516.

160. *Gruber*, Wiener k. k. Gesellschaft der Aerzte, 28. Febr. 1896.
161. *Derselbe*, Aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Wien. klin. Wochenschr., 1896, 11 und 12.
162. *Derselbe*, Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprocesse. Münch. med. Wochenschr. 1896, 9.
163. *Derselbe*, Prioritätsanspruch bez. der Wirkungsweise der Immunsera gegen Cholera und Typhus und ihrer diagnostischen Verwertung. Deutsche med. Wochenschr. 1896, 15.
- 163a. *Derselbe*, A theory of active and passive immunity from the bacteria of cholera, typhoid fever and the like. Communicat. by H. E. Durham. Lancet Vol. II. 1897, Nr. 15, p. 910-911.
164. *Derselbe*, Beitrag zur Serum-Diagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr. 1897, 17 und 18.
165. *Derselbe*, 14. Congress für innere Medicin zu Wiesbaden, 1896. Münch. med. Wochenschr. 1896, 16.
166. *Derselbe* und *Durham*, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Cholera-vibrio und des Typhusbacillus. Münch. med. Wochenschr. 1896, 13.
167. *Grünbaum*, Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum for the diagnosis of enteric fever. Lancet, 1896, II, 806.
168. *Derselbe*, On the agglutinative action of human serum in its relation to the sero-diagnosis of enteric fever. Ibid. 1896, II, 1747.
169. *Derselbe*, Ueber den Gebrauch der agglutinirenden Wirkung von menschlichem Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. Münch. med. Wochenschr. 1897, 13.
170. *Derselbe*, Un mot sur l'histoire du sérodiagnostic. Ann. de l'Inst. Past. 1897, pag. 670.
171. *Guinon*, Anormaler Typhus bei einem 2-jährigen Mädchen. Revue mensuelle des maladies de l'enfance. Mai 1897.
172. *Derselbe* und *Meunier*, Du séro-diagnostic dans un cas de tuberculose aiguë et de fièvre typhoïde associées. Soc. méd. des hôp. Paris, 1897, 2. April.
173. *Gundi*, Medicinische Gesellschaft zu Bologna, 17. XII. 1897.
174. *Gwyn*, Thyphoide Infection, verursacht durch einen Parakolonbacillus. Bull. of the Johns Hopkins Hospit., März 1898.
175. *Haedke*, Die Diagnose des Abdominaltyphus und Widal's serumdiagnostisches Verfahren. Deutsch. med. Wochenschr. 1897, 2.
176. *Hager*, Ueber Serumdiagnose des Abdominaltyphus. Med. Gesellschaft zu Magdeburg, 4. Febr. 1897.
177. *Hahn*, Bedeutung der Leucocyten für den Schutz gegen Infection. Münch. med. Wochenschr. 1896, 8.
178. *Derselbe*, Ueber die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Leucocytose. Berl. klin. Wochenschr. 1896, 39.
179. *Derselbe*, Immunisirungs- und Heilungsversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Wochenschr. 1897, 48.
180. *Hammerschlag*, Ueber Widal's Typhusreaction. Prag. med. Wochenschr. 1897, 30.
181. *Hankin* und *Kanthack*, Centralbl. f. Bakt. XII. und XIV.

182. *Hare*, Tricuspid regurgitation, senile gangrene; the diagnosis of typhoid fever by the agglutination test. *Med. News*. New-York 1897, LXX.
183. *Haushalter*, Bericht über die Serumdiagnose bei Kindern. III. franz. Congress f. innere Med. zu Nancy, 6.—12. Aug. 1896.
184. *Hofmann*, Die Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. *Centrbl. f. inn. Med.* 1897, 18—20.
185. *Hayem*, Sur la persistance de la propriété agglutinante du sérum des typhiques après chauffage à 57° et 59° degrés. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp.* Paris 1897, 8. Jan.
- 185a. *Honi*, Ueber das Verhalten des Typhusbacillus gegen einige chemische Substanzen und Nährsubstrate mit Rücksicht auf die Gruber-, Pfeiffer-, Widal'sche Reaction. *Wien. klin. Rundsch.* 1898, Nr. 3, p. 38—39.
186. *Hue und Hébert*, Granulie simulant la fièvre typhoïde, séro-diagnostic négatif. *Normandie méd.* Rouen, 1896, 1. Sept.
187. *Dieselben*, Ostéomyélite aigue et fièvre typhoïde associées. Diagnostic par la réaction de Widal. *Ibid.* 1897, 15. April.
188. *Hunt*, A case illustrating the value of the serum diagnosis of typhoid fever. *Clin. J. London*, 1896—1897, IX.
189. *Jemma*, Ueber die Serumdiagnose des Abdominaltyphus. *Centrbl. f. inn. Med.* 1897, 23. Jan. Nr. 3.
190. *Derselbe*, Beitrag zum Nachweis der Eberth'schen Bacillen der Typhuskranken. *Münch. med. Wochenschr.* 1897, 33.
- 190a. *Jepifanow*, Ueber die Agglutination beim Abdominaltyphus. *Polnisch. Gas. Botkina*, 1898, Nr. 2.
191. *Jez*, Ueber die Bedeutung der Widal'schen Serumdiagnostik. *Wien. med. Wochenschr.* 1897, 3.
192. *Johnston*, On the application of the serum-diagnostic of typhoid fever. *New-York med. Journ.* 1896, 31. October.
193. *Derselbe*, Attenuated test cultures as a safeguard against pseudo-reactions in the serum diagnosis of typhoid fever by the Dried-Blood Method. *New-York med. Journ.*, 1897, 16. Jan.
194. *Derselbe*, The serum diagnosis of typhoid fever. *Brit. med. Journ.*, London, 1897, 23. Jan.
195. *Derselbe*, Ueber den Gebrauch von im Wasser aufgelösten trockenen Blute für die Serumdiagnose des Typhus. *Centrbl. f. Bakt.*, 1897, 24. April.
196. *Derselbe*, The serum reaction as a test for typhoid infection in water. *New-York med. Journ.* 1897, 5. Juni.
197. *Derselbe und Taggart*, Observations on the serum reaction in typhoid fever and experimental cholera by the dried blood method. *Brit. med. Journ.* 1896, 5. December.
198. *Dieselben*, On the difference between serum and blood solutions, the conditions of the test culture and the significance of bact. coli infection in relation to typhoid diagnosis. *Montreal med. Journ.*, 1897, März.
- 198a. *Dieselben*, The condition of test cultures especially as regards titration favorable to clear serum reactions by the dried blood method. *Brit. med. Journ.* 1898, Nr. 1936, p. 360.

- 198b. *Johnston und Thomas*, A quantitative method of serum diagnosis by means of dried blood. Brit. med. Journ. 1898, Nr. 1936, p. 359—360.
199. *Josué und Clerc*, Fièvre typhoïde. Sérodiagnostic. Antopsie. Bull. Soc. anat. 1896, XVIII.
200. *Issaeff*, Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1893, pag. 269.
201. *Derselbe*, Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschr. f. Hyg. XVI, pag. 287.
202. *Derselbe und Ivanoff*, Untersuchungen über die Immunisirung der Meer-schweinchen gegen den *Vibrio Ivanoff*. Zeitschr. f. Hyg. 1894, XVII, pag. 117.
203. *Jundell*, Om serumdiagnos of typhoid fever. Hygica. Stockholm, 1896, LIII.
204. *Kitasato*, Experimentelle Untersuchungen über das Tetanustgift. Zeitschr. f. Hyg., 1891, X.
205. *Klemperer, G.*, Untersuchungen über künstlichen Impfschutz gegen Cholera-intoxication. Berl. klin. Wochenschr. 1892, 32.
206. *Derselbe*, Untersuchungen über Schutzimpfungen des Menschen gegen asiatische Cholera. Ibid. 1892, 39 und 50.
207. *Kolle*, Zur aktiven Immunisirung des Menschen gegen Cholera. Centrbl. für Bakt. XIX, 4 u. 5.
208. *Derselbe*, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Cholera asiatica. Deutsch. med. Wochenschr. 1897.
209. *Derselbe*, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsch. med. Wochenschr. 1897, 9.
- 209a. *Knöpsel*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnose. Wien. klin. Rundsch. 1897, Nr. 36, 37, p. 593—595, 612—613.
210. *Kolli*, Serumdiagnostik des Typhus nach Widal. Vratn. St. Petersburg, 1896.
211. *Krüger*, Die Widal'sche Reaction bei Abdominaltyphus. Ver. f. inn. Med. in Berlin, 1897, 18. Jan.
212. *Kraus, R.*, Ueber spezifische Reactionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonculturen, erzeugt durch homologes Serum. Wien. klin. Wochenschr. 1897, Nr. 31.
- 212a. *Derselbe und Seng*, Ein Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Agglutination. Wien. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 1.
213. *Kraus und Buswell*, Ueber die Behandlung des Typhusabdominalis mit abgetödteten Pyocyaneusculturen. Wien. klin. Wochenschr. 1894.
- 213a. *Krivoschein und Furmann*, Die diagnostische Bedeutung der Widal'schen Reaction und ihre biologische Seite. Wratsch. 1898, Nr. 11—13.
214. *Kühnau*, Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominaltyphus. Berl. klin. Wochenschr. 1897, 19.
- 214a. *Lambotte und Bossaert*, Recherches sur le diagnostic pratique de quelques microbes par les substances chimiques agglutinantes. Bull. de l'acad. r. d. méd. de Belgique, 1897, Nr. 8, p. 646—656.
215. *Landstein*, Ueber den diagnostischen Wert der Widal'schen Probe beim Typhus abdominalis. Gazeta lekarska, 1897, 19.
216. *Lannelongue und Achard*, Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 1896, 5. Oct.

217. *Lazarus*, Ueber antitoxische Wirksamkeit des Serums Choleraheiliter. Berl. klin. Wochenschr. 1892, 43, 44.
218. *Lemoine*, Sérodiagnostic dans les fièvres typhoides légères abortives et dans les embarras gastriques. Bull. et Mém. de Soc. méd. des hôp. Paris, 1896, pag. 669.
219. *Derselbe*, Réaction agglutinante pendant la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp. Paris, 1897, 7. Mai.
220. *Lenhartz*, Biol. Abteilg. des ärztl. Vereins zu Hamburg. 23. Februar 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 16.
221. *Lesage*, Serumdiagnose der Kinderdiarrhoeen. Soc. de Biol. 1897, 16. Oct.
222. *von Leube*, Ueber die Gruber-Widal'sche Serodiagnostik zur Erkennung des Typhus abdominalis. Sitzungs-Berichte der Physikalisch-medicinischen Gesellsch. z. Würzburg, 1898, Nr. 1, IV. Sitzung vom 10. Febr.
223. *E. Levy* und *Bruns*, Beiträge zur Lehre der Agglutination. Berl. klin. Wochenschr. 1897, 23.
224. *J. Levy*, Ein Beitrag zur Immunisirung mit Typhusbacillen und Typhusimmunität. Wiener klin. Wochenschr. 1897, 33.
225. *Derselbe* und *Gissler*, Untersuchungen über Typhusserum. Münch. med. Wochenschr. 1897, 50 u. 51.
226. *Lichtheim*, Verein für wissenschaftliche Heilkunde in Königsberg, 1896. 26. October. Deutsch. med. Wochenschr. 1896, Vereinsbeil. 32, pag. 223.
227. *Lindsay*, Literary and Philosophical society: The city council and the Widal serum test for typhoid fever. Brit. med. Journ. London, 1897, 23. Jan.
228. *Loeffler* und *Abel*, Ueber die specifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und colimmuner Tiere. Centrbl. f. Bakt. XIX.
229. *Lyman Greene*, Medical Record, 1896, 14. November.
230. *Derselbe*, Ibid. 1896, 5. December.
231. *Malvoz*, Le diagnostic bactériologique de la fièvre typhoïde. Scalpel. Liège, 1896—1897, XLIX, 10.
232. *Derselbe*, Recherches sur l'agglutination du bacillus typhosus par des substances chimiques. Ann. de l'Inst. Pasteur, Juli 1897, pag. 582.
- 232a. *Mann*, Beiträge zur Frage der specifischen Wirkung der Immunsera. Archiv für Hygiene, 1899.
233. *Mamonoff*, Serodiagnose des Typhus nach Widal. Meditz Obozrenie, Moskau, 1897, Nr. 2.
234. *Maragliano*, Cronaca della clinica med. di Genova, 1896, Ann. IV, 1.
235. *Derselbe*, Medicinische Academie zu Genua, 13. XII. 1897.
236. *Massart*, Le chémiotaxisme des leucocytes et l'immunité. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, Nr. 5.
237. *Derselbe* und *Bordet*, Le chémiotaxisme des leucocytes et l'infection microbienne. Ibid. 1891, Nr. 5.
238. *Mathieu*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. Soc. med. des hôp. Paris, 1897, 7. Mai.
239. *Meinecke*, Biol. Abteilung des ärztl. Vereins zu Hamburg, 22. Febr. 1898.
240. *Ménétrier*, Fièvre typhoïde compliquée de pleurésie droite. Pas de réaction agglutinative du sérum de l'épanchement. Réaction agglutinative du sérum sanguin. Soc. méd. des hôp. Paris, 4. December 1896.

241. *Du Mesnil de Rochemont*, Ueber die Gruber-Widal'sche Serumdiagnostik bei Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr., 1897, 5.
- 241a. *Derselbe*, Zur Frage der Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Münch. med. Wochenschr., 1897, 10.
242. *Metschnikoff*, Étude sur l'immunité. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1891, pag. 473.
243. *Derselbe*, Mémoire sur la pneumo-entérite des porcs. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1892, pag. 296.
244. *Derselbe*, Ibid. 1895, pag. 443.
245. *Derselbe*. Soc. de biol., 1897, 27. Nov.
246. *Mills*, A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Clinique, Bruxelles, 1896, X.
247. *Derselbe*, De la méthode de Widal de sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Congress zu Moskau 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 37, pag. 1024.
248. *Morillo*, La séro-réaction et le serodiagnostic. Thèse de doct. Paris, 1896, December.
249. *Mossé*, Action agglutinante du colostrum sur le bacille d'Eberth. Soc. méd. des hôp. Paris, 1896, 27. Nov.
250. *Derselbe*, Réaction agglutinante chez le nouveau-né. Compte rendu de la Soc. de biol. 1897, 27. Februar.
- 250a. *Derselbe*, Soc. méd. des hôpitaux, 2. Januar 1899.
251. *Derselbe* und *Daunic*, Séro-réaction chez l'enfant d'une femme atteinte de dothiëntéric. Soc. méd. des hôp. Paris, 1897, 5. März.
252. *Moynier de Villepoix*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Gazette méd. de Picardie, 1897, Januar.
253. *Murray*, The bacteriological diagnosis of typhoid fever. The Lancet, 1897, 29. Mai.
254. *Musser*, British Medical Association, 65. Jahresversammlung zu Montreal 31. VIII.—4. IX. 1897. Münch. med. Wochenschr. 1897, 43.
255. *Derselbe* und *Swan*, Clinical report on serum diagnosis in typhoid fever. Brit. med. journ. 1897, 18. Dec.
256. *Nachod*, Ueber die Widal'sche serodiagnostische Methode und den Typhus abdominalis im Kindesalter. Prag. med. Wochenschr. 1897, 48.
257. *Nicolle*, L'action des sérums préventifs et therapeutiques sur les microbes et le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Normandie méd. Rouen, 1896, XI.
- 257a. *Derselbe*, La réaction agglutinante dans les cultures filtrées. Compt. rend. de la soc. de biol. 1898, Nr. 15, p. 477—479.
- 257b. *Derselbe*, Recherches sur la substance agglutinée. Annal. d'Institut. Pasteur, 1898, Nr. 3, p. 161—191.
258. *Derselbe* und *Halipré*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde; modification du procédé de Widal. Presse méd., Paris, 1896, pag. 354.
259. *Dieselben*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Normandie méd. Rouen, 1896, 1. Sept.
260. *Dieselben*, ibid. 1896, 1. Dec.
261. *Dieselben*, ibid. 1896, 7. Dec.
262. *Nicolle* und *Hébert*, Sur la signification de la substance agglutinante du sérum des malades atteints de fièvre typhoïde. Ibid. 1897, XII.

263. *Nissen*, Zur Kenntnis der bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Zeitschr. f. Hyg. Bd. VI, p. 487.
264. *Nissen*, *Behring* und *Kitasato*, Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Tieren. Deutsche med. Wochenschr. 1890.
265. *Nuttall*, Experimente über den bakterienfeindlichen Einfluss des tierischen Körpers. Zeitschr. f. Hygiene, IV, 1888.
266. *Derselbe*, Beiträge zur Kenntnis der Immunität. Inaug.-Diss., Göttingen 1890.
267. *Van Oordt*, Zur Sérodiagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr. 1897, 13.
268. *Park*, The diagnosis of typhoid blood-serum. Med. News. New-York, LXIX.
269. *Parkes*, Typhoid serum reaction. Lancet, 1897, 29. Mai.
270. *Péchère*, Die Serodiagnostik. Thèse de doct., Bruxelles 1897.
- 270 a. *Derselbe*, Le séro-diagnostic de la fièvre-typhoïde; son utilité dans la pratique. Presse méd. belg. 1897, Nr. 23, p. 177—180.
- 270 b. *Pelon*, Séro-diagnostic négatif dans un cas de fièvre typhoïde mortelle. Gaz. d'hôpit. 1898, Nr. 91, p. 837—839.
271. *Pennato*, Die Serodiagnose des Typhus. Rivista Veneta 1897, 31. Jan.
272. *Perier*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde chez les enfants. Journ. de méd. de Paris, 1897, 21. März.
273. *Petermann*, Serodiagnose des Typhus nach Widal. St. Petersburg 1897.
274. *Pfaundler*, Eine handliche Methode zur Messung der agglutinativen Fähigkeit des Blutes Kranker. Wien. klin. Wochenschr. 1898, 21.
275. *Pfeiffer*, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch baktericide Prozesse. Zeitschr. f. Hyg., XVIII, 1.
276. *Derselbe*, Ueber die spezifische Immunitätsreaction der Typhusbacillen. Deutsch. med. Wochenschr. 1894, 48.
277. *Derselbe*, Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica mit Hilfe der Immunisirung. Zeitschr. f. Hyg., XIX, pag. 75.
278. *Derselbe*, Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Zeitschr. f. Hyg., XX, 2.
279. *Derselbe*, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1896, 7 u. 8.
280. *Derselbe*, Centralbl. f. Bakt. XIX. 16—17.
281. *Derselbe*, Kritische Bemerkungen zu Gruber's Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprocesse. Deutsche med. Wochenschr. 1896, 15.
282. *Derselbe* und *Issaëff*, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., XVII, pag. 355.
283. *Dieselben*, Ueber die Specificität der Choleraimmunisirung. Deutsche med. Wochenschr. 1894, 13.
284. *Pfeiffer* und *Kolle*, Ueber die spezifische Immunitätsreaction des Typhusbacillus. Zeitschr. f. Hyg., XXI, 1—3.
285. *Dieselben*, Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittels Serums der gegen Typhus immunisirten Tiere. Deutsch. med. Woch., 1896, 12.
286. *Dieselben*, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Ibid. 1896, 46.
287. *Dieselben*, Centralbl. f. Bakt., XX, 4—5.

288. *Pfeiffer* und *Marx* Untersuchungen über die Bildungsstätte der Choleraantikörper. Deutsch. med. Wochenschr. 1898, 3.
- 288 a. *Dieselben*, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XXVII, 1898.
289. *Pfeiffer* und *Vagedes*, Centralbl. für Bakt., XIX, 11.
290. *Pfeiffer* und *Wassermann*, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., XIV 1.
291. *Pick*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis unter Berücksichtigung der Trockenmethode. Wien. klin. Wochenschr. 1897, 4.
292. *Pfuhl*, Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Serodiagnostik des Typhus. Centralbl. f. Bakt., 1897, 20. Jan.
- 292a. *Planchu* und *Gallavardin*, Deux cas de fièvre typhoïde de la mère; séro-réaction chez le fœtus. Lyon méd. 1898, Nr. 31, p. 479—483.
293. *Prout*, The diagnostic value of blood examinations. Ann. med. Surg. Bull. New-York, 1897, XI.
294. *Pugliesi*, Sulla siero-diagnostica del tifo. Riforma medica, 1896, XII.
- 294a. *Puppo* und *Ottoni*, Sull' agglutinazione come mezzo diagnostico del bacillo tifico. Annali d'igiene sperim. Vol. VIII. 1898, Fasc. 1. p. 145—154.
295. *Purjesz*, A typhus abdominalis sero-diagnosis. Pest. med. chir. Presse. 1897. XXXIII.
296. *Derselbe*, Ueber die Serodiagnose des Abdominaltyphus. Orvosi thetilap. Budapest, 1897, 5.
297. *Reissner*, Ein Beitrag zur Würdigung der Gruber-Widal'schen Serum-Diagnose des Abdominaltyphus. Inaug.-Diss., Leipzig, 1898.
298. *Remlinger*, Transmission alimentaire de la fièvre typhoïde. Soc. biol., 10. Juli 1897.
299. *Rendu*, Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp., 1896, 3, XIII.
300. *Rénon*, Nécessité d'examiner les cultures avant l'addition du sérum dans la recherche de la réaction de Widal. Soc. biol. Paris, 1897, 30. Jan.
301. *Richardson*, Die Diagnose von Typhusculturen vermittelst getrockneten Typhusserums. Centralbl. f. Bakt., 1897, 6. April.
- 301a. *Rodet*, Sur la propriété agglutinative à l'égard du bacillus coli et du bacille d'Eberth du sérum d'animaux immunisés contre ces microbes. Compt. rend. de la soc. de biol. 1897, Nr. 30, p. 874—877.
- 301b. *Rodet*, Sur les propriétés immunisantes des produits solubles du bacille d'Eberth et du bacille coli et en particulier sur leur aptitude à faire naître dans les humeurs le pouvoir agglutinatif. Compt. rend. de la soc. de biol. 1898, Nr. 26, p. 774—777.
302. *Roemheld*, Abdominaltyphus in verschiedenen Altersperioden der Kinder. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1898, XLVIII.
303. *Roger*, Revue gén. des Sciences, 1896, September.
304. *Rouget*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp., 1897, 7. Mai.
305. *Rumpf*, Die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetödteten Culturen des Bacillus pyocyaneus. Deutsch. med. Wochenschr. 1893.
306. *Sabrarès* und *Hugon*, Sur le séro-diagnostic de Widal. Gazette hebdom. des Sciences méd. de Bordeaux, 1897, XVIII.
307. *Dieselben*, Séro-diagnostic. Soc. méd. des hôp., 1897, 8. Januar.

308. *Salimbeni*, Recherches sur l'immunité dans le cholera. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897, 3.
309. *Salvioli*, Medic. Academie zu Turin. 1898, 14. Januar. Münch. med. Woch. 1898, 13.
310. *Schattenfroh*, Ueber die Beziehungen der Phagocytose zur Alexinwirkung bei Sprosspilzen und Bakterien. Arch. f. Hygiene, 1896, 27.
311. *Derselbe*, Neuere Erfahrungen über die bakterienfeindlichen Stoffe der Leucocyten. Münch. med. Wochenschr. 1898, 12, pag. 353.
312. *Scheffer*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis. Berl. klin. Wochenschr. 1897, 11.
- 312 a. *Scholtz*, Beiträge zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Hyg. Rundsch. 1898, Nr. 9, p. 417—423.
313. *Schwarz*, Die Serodiagnostik des Abdominaltyphus (Sammelreferat). Wien. med. Bl. 1897, XX.
314. *Shaw*, Lancet 28. VIII. 97.
315. *Sicard*, Semaine médicale, 1896, pag. 303.
316. *Siegert*, Ueber die Bedeutung der Widal'schen Serumdiagnose für die Lehre vom Typhus abdominalis des Kindesalters. Münchn. med. Wochenschr. 1897, Nr. 10.
317. *Silvestrini*, Die Serodiagnostik. La settimana medica, 1896, 10. Oct.
318. *Silberschmidt*, Correspondenzblatt der Schweizer Aerzte, 1897, 15. Febr.
319. *Simon*, Zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus mittels Bouillonkultur des Eberth'schen Bacillus. Przeglad lekarski, 1897, Nr. 9/10.
320. *Sinëff*, Serodiagnostik des Typhus nach Widal. Meditzinskae Obozrëmië, Moskau, 1896, 22.
321. *Siredey* und *Ménétrier*, Semaine méd. 1896.
- 321 a. *Sklover*, Beiträge zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Leipzig 1897. Inaug.-Diss.
322. *Skrjircan*, Serodiagnostik des Typhus. Jongnorouss-meditz. gazeta, Odessa, 1896, 51.
323. *Sobernheim*, Zeitschr. f. Hyg., XX, pag. 438.
324. *Derselbe*, Hygien. Rundschau, 1896, 7.
325. *Spiridonoff*, Serodiagnostik des Typhus nach Widal. Vrat. St. Petersburg, 1897, 22—23.
326. *Stadelmann*, Bericht über einen Typhus mit negativer Widal'scher Reaction. Verein f. innere Medicin in Berlin, 12. April 1897. Deutsch. med. Woch., 1897, Ver.-Beil. Nr. 15.
327. *Von Stark*, Ueber die Widal'sche Serodiagnostik. Physiol. Verein zu Kiel, 1897, 8. Febr.
- 327 a. *Stachelin*, Ueber die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus abdominalis. Crspdzbl. f. Schweiz. Aerzte, 1898, Nr. 6, 7, p. 161—170, 201—209.
328. *Stern*, Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsch. med. Wochenschr. 1892, 37.
329. *Derselbe*, Ueber die Wirkung des menschlichen Bluteserums auf die experimentelle Typhusinfektion. Zeitschr. f. Hyg. 1894, XVI. 3.
330. *Derselbe*, Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. Centralblatt f. innere Medicin, 1896, 49.

331. *Stern*, Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Wochenschr. 1897, 11, 12.
- 331 a. *Derselbe*, Ueber die Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Allgem. med. Central.-Ztg. 1898, Nr. 48, pag. 589—591.
- 331 b. *Derselbe*, Typhusserum und Colibacillen. Centralbl. f. Bakt. Bd. 23., H. 16., p. 673—678.
332. *Thelliez*, Études et observations sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Thèse de doct., Paris 1896, December.
333. *Therry* und *Mollison*, Note on the serumdiagnosis of typhoid fever with demonstration of the method. Intercolon M. J. Australas. Melbourne, 1897, II.
334. *Thiercelin* und *Lenoble*, Action agglutinante du lait d'une typhique sur les cultures du bacille d'Eberth. Presse méd. 1896, pag. 374.
335. *Dieselben*. Rechute de fièvre typhoïde chez une malade dont le sérum avait conservé, pendant la convalescence, la propriété agglutinante. Soc. de biol., 1896, 5. December.
336. *Dieselben*, Absence de la réaction de Widal dans la sueur d'un typhique. Compte rend. hebdom. Soc. biol., 1896, 5. Dec.
337. *Thirolloix*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Presse méd., 1896, 4. Nov.
338. *Thoelen* und *Mills*, Quelques nouvelles applications de la méthode de sérodiagnostic de Widal. Clinique Bruxelles, 1896, 3. Sept.
339. *Thoinot* und *Cavasse*, Sérodiagnostic dans la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp. 1896, 11. December.
340. *Thomas*, Serumdiagnosis of typhoid fever with reports of fifty seven cases tested for the reaction by examining specimens of dried blood. Med. News. New-York, 1897, XX.
341. *Thompson*, The clinical value of the Widal test for enteric fever. Ibid. 1897, October.
342. *Derselbe*, 65. Jahresversammlung der British Med. Assoc., Montreal, 31. Aug. bis 4. Sept. 1897.
343. *Derselbe*, Brit. med. Journ. 1897, 18. Dec.
344. *Trumpp*, Die Beziehungen der Agglutination zur Immunität. XVI. Congr. f. inn. Med. zu Wiesbaden, 1898.
345. *Derselbe*, Archiv für Hygiene 1898, Bd. XXXIII, Heft 1/2, p. 70—144. Das Phänomen der Agglutination und seine Beziehungen zur Immunität.
346. *Uhlenhuth*, Beitrag zur Serumdiagnose bei Typhus abdominalis. Deutsche militärärztliche Zeitschr. 1897, Märzheft.
347. *Ullmann* und *Wohnert*, A confirmatory report on Widal's serumdiagnosis of typhoid fever. New-York m. J., 1897, LXV.
348. *Urban*, Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus und die Gruber-Widal'sche Serodiagnostik. Wien. med. Wochenschr. 1897, 32.
349. *Vagedes*, Centralbl. f. Bakt., XX, pag. 136.
350. *Vedel*, Du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Congrès de méd. de Nancy, 1896.
351. *Van de Velde*, Essai d'agglutination vis à vis de 25 variétés de coli-bacilles authentiques par du sérum antityphique, du sérum anticolique et du sérum normal. Bull. de l'Ac. roy. de méd. de Belgique, IV, série, 1897.

- 351a. *Van de Velde*, Pouvoir agglutinant d'un sérum de cheval vacciné contre la fièvre typhoïde. Compt. rend. de la soc. de biol. 1897, Nr. 30, p. 882.
- 351b. *Derselbe*, Sur l'emploi du sérum antityphique expérimental dans la recherche et l'identification des bacilles d'Eberth. Semaine méd. 1898, Nr. 47, p. 379—380.
- 351c. *Derselbe*, Etude sur les résultats négatifs obtenus par la méthode de Widal dans le diagnostic de la fièvre typhoïde. Bull. d. l'Acad. r. d. méd. de Belgique, 1897.
- 351d. *Derselbe*, Influence de la chaleur, des sels des métaux lourds et d'autres antiseptiques sur les cultures de bacille typhique employées dans la sérodiagnose de la fièvre typhoïde. Ibid.
- 351e. *Derselbe*, Valeur de l'agglutination dans la sérodiagnose de Widal et dans l'identification des Bacilles éberthiformes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, Heft 12, p. 481—488.
352. *Villès und Battle*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Presse médic., 1896, pag. 541.
353. *Dieselben*, Nouvelle série de séro-diagnosis de la fièvre typhoïde. Arch. génér., 1897, Juli.
- 353a. *Vivaldi*, La reazione di Widal col sangue essicato. Riform med. 1898, Nr. 60, p. 712—714.
354. *Washbourn*, Experiments with the Pneumococcus with special reference to immunity. Journ. of Pathology, 1895, April.
355. *Wassermann*, Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschrift f. Hyg., XIV.
356. *Derselbe*, Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg. XXII, 2.
357. *Derselbe*, Berl. klin. Wochenschr., 1898, 10.
358. *Weeney*, Widal's method of typhoid diagnosis. Royal Ac. of Med. in Ireland, 1896, Dec. 18.
359. *Wesbrook und Wilson*, The serum diagnosis of typhoid fever from the Public Health Laboratory point of view. Vortrag gehalten in der American. Public. Health Association, Philadelphia, 1897, Oct. 26.
360. *Weinberg*, Quelques faits de sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Presse méd., 1896, 19. Dec.
- 360a. *Derselbe*, Recherches de la séro-réaction chez les anciens typhiques. Compt. rendus de la soc. de biol. 1897, Nr. 32.
361. *Welch*, Journ. of the med. association, 1897, 14. Aug.
362. *Widal*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp., 1896, 26. Juni.
- 362a. *Derselbe*, Soc. méd. des hôp., 1896, 3. Juli.
363. *Derselbe*, Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp., 1896, 24. Juli.
364. *Derselbe*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde, à propos d'une modification proposée par M. C. Nicolle et M. Halipré, Presse méd., 1896, 29. Juli.
365. *Derselbe*, Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp., 1896, 31. Juli.
366. *Derselbe*, Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Congr. de Nancy, 1896, 8. Aug.

367. *Widal*, Sérodiagnostic et seroprogностic de la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp., 1896, 16. Oct.
368. *Derselbe*, On the serodiagnosis of typhoid fever. Lancet, Nov. 1896.
369. *Derselbe*, A propos du sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp., 1896, 4. Dec.
370. *Derselbe*, La réaction agglutinante. Soc. de biol., 1896, 20. Dec.
371. *Derselbe*, Zur Frage der Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Münch. med. Wochenschr., 1897, 8.
372. *Derselbe*, A propos du sérodiagnostic. Soc. méd. des hôp. 1897, 29. Jan.
373. *Derselbe*, Réaction agglutinante dans la fièvre typhoïde. Ibid. 1897, 7. Mai.
- 373a. *Derselbe*, Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. XII. int. med. Congr. zu Moskau, 19.—26. VIII. 1897.
374. *Derselbe*, A propos de la note ci-dessus de M. Grünbaum. Ann. de l'Inst. Pasteur, 1897, pag. 671.
375. *Derselbe*, The serum diagnosis of typhoid fever. Brit. med. journ. 1897, 18. Dec.
- 375a. *Derselbe* und *Nobécourt*, Trennung der immunisirenden und agglutinirenden Wirkung. Soc. de biol., 1897, 31. Juli.
376. *Derselbe* und *Sicard*, Recherches sur la réaction agglutinante dans le sang et le sérum desséché des typhiques et dans la sérosité des vésicatoires. Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp., 1896, 31. Juli.
377. *Dieselben*, Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. Acad. de méd., 1896, 29. Sept.
378. *Dieselben*, Recherches sur les propriétés agglutinantes et bactéricides du sérum des convalescents de fièvre typhoïde. Soc. méd. des hôp. 1896, 9. Oct.
379. *Dieselben*, Sur les affections dites paratyphoïdiques et le sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Ibid., 1896, 4. Dec.
380. *Dieselben*, Différenciation du bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. C. R. de la Soc. biol., 1896, 28. Nov.
381. *Dieselben*, Variation de la propriété agglutinante dans le liquide pleural des typhiques. Ibid. 1896, 11. Dec.
382. *Dieselben*, La réaction agglutinante comparée chez le typhique pendant l'infection et pendant l'immunité. Compte rend. hebdom. Soc. biol., 1896, 19. Dec.
383. *Dieselben*, Sérodiagnostic par le sang desséché au point de vue de la médecine légale et de l'hygiène publique. Ibid., 1897, IV.
384. *Dieselben*, Action des températures élevées sur le pouvoir agglutinatif. Soc. méd. des hôp., 1897, 15. Jan.
385. *Dieselben*, La réaction agglutinante sur les bacilles morts. Ibid., 1897, 30. Jan.
386. *Dieselben*, La mensuration du pouvoir agglutinatif chez les typhiques. Soc. biol., Paris, 1897, 20. Febr.
387. *Dieselben*, Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. Annal. de l'Institut. Pasteur, 1897, Mai, pag. 353—432.

388. *Widal und Sicard*, Influence de l'organisme sur les propriétés acquises par les humeurs du fait de l'infection (L'agglutination chez quelques animaux à sang froid). *Compt. rend. de la soc. de biol.* 1897, Nr. 39, p. 1047—1050.
389. *Wiertz*, Resultate der Widal'schen Serodiagnostik in der medic. Klinik zu Bonn. Inaug.-Dissert., Bonn, 1897.
390. *Wilson und Westbrook*, Preliminary report on the serum diagnosis of typhoid fever in an epidemic during which typhoid bacillus was isolated from the public water supply. *Brit. med. journ.*, 1897, 18. Dec.
391. *Wolynzew*, Ueber das Wesen des Abortivtyphus und sein Verhalten zur Widal'schen Reaction. *Wratsch.* 1897. Nr. 52.
392. *Wright*, Note on the technique of serum diagnosis of acute specific fevers. *Brit. med. journ.*, 1897, I.
393. *Derselbe*, A further note on the technique of serum diagnosis. *Brit. med. Journ.* 1898, Nr. 1936, p. 355—357.
394. *Derselbe und Semple*, Remarks of vaccination against typhoid fever. *Brit. med. journ.*, 1897, 30. Jan.
395. *Dieselben*, On the employment of dead bacteria in the serum-diagnosis of typhoid and malta fever. *Brit. med. journ.*, 1897, 15. Mai.
396. *Wright und Smith*, On the application of the serum test to the differential diagnosis of typhoid and malta fever. *Lancet*, 1897, März.
397. *Zabolotny*, Die Serumdiagnose beim Abdominaltyphus. *Russ. Arch. f. Path., Klin. Med. u. Bakter.* Bd. III, 1897, H. 1, p. 49.
398. *Ziemke*, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 1897, 15.