

XXVIII.

Ueber die Diphtheritis.

Von Dr. Nassiloff aus St. Petersburg.

(Hierzu Taf. XVIII. Fig. 1—2.)

Schon lange Zeit hat die diphtheritische Gangrän, die bei Thieren sowohl als bei Menschen vorkommt, eine grosse Zahl von Aerzten beschäftigt, und in der letzten Zeit haben die Kliniker und die Pathologen ihre besondere Aufmerksamkeit auf diesen Prozess gelenkt, um namentlich zu entscheiden, ob die Diphtheritis der Schleimhäute und die sog. Diphtheritis der Wunden identisch ist oder nicht.

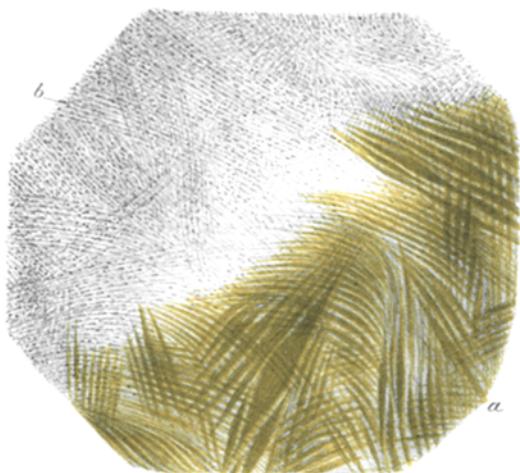
Rufz hat zum ersten Mal im Jahre 1861 der Pariser Akademie ein Präparat vorgelegt, welches von einer an Diphtheritis gestorbenen Henne stammte. Darrach sah diese Krankheit an zwei Hühnern, welche einer Familie, deren Kinder an dieser Krankheit litten, gehörten. In Hospitälern und im Kriege inficirt das Gift dieser Krankheit nicht selten die Wunden der Operirten und manchmal tritt die Diphtheritis in solchen Dimensionen auf, dass ganze Abtheilungen der Hospitäler mit ungemeiner Schnelligkeit durch sie inficirt werden.

Die Therapeuten wollen am Krankenbette den Croup von der Diphtheritis unterscheiden, indem sie die differentielle Diagnostik auf objective und subjective Symptome gründen und auch ihre Aufmerksamkeit auf sporadisches oder epidemisches Auftreten der Krankheit richten.

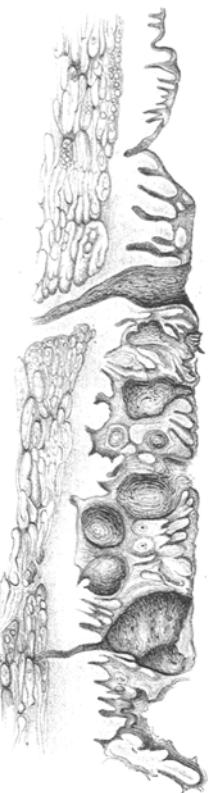
Ungeachtet der mühsamen Arbeiten so vieler Autoritäten in dieser Richtung ist das Wesen der Diphtheritis und des Croup bis jetzt noch nicht klar dargelegt worden, was schon aus der Mannichfaltigkeit der Ansichten der Gelehrten hervorgeht.

Um nun den Vorgang und das Wesen der Infection bei der Diphtheritis zu erforschen, haben wir Kaninchen und Hunden diphtheritische Massen eingeimpft, welche wir von diphtheritischen Wun-

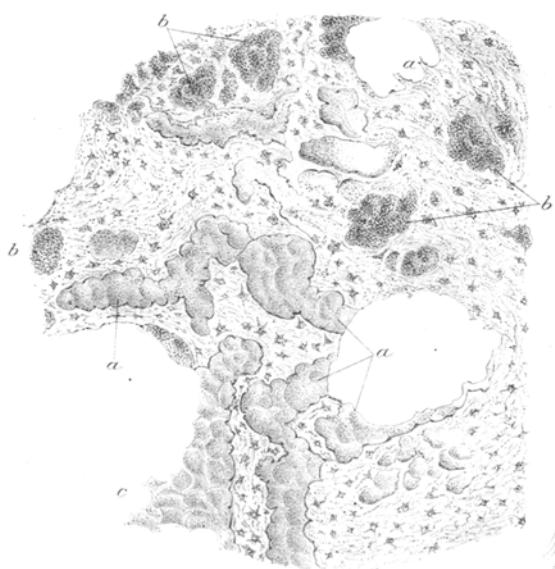
1.



3.



2.



4.



Rabes 1 2 gez. Langhans 3 4 gez.

A. Schütze lith.

den oder von den Schleimhäuten von Menschen, die an dieser Krankheit litten, entnahmen.

Wir haben die Impfung an der Cornea und auch an anderen Geweben der Kaninchen und Hunde vorgenommen. Als Impfinstrument für die Cornea diente uns die in der Mikroskopie gebräuchliche Zerzupfungsneedle, welche jedes Mal vor der Operation geglüht wurde, um jede andere Infection zu vermeiden; nach der Abkühlung wurde sie mit diphtheritischen Massen bedeckt und in die Cornea eingestochen, natürlich ohne Verletzung der Kammer des Auges. Die Masse wurde jedes Mal vor der Einimpfung mikroskopisch untersucht.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Masse, mag sie von Kranken oder Leichen gewonnen worden sein, sieht man auf den ersten Blick eine von ganz kleinen, gleich grossen Körnchen zusammengesetzte Substanz, theils in gleichmässiger Verbreitung, theils in einzelnen Haufen angeordnet. In dem letzteren Falle hat sie eine hellbraune Farbe, im ersten zeigen sich dunkle Pünktchen mit merklicher Bewegung. Diese körnige Masse ist identisch mit jener, welche bei der Verwesung der thierischen Gewebe entsteht. Wenn man von einem lebenden Kaninchen etwas Blut nimmt, es in ein Uhrgläschen schüttet, dieses mit einem anderen Uhrgläschen bedeckt und in eine feuchte Kammer hinein legt, so bemerkt man am anderen Tage, oder nach zwei Tagen auf der Oberfläche des Blutes ein dünnes graues Häutchen, welches aus kleinen beweglichen Körnchen besteht; nach und nach sieht man sie auch in grösseren Kugeln zusammengelagert, aber immer noch ohne Bewegung.

Diese kleinen Organismen, welche ich im Nachfolgenden, ohne über die Natur derselben etwas Bestimmtes aussagen zu wollen, immer als Pilze bezeichnen werde, werden auch bei der Fäulniss der Muskeln, der Haut u. s. w. entwickelt und kommen immer zugleich mit den sogenannten Vibrionen vor. Wenn man aber von einem lebenden Thier mit einer frisch ausgezogenen, feinen Pipette Blut entzieht und die beiden Enden zuschmilzt, dann bilden sich keine solche Organismen; so z. B. habe ich auf diese Weise etwa sechs Monate lang Kaninchenblut aufbewahrt, ohne dass die durch jene Pilzbildung charakterisierte Fäulniss eintrat.

Hüter und Tommasi¹⁾ haben bei der Einimpfung diphthe-

¹⁾ Centralblatt No. 34. 1868.

ritischer Massen unter die Haut, im Blute der Thiere punktförmige Gebilde gesehen, welche früher von ihnen im Blute der an Diphtheritis und Hospitalgangrän leidenden Menschen beobachtet worden waren. Sie glaubten, dass diese kleinen Organismen die Ursache der diphtheritischen Allgemeinerkrankung wären. Aber nach kurzer Zeit erschien die Untersuchung von Dr. Bittelheim¹⁾ „über bewegliche Körperchen im Blute,“ welche gezeigt hat, dass diese beweglichen Körperchen sich nicht nur bei Kranken, sondern auch bei gesunden Menschen vorfinden. Er hat drei verschiedene Arten von beweglichen Körperchen unterschieden, die ersten sehen bei einer Vergrösserung von 650m. wie kleine Pünktchen aus, die zweiten sind noch kleiner und können nur bei einer Vergrösserung von 1400—1500m. gesehen werden; die dritten sind solche, welche sich von den ersten dadurch unterscheiden, dass sie stäbchenförmig und halb so gross wie Blutkörperchen sind. Bittelheim hat die letztgenannten Körperchen bei Variola haemorhagica und Typhus exanthem. gesehen. Bei der Untersuchung des normalen Blutes der Kaninchen habe ich immer punktförmige Körperchen im beweglichen Zustande beobachtet, welche erst bei einer Vergrösserung von 300 sichtbar wurden. Jedenfalls ergibt sich hieraus, dass wir punktförmige Körperchen, welche wir bei Thieren und Menschen, die mit Diphtheritis behaftet sind, im Blute derselben antreffen, nicht ohne weiteres als Abkömmlinge der diphtheritischen Localprozesse ansprechen dürfen. Ich habe daher meine Aufmerksamkeit wesentlich nur auf die localen Veränderungen gerichtet und zunächst zu entscheiden gesucht, ob diese durch Impfung auf Thiere übertragen werden können.

Herr Prof. v. Recklinghausen hat mit den frischen, necrotischen Massen, die er von einem an Hospitalbrand leidenden Menschen gewonnen hatte, die Impfung an der Cornea eines Kaninchens vorgenommen und dadurch eine diphtheritische Keratitis erzeugt. Ich habe auch dasselbe Resultat erlangt, als ich mit einer Masse impfte, welche von einem Kinde stammte, das bereits 20 Stunden verstorben war und an Diphtheritis im Rachen und Kehlkopf zu Grunde gegangen war.

Diesen positiven Resultaten muss ich negative Ergebnisse anderer Impfungen gegenüberstellen. So erzeugte ich bei der Impfung

¹⁾ Wiener Medicinische Presse No. 13. 1868.

an der Cornea mit Pilzen, welche bei der Fäulniss thierischer Ge-
webe entstanden waren, nicht jene diphtheritische Keratitis, welche
bei der Impfung mit frischen diphtheritischen Massen zu Stande ge-
kommen war; es wurde nur eine einfache Entzündung hervorgeru-
fen, welche allerdings bis zur Gangrän der Cornea und Conjunctiva
führte. Dasselbe bekam ich ferner als ich mit der diphtheritischen
Masse impste, welche von einer 2—3 Tage alten Leiche stammte.
Herr Prof. v. Recklinghausen brachte mir ein Mal eine frische
diphtheritische Masse, welche er von den Mandeln einer an Diphthe-
ritis leidenden Frau bekam. Nachdem ich die Untersuchung mit
verdünnter Kochsalzlösung vorgenommen und mich von der Bewe-
gung einzelner Pilze, welche unter dem Mikroskop wie Pünktchen
und mit einander in Kugeln erschienen, überzeugt hatte, impste ich
sofort auf die Cornea, aber das Resultat war ebenfalls negativ.
Ich legte endlich einzelne Stücke von alten diphtheritischen Massen
bei Hunden unter die Haut der Stirn, des Rückens, der Füsse u. s. w.;
aber ich bekam niemals Diphtheritis, immer nur einfache Entzün-
dung. Ein anderes Mal habe ich an einem Kaninchen Tracheotomie
gemacht und in die Trachea diphtheritische Masse eingeführt; nach
30 Stunden starb das Kaninchen. In der Umgebung der Wunde
hatte sich ein Abscess gebildet und in der Trachea eine feine crou-
pöse Membran, welche aus Fibrin und Eiterzellen bestand. Ein
anderes Mal habe ich nach der Tracheotomie käsig Masse, welche
von dem Gelenk eines pyämischen Kaninchens gewonnen war, in
die Trachea eingelegt. Das Resultat war wie bei erstem Fall. Nach-
her habe ich nicht mehr die Uebertragung in die Trachea vorge-
nommen, weil mir die Thiere nicht durch die in die Trachea ein-
gebrachten diphtheritischen Massen, sondern in Folge der starken
eitrigen Entzündung, welche durch die Operation bei den Kaninchen
hervorgerufen wurde, zu sterben schienen. Auch in den von
Dr. Trendelenburg behufs der Erforschung der Diphtheritis an-
gestellten ähnlichen Experimenten hat sich fast immer bei den Ka-
ninchen in der Umgebung der Wunde, welche in Folge der Tra-
cheotomie entstand, ein Abscess gebildet. Da nun in den zuletzt
geschilderten Experimenten im Gegensatz zu den obigen negative
Resultate gewonnen wurden, so dürfen wir schliessen, dass die in
ihnen angewandten diphtheritischen Massen unwirksam geworden
waren.

Es ist wahrscheinlich, dass die diphtheritischen Massen einige Zeit nach dem Tode des diphtheritischen Kranken Veränderungen erleiden, so dass sie unfähig werden, eine ähnliche Krankheit zu erzeugen. Wenigstens kann ich so viel sagen, dass je frischer die Masse, desto sicherer die Impfung ist.

Die Veränderungen nun, welche in den positiven Impfversuchen an der Cornea der Kaninchen hervorgerufen worden, bestanden in Folgendem. Es tritt schon am ersten Tage an der verletzten Stelle eine Trübung und an der Conjunctiva eine starke Röthung und eitlige Secretion ein. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Cornea 2 oder 3 Tage nach der Impfung fand ich eine Farbenvielfalt des Corneagewebes, nehmlich eine graue oder hellbraune Farbe, und die Saftkanäle der Cornea, welche sich in der Nähe der inficirten Stelle befanden, mit den oben geschilderten Pilzen in verschiedenen Graden angefüllt. Einige von ihnen waren so erweitert, dass zwischen ihnen nur eine schmale Grenzschicht wahrnehmbar war und die Kanäle als sehr dicke kolben- und spindelförmige Gebilde sichtbar waren (Fig. 1 a). Diejenigen Saftkanäle dagegen, welche in der weiteren Umgebung von den mit Pilzen angefüllten lagen, waren mit Eiterkörperchen gefüllt und viele von ihnen waren mit einer zersetzen Masse vollgepropft, welche wahrscheinlich aus zerfallenen Eiterkörperchen bestand (Fig. 1 b). Die bräunliche Verfärbung reichte nur so weit, als die Kanäle mit Pilzen erfüllt waren, die eitrig infiltrirte Umgebung dagegen erschien rein weiss gefärbt.

Aus dieser Beobachtung ergibt sich, dass in Folge der Impfung in dem zunächst gelegenen Corneagewebe eine massenhafte Entwicklung jener Pilze statt findet, während in den von der Impfstelle entfernter liegenden Theilen eine reactive Zellenwucherung Platz greift. Es drängt sich daher die Frage auf, ob nicht diese Pilze die eigentlichen Träger des diphtheritischen Stoffes sind; diese Frage war es auch, welche mich in der vorliegenden Untersuchung vorzugsweise beschäftigte. Ich hoffte hierüber einen bestimmten Aufschluss zu bekommen, indem ich die anscheinend identischen Pilzhaufen einimpfte, welche bei der Fäulniss von normalem Blut und Muskelsubstanz entstanden waren. Wie oben angeführt gelang es mir aber nicht, durch derartige Impfungen eigentliche diphtheritische Corneaentzündungen, d. i. solche, bei welchen neben der

Impfstelle die Saftkanäle mit der körnigen Pilzmasse sich anfüllten, zu erzeugen. Vielleicht habe ich diese Massen nicht in dem Entwickelungsstadium übertragen, in welchem sie wirksam waren, und ich wage nicht, aus diesen negativen Ergebnissen zu schliessen, dass die bei der Fäulniss erzeugten und die in der lebenden Cornea in den positiven Impfexperimenten entstandenen Pilzbildungen von einander gänzlich verschieden sind. Um so mehr muss ich aber hervorheben, dass jene positiven Impfversuche zeigen, wie die Entwicklung jener körnigen Pilzmassen eine sehr wesentliche Rolle bei den diphtheritischen Veränderungen spielt; die nachfolgenden anatomischen Untersuchungen werden darthun, dass gerade sie in den diphtheritischen Massen sich constant vorfinden und die anatomischen Eigenthümlichkeiten derselben bedingen. Verglich ich die in der Cornea künstlich erzeugten körnigen Massen mit denjenigen, welche in den diphtheritischen Membranen des Menschen vorkommen, so konnte ich mich überzeugen, dass in den mikroskopischen und mikrochemischen Eigenschaften irgend eine Differenz zwischen ihnen nicht bestand.

Mit Diphtheritis behaftete menschliche Schleimhäute haben bekanntlich eine graue oder schwach gelbliche Farbe. Die sogenannte diphtheritische Membran liegt an einigen Stellen lose auf der Schleimhaut, an anderen ist sie mit ihr so verwachsen, dass es unmöglich ist, sie zu trennen, ohne die Mucosa zu verletzen. Bei ihrer Trennung entsteht ein Riss, in welchem rothe Punkte zu sehen sind, die darauf hindeuten, dass an diesen Stellen Blutgefäße existieren.

Die diphtheritischen Membranen liegen manchmal inselförmig an einer begrenzten Stelle auf der Schleimhaut, oder sie sind ausbreitet auf einer grossen Fläche in Form von Platten, z. B. werden zu gleicher Zeit die beiden Mandeln, die Wurzel der Zunge, hintere Fläche der Epiglottis, Pharynx und Larynx, oder die Eustachischen Tuben sammt Nasenknorpel und Knochen mit Diphtheritis inficirt.

Bei der Untersuchung von frischen diphtheritischen Membranen im Durchschnitt sieht man, dass sie aus mehreren trennbaren Schichten bestehen, welche nur stellenweise mit einander in Verbindung stehen, in anderen Fällen stellen sie eine einzige Platte dar. Sie sind weich und elastisch. Bei der mikroskopischen Untersuchung der diphtheritischen Membranen in frischem Zustande sieht man, dass

sie aus verschiedenen, dicken wie Amyloidgewebe glänzenden, durch einander liegenden Balken bestehen, welche Netze bilden, deren Maschen verschiedene Grösse haben und von der Grösse der Blutkörperchen bis zu der von Krebsalveolen variiren; die grössten sind manchmal mit feinen Balken durchkreuzt, wodurch Netze zweiter Ordnung entstehen, und je mannichfältiger ihre Grösse ist, desto verschiedener wird ihre Form; es gibt runde, ovale, spaltenförmige u. s. w. Der Inhalt der Netze besteht aus Eiterkörperchen, welche in den Maschen einzeln, oder in solchen von grösserem Umfange zu mehreren liegen, gewöhnlich werden die grossen Maschen nicht ganz ausgefüllt. Ausserdem finden sich auch in den Zwischenräumen zwischen einzelnen Schichten der diphtheritischen Membran Eiterkörperchen. Die grossen Maschen zwischen den glänzenden Balken enthalten isolirte Epithelzellen, welche der unterliegenden mit Diphtheritis inficirten Schleimbaut angehören. Die Epithelzellen liegen entweder zu mehreren zusammen, oder es finden sich zwischen ihnen Eiterkörperchen. Diese letzteren werden viel deutlicher gesehen, wenn die diphtheritische Membran mit Karmin gefärbt wird. Um die Epithelzellen deutlich zu sehen, habe ich die Präparate nur einfach zerzupft.

Je näher der freien Oberfläche der diphtheritischen Membran, desto mehr verändert sich die Form der Maschen des Netzes. Sie und die darin enthaltenen Eiterkörperchen ziehen sich zusammen und an der Oberfläche der Membran verschwinden die letztgenannten Körperchen fast ganz; hier verschwindet auch der Glanz der Balken, zwischen ihnen werden die Maschen fast unsichtbar, wesentlich deswegen, weil sie mit körnigen Massen von bräunlicher Farbe angefüllt sind. Diese bräunlichen Massen sind die uns schon bekannten Pilze, sie nehmen nach der Oberfläche bis zu ganz dicken Schichten immer mehr zu, indem sie entweder zerstreute platten Massen bilden oder sich zu scharf begrenzten Kugeln gruppiren. Von der Oberfläche der Membran dringen die Pilze in Form von unregelmässigen Streifen in die Tiefe und verschwinden nach und nach; manche von diesen Pilzkugeln aber finden sich auch in den untersten Schichten der Membran vor.

Die isolirten Epithelzellen zeigen eine Formveränderung, so zwar, dass es schwer ist, zu bestimmen, ob sie zu dem Cylinder- oder Pflasterepithel gehören, wenn man nicht weiss, woher die

diphtheritische Membran stammt. Das plate Epithel in diphtheritischer Membran zeigt die Form von Kolben, das eine Ende ist dünn und ausgezogen, das andere verdickt; oder das Protoplasma der Zellen ist gleichmässig in die Länge ausgezogen und in der Mitte etwas angeschwollen, oder die Epithelzellen sind sternförmig und mit mehreren Ausläufern versehen. Kurz, die Form der Plattenepithelien zeigt sich ausserordentlich variabel. Die Ausläufer der veränderten Epithelzellen haben verschiedene Länge und Dicke; manchmal sind sie so dünn, dass sie sich umbiegen und dem Körper der Zellen anliegen. Die Zahl der Fortsätze ist auch verschieden. Ich habe am Ende einer in die Länge ausgezogenen Epithelzelle acht Fortsätze gezählt, an dem anderen Ende derselben sah ich nur zwei grosse Fortsätze und eine kleine Erhabenheit, welche wahrscheinlich ein in Entwicklung begriffener Fortsatz war, in der Mitte derselben Zelle war auch eine ziemlich grosse Auftreibung wahrnehmbar. Die Ausläufer hatten ein homogenes Aussehen, das Protoplasma der Zellen war in der Mitte durchsichtig und es enthielt eine Quantität von glänzenden, durch Essigsäure nicht veränderlichen (Fett?) Körnchen, welche sich theils an der Oberfläche, theils im Centrum des Kernes fanden. Die Contouren des Kernes werden in vielen Zellen in Folge der grossen Anhäufung der glänzenden Körnchen undeutlich und in manchen Zellen ist die Zahl der kleinen Körnchen so gross, dass die Zellenkerne ganz unsichtbar werden. Am reichlichsten sind diese Körnchen angehäuft in und um den Kern, von da aus nehmen sie nach den peripherischen Schichten der Zelle ab, gehen aber auch in unbedeutender Zahl in die dicken Ausläufer hinein, während ich sie in den feinen Ausläufern niemals sehen konnte. An seinen Präparaten kann man sehen, dass die Ausläufer der Zellen in die glänzenden Balken des Netzes sich verlieren. Da von den Epithelzellen, nach dem Mitgetheilten, Fortsätze ausgeschickt wurden, so konnte man daran denken, dass sie contractil geworden seien, wie es bei den Epithelien der Hornhaut durch Reizung nach den neueren Untersuchungen (v. Recklinghausen, Hofmann, Stricker) hervorgebracht wird. Uebrigens muss ich hervorheben, dass Fortsätze der Epithelzellen, so reichlich sie auch oft erschienen, doch niemals sich netzförmig mit einander verbanden, wie es Wagner geschildert hat.

Nach Wagner's Ansicht ¹⁾) entstehen nehmlich die Balken des Netzes bei Croup und Diphtheritis durch eine eigenthümliche Veränderung direct aus den Epithelzellen, wovon ich mich aber niemals überzeugen konnte, jedenfalls kann ich das behaupten, dass das von glänzenden Balken gebildete Netz Fibrin ist, weil es im frischen Zustande bei Zusatz von Essigsäure aufquillt, wobei dann alle in ihm enthaltenen Elemente deutlich zum Vorschein kommen. Bei in Spiritus oder in Chromsäure erhärteten Präparaten bleibt die Essigsäure ohne merklichen Einfluss auf das Fibrin; es ist aber von Wichtigkeit, die diphtheritischen Membranen in frischem Zustand zu erforschen, schon deswegen, weil alsdann nach Essigsäurezusatz die eigenthümlichen Pilzaufen, da sie durch dieses Reagens durchaus nicht verändert werden, am deutlichsten zum Vorschein kommen. Wagner hat die Untersuchung an in Spiritus erhärteten diphtheritischen Präparaten vorgenommen, und seiner Meinung nach existirt gar kein Unterschied zwischen Diphtheritis und Croup. Zu demselben Schlusse ist auch Trendelenburg auf experimentellem Wege gekommen, wenn ich ihn recht verstanden habe. Ich will gern zugeben, dass die Hauptmasse auch der diphtheritischen Membranen aus Fibrin besteht, indessen gelingt es, wenn sie hinreichend frisch sind, stets, auch jene eigenthümlichen Pilze in ihnen zu demonstrieren; im Allgemeinen bilden sie in den oberflächlichen Schichten ein continuirliches Lager, während die untersten Schichten fast nur aus den Fibrinnetzen sich aufbauen.

Um das Verhältniss zwischen diphtheritischen Membranen und dem unterliegenden Gewebe zu erforschen, habe ich mikroskopische Präparate aus solchen Stellen gewählt, wo die diphtheritische Membran in festem Zusammenhang mit dem unterliegenden Gewebe stand. Man überzeugt sich an solchen Präparaten sehr leicht, dass das Fibrinnetz sich nicht nur in der Epithelschicht befindet, wie Wagner meint, sondern es ist auch in die Mucosa und in manchen Fällen in die Submucosa eingedrungen, und in solchem Falle findet das Fibrin sich als Intercellularsubstanz, während die Zellen in den Maschen enthalten sind. Am besten kann man an recht feinen Schnitten, vorzüglich an Chromsäurepräparaten erkennen, dass sich die Fibrinnetze auch in die Mucosa und Submucosa erstrecken, indem die Fibrinbalken durch ihren starken Glanz sich von der

¹⁾ Archiv der Heilkunde. VII. Jahrg. 1866.

ursprünglichen Intercellularsubstanz deutlich auszeichnen. Auch in den Capillarwänden ist an afficirten Stellen Fibrin vorhanden, das Lumen der Gefässe bleibt meist frei, ist oft aber auch mit Fibrinbalken angefüllt, welche in sich Blutkörperchen enthalten. Sind diese Gefässe quer durchschnitten, so ist es nicht leicht zu unterscheiden, ob Lymph- oder Blutgefäße sich mit Fibrin gefüllt haben, aber an gelungenen Präparaten, an welchen die Capillaren in Längsschnitt liegen, kann man sich überzeugen, dass man Blutgefäße vor sich hat, weil das Fibrinnetz plötzlich unterbrochen wird und nach ihm mit rothen Blutkörperchen ausgefüllte Capillaren folgen.

Das Fibrin ist nicht gleichmässig in der Mucosa und Submucosa verbreitet und seine Grenze ist nicht immer scharf markirt. In manchen Fällen ist es in dem Gewebe in Zügen vertheilt und nach und nach verschwindet es; ich habe gesehen, dass das Fibrinnetz sich an der Capillarwand verliert, und an dieser Stelle konnte ich den ursprünglichen Bau der Capillarwand nicht mehr erkennen bis zu der Stelle, wo Fibrinausschwitzung sichtbar war. Ich habe auch das gesehen, dass die eine Wand des Capillargefäßes Fibrin enthielt, die gegenüberstehende aber und das Lumen des Gefäßes von Fibrin frei war. Die Ausschwitzung des Fibrins in die Mucosa und Submucosa bleibt nicht ohne Einwirkung auf die Schleimdrüsen; ihre Ausführungsgänge werden verstopft, der Schleim sammelt sich an, und es ist wahrscheinlich, dass der Druck, den der Schleim ausübt, so gross ist, dass er die Membran zerreissen und sich auf die Oberfläche ergieissen kann. Wenigstens befindet sich in der diphtheritischen Membran nicht selten ein wirklicher, mit Schleim ausgefüllter Riss mit unregelmässigem Rande. In anderen Fällen hebt der Druck des Schleims die Membran empor, er sammelt sich zwischen ihr und dem unterliegenden Gewebe an.

Es gibt aber auch Fälle, wo kein Riss und keine Aufhebung der Membran stattgefunden hat, dann sind die Ausführungskanäle trichterförmig erweitert und mit Schleim gefüllt, oder das Fibrin drückt auf die Wände des Ausführungsgangs, dann schwilkt er sammt den Acini der Drüse an, das ihn auskleidende Epithel löst sich ab, verändert seine Form und schwimmt in dem Schleim, in welchem sich ausser ihm noch runde und ovale Zellen befinden; auf diese Weise bildet sich durch die Retention eine Art von Cyste aus. Es ist mir aber niemals gelungen, die Verbreitung des Fibrins in der

Submucosa so weit vorgeschritten zu sehen, dass es auch in die Acini der Drüse eingedrungen wäre, doch ist es nicht selten, dass die Wände der Ausführungsgänge der Schleimdrüse und ihre Epithelschicht mit Fibrin infiltrirt sind. Liegen so veränderte Ausführungsgänge im Querschnitt vor, so kann man sie nur daran erkennen, dass sie mehr oder weniger kreisförmig sind und Schleim enthalten. Es ist mir auch sehr oft vorgekommen, dass nur die eine Wand Fibrin enthält und die andere von Fibrin frei ist, gerade so wie bei den Gefässen, über welche ich oben gesprochen habe.

Das Gewebe der Mucosa und Submucosa, welches von Fibrin frei ist, ist in schweren Fällen mit Lymphkörperchen stark infiltrirt. Die Infiltration ist mitunter auch im Perimysium der Muskelfasern vorhanden, wie es z. B. bei der diphtheritischen Infection der Uvula oder Zungenwurzel zu beobachten ist. Niemals ist aber, so viel ich gesehen habe, die Infiltration des Gewebes mit Lymphkörperchen so stark, wie z. B. bei Tuberkeln, so dass in Folge dessen körniger Zerfall, resp. Necrotisirung der Lymphkörperchen eintrate, wie Buhl meint¹⁾). Seiner Meinung nach besteht das Wesen der Diphtheritis in Infiltration des Bindegewebes mit „Kernen“, in Folge dessen sich die Necrose ausbildet. Er glaubt, dass Diphtheritis eine allgemeine Krankheit und dass ihr Erscheinen auf den Schleimhäuten ein Symptom eines allgemeinen Leidens ist und in Folge dessen hat er den Vorschlag gemacht, die Krankheit Diphtherie zu nennen.

Die Gefässen in dem infiltrirten Gewebe sind erweitert und mit weissen Blutkörperchen ausgefüllt, zwischen welchen nur bei aufmerksamer Untersuchung die rothen Blutkörperchen wahrgenommen werden, und auch das sehr selten; bei der ersten Betrachtung eines so gefüllten querdurchschnittenen Gefässes könnte man sogar denken, dass man einen kleinen Abscess vor sich hätte. Ausserdem kommen auch Blutungen in dem Gewebe vor; rothe Blutkörperchen sind sogar auch in den diphtheritischen Membranen wahrnehmbar, wie ich bei Diphtheritis der Epiglottis gesehen habe. Hier stand die Membran mit dem unterliegenden Gewebe vermittelst feiner Fäden noch in Zusammenhang, die Capillaren enthielten eine grosse Quantität von weissen Blutkörperchen, wenn auch nicht eine so bedeutende, wie ich sie in schwereren Fällen beobachtete.

Bei meiner Untersuchung hatte ich die besondere Absicht, den

¹⁾ Zeitschrift f. Biologie. Bd. III. 1867.

ersten Anfang der diphtheritischen Entzündung zu verfolgen, namentlich die Bedeutung der Pilze für denselben zu eruiren und habe ich deshalb von verschiedenen mit Diphtheritis behafteten Geweben mikroskopische Schnitte gemacht, für dieses Studium aber am geeignetsten die Epiglottis und die Mucosa des Schildknorpels gefunden. An feinen Epiglottispräparaten konnte man sehen, dass die Pilze in den Epithelschichten selbst liegen und wenn ihre Anhäufung nicht bedeutend ist, so kann man noch die cylindrische Form des Epithels erkennen; bei starker Anhäufung aber sind die Contouren der Zellen undeutlich. Unter dem so veränderten Epithel findet sich eine Schicht von Eiterkörperchen, auf welche dann gewöhnlich die untersten nur mit Eiterkörperchen durchsprengten, sonst intacten Epithelstrata folgen; die Eiterschicht, das Product der entzündlichen Reizung, bedingt offenbar eine Demarcation der mit Pilzen durchsetzten Schicht vom unterliegenden Gewebe. Neben solchen Stellen findet man an einem und demselben Präparate andere, wo die Pilzanhäufungen in den Epithelschichten dichter geworden sind, dem entsprechend hat auch die Ansammlung von Eiterkörperchen in den unteren Epithelstrata zugenommen. Endlich gelangt man daneben auf eigentliche diphtheritische Membranen, welche in ihrer Hauptmasse noch aus Fibrinschichten mit eingelagerten Epithelzellen und Eiterkörperchen bestehen und mit dem unterliegenden Gewebe noch fest zusammenhängen, in ihren oberen Schichten sind dann die erwähnten Pilzmassen noch reichlicher entwickelt wie an den früher geschilderten Stellen. Eine Vergleichung dieser Veränderungen mit einander führt uns zu der Anschauung, dass auf die erste Veränderung der oberen Epithelschichten sich eine eitrige Infiltration entwickelt, dass dann aber bei einer weiteren Steigerung des pathologischen Zustandes an die Stelle dieser demarkirenden Eiterung eine Ablagerung von Fibrin erfolgt, und hiermit constituirt sich dann die Pseudomembran. Weiter sieht man dann an mehreren Stellen diese diphtheritische Membran von dem unterliegenden Gewebe abgelöst, aber unter ihr finden sich dann schon wieder neue Pilzlager vor, auf welche dann entweder noch die untersten Epithellager oder bereits das eigentliche Gewebe der Mucosa folgt. Auch diese Schichten erscheinen dann an anderen Stellen mit fibrinösen Netzen durchsprengt, welche endlich von den noch hinreichend ernährten, unterliegenden Geweben,

welche Zellenwucherung darbieten, abgehoben werden. Wir sehen also, dass die einzelnen Schichten des Epithels successive necrotisirt und losgelöst werden, dasselbe kann auch an der Mucosa und Submucosa erfolgen und die ganze diphtheritische Schwarze sich somit aus einer Reihe von Schichten aufbauen. Der Loslösung der einzelnen Schichten folgen neue Pilzablagerungen und mit ihnen Fibrinausscheidungen, welche entweder nur an die Oberfläche des mucosen Bindegewebes austreten und damit die Pilzläger emporheben, oder auch in die Substanz der Mucosa und Submucosa erfolgen. Letzteres geschieht namentlich leicht an der Tonsille immer gleichzeitig mit einer besonders reichlichen Entwicklung von Pilzen, wahrscheinlich ist das lockere lymphatische Drüsengewebe der Tonsille zu einer tief gehenden fibrinösen Infiltration besonders geeignet. Die geschichtete Structur der diphtheritischen Membran, namentlich die Zerlegung des Epithels in einzelne Strata konnte ich dagegen am besten an der Zunge verfolgen, die bedeutende Dicke des Zungenepithels und wohl auch die Dürbheit desselben gibt hierzu die Veranlassung; auch im Larynx, Pharynx und im Anfang der Trachea sieht man unter der abgehobenen diphtheritischen Membran oft noch die sitzengebliebenen unteren Epithelschichten — ein Verhalten, welches gewöhnlich als charakteristisch für den eigentlichen Croup angesehen wird.

Nachdem nun die geschilderten Infiltrationen stattgefunden haben, kommt es zur Nekrose und später zur Ablösung des Nekrotischen. Wie stark die Nekrose wird, wie tief sie greift, hängt wohl im Allgemeinen von dem Grade der Reizung ab, den der diphtheritische Infectionssstoff ausübt, speciell aber auch von der Ausdehnung der fibrinösen Infiltration der Gewebe. Letztere bedingt um so mehr eine Nekrose, da ja auch die Blutgefäße, wie wir gesehen haben, durch solche Gerinnungen verstopft werden. Virchow hat schon vor langer Zeit auf die fibrinöse Gerinnung im Gewebe selbst aufmerksam gemacht und die Nekrose des Gewebes von dem Druck dieses fest gewordenen Fibrins abgeleitet.

Bis zu dem Moment, wo die Ablösung der nekrotischen diphtheritischen Schichten erfolgt, treten nun in denselben noch weitere Veränderungen ein. Je länger die diphtheritische Membran nehmlich mit dem unterliegenden Gewebe in Zusammenhang bleibt, desto bedeutender wird sie mit Pilzhaufen durchsetzt, wodurch das fibri-

nöse Netzwerk sein ursprüngliches Aussehen verliert. An einigen Stellen können sogar kaum merkliche Ueberreste vom Fibrin bleiben, was ich an den Taschen des Kehlkopfes gesehen habe, welche mit Pilzen sich ganz angefüllt hatten. Andererseits muss man auch zugeben, dass bisweilen die Ausschwitzung des Fibrins in das Gewebe ungeachtet der bösartigen Wirkung der Pilze aufhört, und dann nur die Pilze vorhanden sind, welche sich unmittelbar in dem Gewebe anhäufen und Nekrose des Bindegewebes bedingen, in ähnlicher Weise wie an der Cornea. Kommen auf diese Weise die Pilze mit dem Bindegewebe in directe Berührung, so können sie in der That tief in dasselbe eindringen. Ich hatte Gelegenheit die mit Diphtheritis behaftete Nasenschidewand, das Velum palatinum und die Choanen eines 1½jährigen Kindes zu untersuchen, welche mit einer braunen Masse angefüllt waren, die vorzugsweise aus Pilzen bestand, welche in der Submucosa angehäuft waren. Ich habe an solchen Präparaten keine Ausführungsgänge der Schleimdrüse mehr wahrnehmen können, welche an der Oberfläche mündeten und die Acini der Drüsen hatten kein Epithel mehr, dasselbe hatte sich vielmehr getrennt, seine Form verändert und war in Detritus zerfallen. An anderen Präparaten, wo die Menge der Pilze geringer war, konnte man ganz deutlich die Saftkanäle des Bindegewebes mit Pilzen angefüllt sehen, was ich namentlich in der Mucosa und Submucosa des Larynx deutlich constatiren konnte. Diese Beobachtung machte ich an einem 9jährigen Kinde, bei welchem von Prof. Linhart Tracheotomie ohne Erfolg ausgeführt wurde. Die diphtheritische Membran war stellenweise abgelöst und unter ihr fanden sich in der Mucosa und Submucosa Pilze in Form von Kugeln, an einigen Präparaten, wo das Bindegewebe parallel mit der Faserung durchschnitten war, lagen die Pilze sogar in spindelförmigen Haufen, welche sich verschmälerten und wieder erweiterten und sich mit benachbarten ähnlichen Streifen in Verbindung setzten. Sie verbreiteten sich, wie auf den ersten Blick erhellt, in Kanälen. Da nun in diesen aus Pilzmassen bestehenden Streifen auch Lymphkörperchen vorhanden waren, so kam ich auf die Vermuthung, dass die Pilze hier in Lymphgefassen angehäuft waren. Andere Präparate haben diese Voraussetzung bestätigt, indem man die für die Lymphgefässe charakteristischen varicosen Aufreibungen an diesen Pilzstreifen wahrnehmen konnte.

Bei der diphtheritischen Affection der Nasenscheidewand des vorhin erwähnten Kindes war das Pflugscharbein ganz nackt, seine Oberfläche war rauh und wie zerfressen. Auf Flächenschnitten, welche von diesem Pflugscharbein gemacht wurden, erschienen die Haversischen Kanäle stark erweitert, an ihren Wänden fanden sich unregelmässige kuglige Ausbuchtungen (s. Fig. 2 a), gefüllt mit Pilzen, theils in zerstreutem Zustande, theils in Haufen und in Kugeln, und zwischen ihnen lagen runde Zellen mit undeutlichen Contouren und grobe Körnchen (s. Fig. 2 b). Ob letztere Ueberreste vom normalen Inhalt der Haversischen Kanäle waren, war schwer zu bestimmen, weil man wegen der Anhäufung der Pilze, keine genauere Untersuchung vornehmen konnte. Die Ausbuchtungen an den Haversischen Kanälen sind in ihrer Form ganz identisch mit den bekannten cariösen Howship'schen Gruben, nur mit dem Unterschied, dass bei Caries diese Ausbuchtungen mit Granulationszellen ausgefüllt sind und in unserem Falle mit Pilzen. Die Ausbuchtungen entsprechen bekanntlich nach *Virchow* den Zellenteritorien, welche wahrscheinlich von Anfang an ihren Kalkgehalt verlieren und dann sich mit Pilzen füllen. Solche Gruben schlossen sich nicht nur den Haversischen Kanälen unmittelbar an, sondern fanden sich auch weit von ihnen entfernt vor. Da wo sie dicht lagen, hatten sie nicht einen kreisförmigen, sondern einen mehr quadratischen Querschnitt, so dass die sie von einander trennenden, dünnen, bisweilen bereits durchbrochenen Bälkchen von homogener Grundsubstanz ein Netz mit quadratischen Maschen bildeten (Fig. 2 c).

Diese Zellenteritorien waren in verschiedenem Grade mit Pilzen ausgefüllt, in einigen von ihnen fanden sich noch Knochenzellen mit erhaltenen Fortsätzen vor. Im Anfang schienen die Fortsätze zu schwinden und dann die Zellen. Es kamen auch fortsatzlose Knochenkörperchen mit scharfen Contouren vor, welche mit Pilzen gefüllt waren. Wo die Knochenkörperchen noch zu erkennen waren, lagen sie entweder in der Mitte der Territorien, oder auf ihrer Seite, auch die in der an die Gruben grenzenden Knochensubstanz gelegenen Knochenkanälchen schienen erweitert zu sein.

In der Grundsubstanz des Knorpels fanden sich auch Pilze zerstreut und haufenweise, ausserdem kamen hier eben so wie in

den diphtheritischen Membranen der Schleimhäute Buetterien vor. Die Grundsubstanz des Knorpels wurde nach und nach mit Pilzen ganz durchsetzt und nahm ein körniges Aussehen an. Die Contouren der Knorpelzellen wurden nach und nach undeutlich und am Ende verschwanden sie ganz.

Suchen wir nun aus den geschilderten Beobachtungen Schlüsse über das Wesen der diphtheritischen Veränderungen zu ziehen, so müssen wir vor Allem die Bedeutung der Pilze in's Auge fassen. Erscheinen sie zuerst und rufen sie Veränderungen der Gewebe hervor, welche zur Nekrose führen? Oder kommt auf einem uns unbekannten Wege zuerst die Nekrose zu Stande und entwickeln sich die Pilze secundär in den abgestorbenen diphtheritischen Schichten? Wir haben gesehen, dass 1) die Pilze in den diphtheritischen Membranen, wenn letztere nicht irgend wie verändert sind, constant vorkommen, dass 2) an den Rändern der veränderten Stellen Pilze in den Epithelien bereits erscheinen da, wo noch keine Membran gebildet ist, dass 3) die Pilze tief in die Gewebe eindringen, den Saftkanälchen und den Lymphgefassen folgend, ohne dass also Veränderungen der Gewebe vorausgegangen waren, welche die Structur der letzteren aufgehoben hätten. Wir kommen daher zu dem Schlusse, dass die Pilzentwicklung das Primäre darstellt, hiernach wird es dann weiter wahrscheinlich, dass in ihr die Ursache der Nekrose, der Ausgang der diphtheritischen Veränderungen überhaupt gegeben ist. Wie sehr diese Pilzbildungen, wenn sie einmal in die Gewebe eingedrungen sind, geeignet sind, energisch auf die Gewebe einzuwirken, zeigen am deutlichsten die oben geschilderten Zerstörungen am Pflugscharbein. Unsere positiven Impfexperimente beweisen endlich, dass diese Pilze, eingebracht in die lebenden Substanzen, sich in ihnen entwickeln und weiter verbreiten können, indem sie gleichzeitig die allerheftigsten Reactionen erregen. Meines Wissens hat nur Buhl¹⁾ deutlich die Pilze bei Diphtheritis gesehen, aber ihnen nicht die hohe Bedeutung beigelegt, welche ihnen nach unserer Auffassung zukommt. Er sagt S. 344—345: „Ich meine den Pilz, welcher bei Diphtherie constant vorkommt und die Epithelialschicht durchwuchert und durchsetzt. Seine Elemente sind so klein, dass Unkundige häufig genug zu dem falschen Schlusse verführt wurden, dass das untersuchte Object einen völli-

¹⁾ l. c.

gen körnigen Gewebszerfall andeute. Ob nun dieser Pilz ein eigen-thümlicher und für Diphtherie wesentlicher, oder aber der gewöhnliche im Mundschleim vorkommende *Leptothrix buccalis*, somit nur eine zufällige, auf guten Böden gefallene Beigabe ist, lasse ich, da die Frage mir gegenwärtig zu weit abliegt, dahingestellt.“

Würzburg, den 12. April 1870.

XXIX.

Addison'sche Krankheit und Sklerodermie.

Von Dr. J. M. Rossbach,
Privatdocent an der Universität Würzburg.

(Hierzu Taf. XVIII. Fig. 3—4.)

Es wurden bis jetzt etwa 300 Fälle von Addison'scher Krankheit bekannt gemacht, ohne dass man zu einer bestimmten Ansicht über das Wesen derselben gelangen konnte. Statt klarer wurden mit zunehmender Mittheilung von Fällen die Fragen immer verwickelter, die versuchten Lösungen immer unbefriedigender und gezwungener, und alle über die Natur dieser sonderbaren Krankheit aufgestellten Hypothesen passen nur für eine bestimmte Zahl von Krankengeschichten; in keiner einzigen lassen sich alle That-sachen ungezwungen vereinigen. Im Anfang, als man ruhig die Erkrankung der Nebennieren als das Primäre, die Hautfärbung als die Folge dieser primären Krankheit betrachtete, da handelte es sich nur noch darum, nachzuweisen, auf welche Weise die Störungen in der Thätigkeit der Nebennieren diesen eigenthümlichen Addison'schen Symptomencomplex hervorrufen. Jetzt aber, wo diese Annahme durch viele Beobachtungen zweifelhaft und nicht mehr gesichert dasteht, sind eine Menge weiterer Fragen aufgetaucht: Ist die Nebennierenerkrankung, ist eine Sympathicuserkrankung das Wesentliche? Oder liegt eine Alteration der Blutmasse zu Grunde?

Ist Beides, die Nebennierenaffection und die Broncefärbung, wesentlich oder unwesentlich?