

XXV.**Die locale und allgemeine Diphtherie.**

Eine pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Studie.

Von Dr. Ludwig Letzerich.

(Hierzu Taf. XVIII.)

I. Die locale Diphtherie.

Die Erforschung der local diphtheritischen Prozesse muss naturgemäß von der Genese derselben ausgehen. Ich werde deshalb mit der Entwicklung der Diphtherie beginnen, vorher aber für diejenigen Leser dieses Archivs, welche meine kürzlich veröffentlichte kleine Arbeit¹⁾ nicht kennen, oder meinen Vortrag in der pathologisch-anatomischen Section der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Wiesbaden nicht gehört haben, einiges über das pflanzliche Contagium der Krankheit mittheilen.

Der Diphtheriepilz ist in vier niederen Formen als Krankheitserreger wirksam. Die erste Form stellt Mikrosporenmassen oder besser gesagt Mikrosporenballen dar, welche aus einer hyalinen, durch Jod und Schwefelsäure sich blaufärbenden Grundsubstanz bestehen, an der kleine, punktförmige Körperchen zur Entwicklung kommen, wodurch diese Ballen eine dunkle Färbung annehmen. Wahrscheinlich geht die Grundsubstanz aus sich nebeneinander lagernden und sich miteinander verbindenden Stäbchenbakterien hervor. Die kleinen punktförmigen Körperchen besitzen, mit Immersionslinsen betrachtet, eine runde oder mehr elyptische Gestalt. Sie zeigen im isolirten Zustande eine drehende Zickzackbewegung; in und auf der Grundsubstanz befinden sie sich in Ruhe. Man bezeichnet diese Gebilde mit dem Namen Kugelbakterien. Ihr Wachsthum ist ein sehr rasches, so, dass aus den anfänglich kleinen Körperchen grosse, wachsglänzende, das Licht stark brechende Kugeln entstehen, welche ich mit dem Namen Plasmakugeln und

¹⁾ Die Entwicklung des Diphtheriepilzes. Dieses Archiv Bd. LVIII.

als zweite Form des Diphtheriepilzes bezeichnete. Die Kugeln bewegen sich, wenn sie eine gewisse Grösse erreicht haben, nicht mehr und sind fähig, von der Grundsubstanz entfernt, der sie häufig mit glänzenden, amöboide Contractionen ausführenden Fortsätzen anhaften, in einer Nährmasse — selbstverständlich in den diphtheritischen Exsudaten — sich selbstständig weiter zu entwickeln. In dem glänzenden Protoplasma der Kugeln kommen bald früher, bald später nach dem Sichtbarwerden der Zellkerne Micrococcen zur Entwicklung. Diese stellen Anfangs feinstreifige, vielfach anastomosirende, von einem centralen oder mehreren excentrischen Punkten aus radiär sich verbreitende Massen dar. Später bilden sich an denselben kleine punktförmige Körperchen, die nach und nach die früheren Plasmakugeln vollkommen ausfüllen, so dass letztere in der Mitte fast schwarz, am Rande schwarz punctirt erscheinen. Da die Micrococcen häufig ungleichmässig sich vergrössern, können die so veränderten Plasmakugeln die verschiedensten Formen annehmen. Sie stellen die dritte Form des Diphtheriepilzes dar und wurden von mir mit dem Namen Micrococcenblasen belegt. In Folge raschen Wachsthums werden die Membranen auf das Aeusserste gespannt; sie platzen endlich und entleeren dann zusammenhängende Micrococcenrasen (Colonien). Die Membranen bleiben oft, namentlich dann, wenn die Entwicklung der Rasen excentrisch, wandständig begonnen, als zarte, zusammengefaltete Hütchen an ihnen hängen. Die kleinen punktförmigen Körperchen sind Kugelbakterien, mit den oben geschilderten Eigenschaften begabt. Aus ihnen entstehen wieder Plasmakugeln u. s. w. wodurch in den Exsudaten und den Geweben des Körpers der Entwickelungs- und Vermehrungsmodus an einen engen Kreislauf gebunden erscheint. Auf geeignetem, nicht zu nassen Boden, so auch öfters auf und in den Exsudaten, namentlich denen des Kehlkopfes, entsteht aus den freien Micrococcenrasen eine vierte, echte Brandpilzform, welche eine *Tilletiaspore* erzeugt (*Tilletia diphtheritica*).

Was nun die Entwicklung der Diphtherie betrifft, so lassen sich zwei Formen derselben unterscheiden und zwar sowohl pathologisch-anatomisch als auch klinisch. Beide Formen erhalten ferner durch das pathologische Experiment eine sichere Stütze.

a) Erste Form der localen Diphtherie.

Wenn freie Micrococcen, Plasmakugeln oder Bakterien des Diphtheriepilzes mit der Schleimhaut des Rachens, namentlich derjenigen der Tonsillen entweder auf directem oder indirectem Wege in Berührung kommen, beginnen dieselben eine lebhafte Entwicklung und Vermehrung in dem eben geschilderten engen Kreislauf. Auf die Oberfläche des Epithels allein beschränkt sich die Wucherung der Pilze durchaus nicht; sie dringen in und zwischen die Epithelienschichten hinein; umwuchern ganze Zellschollen und heben sie aus ihrer Verbindung mit den noch intacten Zellpartien heraus. So erfolgt, oft ziemlich rasch, eine schichtenweise Aushebung bald grösserer, bald kleinerer Epithelschollen, wodurch endlich die Parasiten in das Malpighi'sche Schleimnetz hineingelangen und den ersten Anfang zur Bildung kleiner Exsudationen geben. Diese sind oft zahlreich über eine oder beide Mandeln zerstreut. Nach dem Zerzupfen eines kleinen Exsudattheerde in reiner Chlorcalciumlösung (1:10) findet man ausser dem wenigen in der Untersuchungsflüssigkeit sich sehr bald vollkommen aufhellenden Exsudat die eingeschlossenen, ausgegrabenen Epithelschollen als kleine längliche oder mehr in die Fläche ausgebreitete Schüppchen mit Micrococcen und Plasmakugeln besetzt. Die in Folge des Zerzupfens freigewordenen Bakterien zeigen in der Untersuchungsflüssigkeit die lebhafteste kreisende Zickzackbewegung. Die anfangs kleinen Exsudattheerde nehmen an Grösse mehr und mehr zu, wobei neue auf den noch freien Schleimhauptien auftreten. Endlich confluiiren mehrere oder auch alle Heerde und so entstehen dann entweder einzelne grosse oder mehrere kleinere Beläge. Schon sehr frühe, ehe auch nur eine Spur einer diphtheritischen Erkrankung makroskopisch wahrgenommen werden kann, bewirkt die Wucherung der Pilze auf der Oberfläche der Schleimhaut eine entzündliche Schwellung der Tonsillen oder auch anderer von den krankhaften Prozessen ergriffenen Schleimhauptien, welche Schwellung während des Eindringens der niederen Pilzgebilde in das Malpighi'sche Schleimnetz ihren höchsten Grad erreicht.

Was die Consistenz der diphtheritischen Exsudate betrifft, so lässt sich durchaus keine allgemeingültige Beschreibung darüber geben, da alle nur denkbaren Uebergänge zwischen hart, weich,

elastisch, rahmartig (schmierig) zur Beobachtung kommen. Das lässt sich indessen mit Bestimmtheit sagen, dass überall da, wo die Exsudatbildung hinter der Schnelligkeit, mit der sich die Pilze zu entwickeln pflegen, zurückbleibt, eine weich-elastische bis rahmähnliche Beschaffenheit der Exsudate constatirt werden kann. Die Eiweisskörper der Beläge werden nehmlich durch die massenhaft vorhandenen Bakterien, Micrococci und Plasmakugeln gespalten und zersetzt und gerade deshalb haftet an solchen Exsudaten ein unerträglicher Gestank. In anderen Fällen, da wo die Exsudatbildung eine massenhafte ist und an Schnelligkeit die Entwicklung der Parasiten übertrifft, beobachtet man festere, derbe Beläge. Erstere haben die Neigung sich rasch zu verbreiten, letztere entstehen und bleiben mehr circumscrip. In Uebergängen zwischen den weichen, rahmartigen und den festeren, elastischen Belägen finden sich häufig runde, eiförmige oder langgestreckte Hohlräume, welche höchst wahrscheinlich durch Gasblasen entstehen, die sich während der zersetzenden Einwirkung der niederen Pilzgebilde auf die Eiweisskörper im halbfüssigen Zustande der Exsudate entwickeln. Unter derben elastischen Belägen kommen welche zur Beobachtung, die in feinen mikroskopischen Schnitten eine unregelmässige Textur zeigen. In den Maschen finden sich Plasmakugeln und Micrococci. Diese eigenthümlichen Bildungen haben ihren Grund in dem Auftreten feiner anastomosirender Mycelien zwischen leeren zusammengefallenen Epithelzellenmembranen, um welche gleichsam ein Guss rasch gerinnender Exsudatmasse stattgefunden.

All die beschriebenen Belägeformen können rein bei Kranken auftreten, in der Regel aber beobachtet man dieselben in mannichfältiger Abwechselung in Belägen bei ein und demselben Individuum. Alle Exsudate schliessen, selbst wenn sie 1½ Cm. mächtig sind, ausgegrabene Epithelschollen und isolirte Epithelien ein neben Haufen oder einzelnen Wanderzellen. Mitunter kann man mit Leichtigkeit an den isolirt und zerstreut sich findenden Epithelzellen wahrnehmen, dass auch sie von den Micrococci und Bakterien durchsetzt und in den verschiedensten Graden zerstört sind. Auch findet man ungemein häufig Zellen, in welchen das Protoplasma nebst Kernen verschwunden sind; sie erscheinen, da nur die Umrisse deutlich erkennbar sind, als leere Hülsen.

Die Veränderungen, welche durch die niederen Pilze in den

Geweben der Schleimhäute bewirkt werden, haben viel Aehnlichkeit miteinander. Ich beschränke mich deshalb auf eine genaue Schilderung des am häufigsten vorkommenden localen Prozesses auf der Mandel-Rachenschleimhaut und der des Kehlkopfes.

Sobald Micrococci, Plasmakugeln und Bakterien durch und zwischen die Epithelien hindurchgedrungen und in dem Malpighischen Schleimnetz angekommen sind, beginnt, wie bereits bemerkt, die Exsudation. Die Pilze, welche in dem Exsudat wuchern, dringen in das Gewebe der Schleimhaut ein, mit welchem Eindringen die Bildung massenhafter kleiner Zellchen verbunden ist, die eine sehr grosse Aehnlichkeit mit den Wander- oder Lymphoidzellen haben. Das Bindegewebe, auf welches die Organismen ebenfalls zerstörend einwirken, zeigt anfangs eine granulöse Trübung, später bekommt es ein zersetztes Ansehen und erscheint mit Exsudat und Zellchen durchsetzt. Ganz dasselbe findet mit den Wänden der Lymph- und Blutgefäßchen (Capillaren) statt, die überall, wo sie mit den Pilzen in Berührung kommen, angefressen und zerstört werden. Hierbei kommt es zu capillären Hämmorrhagien und zu einer Eröffnung der Wege, welche die Organismen befähigen in den Kreislauf einzudringen. Man findet in dem Bindegewebe neben Plasmakugeln, die häufig ihre glänzenden, träge amöboide Bewegungen zeigenden, oft sehr feinen Fortsätze weit in das Gewebe hineinschieben, sich abschnüren und selbständig weiter entwickeln, grosse Micrococcenrasen und, frei, sich lebhaft bewegende Bakterien. Die an solchen Stellen vorkommenden Capillaren sieht man oft strotzend von Bakterien und kleinen Plasmakugeln erfüllt: in Wahrheit Bilder echter Pilzembolien. Man kann sie häufig bis tief in das Bindegewebe, das der Tonsillen und das in der Umgebung der Schleimdrüsenacini verfolgen. Ueberall in dem Verlaufe so erfüllter Capillaren finden Durchtritte der Pilze durch die feinen Membranen der Gefäßchen in das dieselben umgebende Bindegewebe statt, ähnlich einer Diapedesis der Blutzellen wie sie Cohnheim beobachtete. Auch in den Geweben, welche weit von den localen Heeren entfernt sind, so namentlich in den geschwellten Drüsen des Halses, entstehen in Folge dieser Wanderung neue Entwicklungs- und Vermehrungsstätten der Pilze, von wo aus die ganze Blutmasse infizirt werden kann. Die Widerstandsfähigkeit des Körpers wird anfangs mit den ersten Attaquen, die von den localen Heeren aus-

gehen, mitunter rasch fertig, findet aber ein wiederholter Uebergang enorner Pilzmassen in das Blut statt, wobei die wichtigsten inneren Organe auf das Intensivste erkranken, tritt fast jedesmal der Tod durch Collapsus ein. Daraus erhellt die Wichtigkeit einer energischen localen Behandlung, wie ich sie, mit dem besten Erfolg gekrönt, ausgeübt, von selbst. Dies beißufig. Die Veränderungen, welche in dem Gewebe der Tonsillen vorkommen, unterscheiden sich von denen in dem Bindegewebe in folgender Weise. Die Tonsillen bestehen aus Bindegewebssepta oder Alveolen, in welchen Zellen eingebettet liegen. Da nun in Folge entzündlicher Reizung, durch das Ein-dringen der niederen Organismen bedingt, eine massenhafte Neubildung der zelligen Elemente auftritt, befinden sich diese Organe in dem Zustande einer mehr oder weniger hochgradigen Schwellung. Die Pilze, welche vorzugsweise von aussen nach innen, oft massenhaft in das Gewebe der Tonsillen einwandern, oder an denjenigen tiefer gelegenen Stellen, wo durch Pilzembolien ein Uebergang derselben durch die Gefässwandungen in die Alveolen stattgefunden, vermehren sie sich mit riesiger Schnelligkeit und zerstören grössere oder kleinere Massen dieser Zellen. In feinen Schnitten durch solche Tonsillen sieht man daher häufig, dass nur das im Zerfall begriffene alveolare Gerüste übrig geblieben, die Zellen vollständig zerstört und verschwunden sind und dass man an Stelle derselben nur Plasmakugeln und Micrococcencolonien der verschiedensten Grösse antrifft. Wo in tieferen Partien der Tonsillen eine Auswanderung der Pilze durch die Gefässwandungen hindurch erfolgt ist, kommt es gar nicht selten vor, dass in Folge einer bedeutenden Wucherung derselben an diesen Stellen ganze Stücke, ja fast die ganzen Tonsillen brandig abgestossen werden. Dass hierbei Blutungen kommen, versteht sich von selbst, Blutungen, die, wenn auch die allgemeinen Erscheinungen weniger gefährlich gewesen, das Leben direct bedrohen können.

In dem Kehlkopf findet, wenn der selbst unbedeutende locale Prozess auf den Tonsillen keine bedenklichen Erscheinungen zur Folge hatte, ein viel rascherer Uebergang der Pilze in das Blut statt. Es erklärt sich dies aus der fehlenden Schichtung der Epithelien und namentlich der viel grösseren Zartheit derselben sowie der des Gewebes der Kehlkopfschleimhaut überhaupt. Hier wuchern die niederen Organismen und vermehren sich rasch und

zerstören sowohl die Epithelien als auch die oberen Bindegewebschichten, Fig. 1 a. Man sieht sehr oft fast nichts als sich bewegende Bakterien, Micrococcenrasen und Plasmakugeln, ähnlich einer zähen, hier und da festeren, erstarrenden Emulsion. Man sieht in feinen Schnitten ferner, dass die Parasiten die tieferen Bindegewebsschichten durchsetzen, Fig. 1 b, ganze Schleimdrüsencini ausfüllen, Fig. 1 c, sowie von den Pilzen dicht erfüllte Capillaren, Fig. 1 c, und bemerkt einen Uebergang derselben in die Zellen des Knorpels, Fig. 1 d. In zwei Fällen habe ich die Blosslegung der Cartilag. thyreoid. mit theilweiser Zersetzung derselben beobachtet. Es war erst eine Trübung mit nachfolgendem molekulären Zerfall der Knorpelintercellularsubstanz zu constatiren.

Experimentelles. Schon im Jahre 1869 machte ich Versuche an Kaninchen mit dem Diphtheriepilz, d. h. mit durch die Cultur vermehrten Micrococcen und Plasmakugeln. Letztere hielt ich lange Zeit hindurch für unreife Sporen und zwar deshalb, weil ich oft genug gesehen, dass aus glänzenden Plasmakugeln in flüssigem Nährmaterial kräftige Hyphen herauswuchsen, ja es hatte sich dieses Schauspiel unter meinen Augen in zerzupften diphtheritischen Exsudaten häufig abgespielt. Erst später, als ich die Luft- und Flüssigkeitshyphenformen genauer kennen lernte und fand, dass diese auf diphtheritische Prozesse keinen Einfluss ausüben, musste ich die Wichtigkeit, die ich damals jenen Bildungen beilegte, aufgeben. Später cultivirte ich Plasmakugeln und Micrococcen in einer Nährmasse, welche aus Kalbfleischleim und etwas Zucker bestand¹⁾. In den vier letzten Jahren benutzte ich zu Versuchen die aus dem Harn an allgemeiner Diphtherie heftig erkrankten Kinder abfiltrirten Micrococcen. Auf einen erwärmt Glastrichter brachte ich nehmlich ein Filter und goss nach und nach in kleinen Portionen den ebenfalls erwärmten, eiweissfreien, pilzhaltigen Harn darauf. Der grösste Theil der oft in ungeheuren Massen in dem sonst klaren, wenigen Harn suspendirten Pilze, welche vorzugsweise aus Micrococcenrasen (Colonien) bestehen und sehr häufig Abdrücke der Harnkanälchen darstellen, blieben auf dem Filtrum zurück. Nachdem die Pilze mit frisch gekochtem Wasser in erwärmtem Zu-stande wiederholt ausgewaschen, wurde das Filter noch etwas ge-

¹⁾ Die Entwicklung des Diphtheriepilzes. Dieses Archiv Bd. LVIII.

trocknet und dann zu Versuchen verwendet. Die Versuche mit allen Culturen und den aus dem Harn abfiltrirten Parasiten waren stets mit sicheren Erfolgen begleitet und führten wie die Versuche mit frischem diphtheritischen Exsudat zu gleichen Zielen. Bei all meinen Versuchen ging ich von dem Gesichtspunkte aus, die Infection möglichst genau der Natur nachzuahmen, ohne eine Läsion der Gewebe zu bewirken. Aus diesem Grunde konnte ich mich erst in der neuesten Zeit dazu verstehen, mit den niederen Organismen und frischen diphtheritischen Exsudaten Impfungen anzustellen, die stets in die Rückenhaut der Thiere vorgenommen wurden. Sie hatten gleiche Resultate mit denen, welche Oertel¹⁾ so vorzüglich beschrieben und verweise ich deshalb auf dessen gediegene, wissenschaftlich sehr werthvolle Arbeit.

Der experimentelle Nachweis der beschriebenen ersten Form der localen Diphtherie gelingt am besten auf der Scheidenschleimhaut weiblicher Kaninchen. Zu diesen Versuchen benutzte ich sechs nicht völlig ausgewachsene, zwei weisse, ein weiss und grau geflecktes, ein graues und zwei braun und weiss gefleckte, sehr muntere Thiere, die je zwei einen besonderen Kasten in besonderen Räumen zum Aufenthalt erhielten. Im Kasten A befanden sich die mit diphtheritischem Exsudat inficirten beiden Thiere, d. h. diejenigen, bei welchen frische Exsudattheile in die Scheide eingebracht worden. Der Kasten B beherbergte die beiden Kaninchen, bei welchen die Infection mit cultivirten Pilzen, der Kasten C diejenigen beiden, bei welchen diese Infection mittelst den vom Harn eines hochgradig allgemein erkrankten Kindes abfiltrirten Micrococcen und Plasmakugeln bewirkt worden war. In den letzten beiden Fällen schnitt ich die mit den Organismen 1 bis $1\frac{1}{2}$ Mm. hoch bedeckten Filter in kleine längliche Stückchen und führte dieselben so in die Scheide ein, dass die von den Pilzen bedeckte Filtrirpapierseite mit der Schleimhaut in innige Berührung kam. Nach 10 bis 24 Stunden wurden die sonst munteren Thiere leidend. Die Vulven schwollen an, sie waren heiss und erschienen stark geröthet. Die Fresslust nahm immer mehr ab, die Körpertemperatur dagegen zu und die Thiere sassen alle ruhig und traurig in den Ecken der Kasten. Es starb

¹⁾ Oertel, Experimentelle Untersuchungen über Diphtherie. Deutsches Archiv für klinische Medicin, ausgegeben am 26. Mai 1871.

eins aus dem Kasten A, zwei aus dem Kasten C, 26, 46 und 59 Stunden nach der Infection. Die drei anderen Thiere wurden auf fast gleicher Höhe der allgemeinen Erkrankung getötet, worunter ein Thier aus dem Kasten B sich befand, welches am Verenden war.

Nach der sofort vorgenommenen Section wurden die Scheiden mit den äusseren und inneren Geschlechtsorganen sorgfältig und vorsichtig aus den Cadavern herauspräparirt, auf reinen Glasplättchen ausgebreitet und mit einer feinen Scheere aufgeschnitten. Ueberall fanden sich diphtheritische Beläge auf der Schleimhaut der Scheiden von Nadelkopfgrösse bis zur Grösse zweier Erbsen. Die umgebende Schleimhaut zeigte hochgradige Hyperämie. Kleine lose Reste der zur Infection verwendeten Exsudattheile fanden sich vor; von den Filtrerpapierstückchen und den Kalbfleischleimmassen, auf welchen die Culturen ausgeübt worden, waren keine Spuren mehr in den Scheiden zu entdecken. Jedenfalls hatte das ziemlich reichliche trübe Secret der Scheiden die Theilchen ausgespült. Auf den unteren Schleimhautpartien waren die diphtheritischen Exsudate am mächtigsten, nach oben gegen den Muttermund hin wurden sie kleiner. Die mikroskopische Untersuchung, welche an frischen und 24 Stunden in $\frac{1}{25}$ procentiger Chromsäurelösung und in gewöhnlichem Spiritus erhärteten Stückchen vorgenommen wurde, ergab alle nur möglichen Entwickelungsstadien des oben geschilderten diphtheritischen Prozesses. Ich fand die verschiedensten Grade des Eindringens der Pilze in die Epithelien und der Zerstörung derselben vor, die ganz nach demselben Modus beobachtet werden konnte, wie ich dies oben bei den Tonsillen der Kinder angegeben habe. Ein gutes Bild für diese Vorgänge giebt das Schema Fig. 6; a soll das schematisirte Epithelstratum, b das Schleimnetz und c das Bindegewebe der Schleimhaut vorstellen. Bei c¹ und c² hat das Eindringen und Umwuchern der Epithelien durch die niederen Organismen begonnen. Die punctirten Bogenlinien stellen das Vordringen der Pilze in den Epithelien vor. Die primären Angriffspunkte der Parasiten liegen so nahe bei einander, dass sehr bald, gerade als das Malpighi'sche Schleimnetz erreicht worden, beide Pilzheerde confluiren. C³ soll einen isolirt gebliebenen Heerd darstellen. Der Pfeil giebt die Richtung der Wanderung der Pilze an. — Die grösseren Beläge waren mikroskopisch etwas verschieden von denjenigen der menschlichen Tonsillen, welche Verschiedenheit darin bestand,

dass die grösste Masse derselben eine colossale Anhäufung kleiner Zellchen darstellte, welche mit wenig Exsudat fest verkittet erschienen. Wenn auch solche Zellchen in den diphtheritischen Exsudaten des Menschen oft genug vorkommen; in dem einen Exsudat mehr, in dem anderen weniger, so habe ich sie doch in solcher Menge und so vorwiegend wie in den Scheiden der Thiere noch nicht gesehen. Nur in zwei Fällen von Diphtherie der Vulva habe ich ähnliche Mengen beim Kinde beobachtet. Die Zellchen entstehen, wie oben bereits bemerkt, in Folge einer Reizung, welche die die Epithelien durchsetzenden Pilze, sobald sie in das Malpighi'sche Schleimnetz und in das Bindegewebe einwandern, bewirken und sind vorzugsweise Wanderzellen. Die diphtheritische Exsudation, welche mit dem Auftreten mehr oder weniger zahlreicher Wanderzellen verbunden ist, ist gewiss als ein Bestreben des Organismus aufzufassen, die den Körper fremden und Unheil bringenden Pilzgebilde auszustossen. Und dass dies mitunter dem Exsudationsprozesse gelingt, da wo die Exsudatabildung über die Vermehrung der niederen Organismen die Oberhand gewinnt ist eine bekannte Thatsache.

In den tieferen Schichten der Scheidenschleimhaut fand ich einzelne Bakterien, verschieden grosse Micrococcocolonien und Plasmakugeln zwischen den Bindegewebssügen und in den Schleimdrüsen. Die venösen Sinus mit den austretenden venösen Capillaren waren dicht mit Micrococci und kleinen Plasmakugeln erfüllt; in Durchschnitten erschien hier und da das Lumen derselben mit dunklen Pilzballen ausgefüllt. Bei allen Thieren war es möglich die niederen Organismen über Uterus und Tuben hinauf zu verfolgen. Ich fand sie in vier Fällen, bei zwei Thieren aus dem Kasten C und bei je einem Thier aus dem Kasten B und A in den Eierstöcken. In drei Fällen (2 Kasten C, 1 Kasten A) war die Ansammlung und Vermehrung der Pilze in dem Bindegewebe der Scheide, den Schleimdrüsen und Follikeln der Schleimhaut so enorm, dass nach der Anfertigung feiner Schnitte im frischen Zustande eine intensive Trübung in der sehr reinen Untersuchungsflüssigkeit entstand, die durch frei gewordene Plasmakugeln und eine erstaunliche Menge lebhaft sich bewegender Bakterien hervorgebracht worden war, so dass die Contouren der Schnitte und ihre Textur undeutlich und verschwommen erschienen.

Nach einem früheren Versuch, den ich im Jahre 1869 anstellte ¹⁾), in einer Zeit, wo ich auf die Mycelien zu hohes Gewicht legte und mit zu schwachen Vergrösserungen arbeitete, beobachtete ich das Auftreten einer hyalinen Exsudatmasse in dem Lumen tief gelegener Schleimdrüsen der Scheidenschleimhaut, in welcher Plasmakugeln der verschiedensten Grösse — fälschlich als unreife, wachsglänzende Sporen bezeichnet — eingebettet lagen.

b) Zweite Form der localen Diphtherie.

Während bei der ersten Form die allgemeinen Krankheitsscheinungen und pathologisch-anatomische Veränderungen innerer Organe mehr oder weniger lange Zeit nach der Entwicklung des localen Prozesses auftreten, ist dies bei der zweiten Form umgekehrt. Bei Epidemien kommen sehr häufig Fälle zur Beobachtung wo 24 bis 48 Stunden vor dem Auftreten localer Exsudate ein heftiges Allgemeinleiden den localen Prozess einleitet. Ja es giebt sogar Epidemien, in welchen haupsächlich diese Form aufzutreten pflegt. Eine klinische Schilderung des Krankheitsbildes zu geben würde mich hier zu weit von meinem Ziele entfernen; ich habe dies eingehend an verschiedenen anderen Orten gethan. Das muss ich jedoch bemerken, dass während des Bestehens des allgemeinen Leidens die Tonsillen geschwellt, dunkelroth gefärbt, bei Berührung und beim Schlingen schmerhaft sind und dass ihre Oberfläche mit einer zähen, schmierigen, übelriechenden Schleimmasse überzogen ist. Untersucht man diesen Schleim mikroskopisch, so findet man in ihm wahrhaft enorme Massen sich bewegender Bakterien, kleine und grosse Micrococcerasen (Colonien) und, namentlich kleinere Plasmakugeln. Hat der oben geschilderte Zustand 12, 24 bis 48 Stunden angedauert, so beobachtet man vielleicht 5 bis 8 Stunden nachdem das Kind zum letzten Male untersucht worden, z. B. über Nacht am anderen Morgen, grosse umfangreiche Exsudationen. Die Exsudate unterscheiden sich schon makroskopisch von denjenigen der ersten Form dadurch, dass sie nicht so mächtige circumscripte Auflagerungen darstellen, sondern dünner, mit der Schleimhaut innig verfilzt, daher schwerer zu entfernen sind, und stets diffus über die Tonsillen, das Velum palatinum, die Uvula und über die

¹⁾) Zur Kenntniss der Diphtheritis. Dieses Archiv Bd. XLVII.

Rachenwandungen sich zu verbreiten streben. Bei der Untersuchung des Exsudates findet man nicht die charakteristisch umwucherten Epithelschollen von den oberen bis zu den tiefsten Schichten des Epithelstratums wie bei der ersten Form, dagegen aber grosse Platten mehrschichtiger Epithelien, welche die Micrococci und Plasmakugeln emporgehoben und durchbrochen haben, ähnlich wie die Blattpilze, z. B. Phragmidium Rosarum auf den Blättern der Rose, die Oberhaut durchbrechen. Man findet ferner kleine Wanderzellen und zwar hier in grösserer Menge wie bei der ersten Form und sehr häufig in Zerstörung begriffen, zernagte Bindegewebsfasern. Capilläre Hämorrhagien kommen bei der zweiten Form sehr viel häufiger als bei der ersten vor, in Folge dessen nicht selten ein grosser Theil oder die ganze Belägemasse eine schmutzig gelbe bis schmutzig braune sphacelöse Beschaffenheit zeigt.

Nach Sectionen von Leichen kleiner Kinder — kleine Kinder sterben mitunter sehr fröhlich, ehe ausgebreitete oder vollständige Durchbrüche der Organismen stattgefunden — zeigen mikroskopische Durchschnitte durch die Tonsillen und die angrenzenden Schleimhauptpartien folgende Veränderungen. Das Malpighi'sche Schleimnetz ist dicht erfüllt, resp. durchsetzt von Bakterien und Plasmakugeln. Man findet dasselbe hier und da vollkommen von den Pilzen zerstört und in eine dichte Emulsion, deren Kugelchen aus Plasmakugeln der verschiedensten Grösse bestehen, umgewandelt. Die Ausführungsgänge und Acini der Schleimdrüsen, sowie die Schleimfollikel sind dicht mit allen Formen der niederen Organismen angefüllt, ebenso wie die Bindegewebemaschen, Capillaren, Lymphgefässe und die Nervenfasern. Da die niederen Pilzgebilde das Licht ziemlich stark brechen, erscheinen sie in dem Bindegewebe als dichte, fast schwarze Nester und die Capillaren, Lymphgefässe und Nervenfasern in langen Strecken als erweiterte, mit dunklen Massen erfüllte Schläuche. Da wo die Epithelien über das zerstörte Schleimnetz, welches in pilzhaltiges Exsudat umgewandelt ist, hängend sich hinziehen, erscheinen dieselben unterminirt und die inneren Schichten des Epithelstratums in den verschiedensten Graden zerstört, ja man findet Stellen, wo nur noch einige wenige Lagen verhornter Epithelien das Exsudat mit den ungemein wuchernen Parasiten von der Oberfläche der Schleimhaut trennen. Werden die Epithelien und die Organismen mit dem wenigen Exsudat von

solchen Stellen weggepinselt, was oft sehr schwierig ist, so flottiren feine, angenagte Bindegewebsfasern des Schleimnetzes und der oberen Bindegewebsschicht der Schleimhant in der Untersuchungsflüssigkeit. In den tieferen Schichten des Bindegewebes und in dem Gewebe der Tonsillen findet man dieselben pathologisch-anatomischen Veränderungen, wie ich sie bei der ersten Form genau angegeben habe, vor.

Das Schema Fig. 7 giebt ein anschauliches Bild der Entwicklung der zweiten Form des localen Prozesses. a stellt das Epithelstratum, b das Schleimnetz und c das Bindegewebe der Schleimhaut dar. Bei e sind (schraffirt) Pilzmassen auf der Oberfläche der Schleimhaut angedeutet, die in einem seitlich auf die vordere Mandelfläche mündenden Ausführungsgang einer Schleimdrüse f eingedrungen sind. Sie wandern durch den Ausführungsgang in die Acini der Drüsen hinein, gelangen aber schon da, wo der Gang das Malpighi'sche Schleimnetz durchzieht, von dort in das Gewebe dieses Netzes, vermehren sich und wuchern in demselben auf eine erstaunliche Weise. Von den Acini der Schleimdrüsen wandern die Pilze in das Bindegewebe der Schleimhaut, bei g angedeutet. An den verschiedensten Stellen des Malpighi'schen Schleimnetzes beginnt die Zerstörung der Epithelien von innen nach aussen. C¹ stellt einen solchen Angriffspunkt dar. Die punctirten Bogenlinien sollen die allmähliche Zerstörung der Epithelien, und den endlichen Durchbruch der Organismen mit wenig Exsudat auf die freie Fläche der Schleimhaut andeuten.

Die erste Form der localen Diphtherie ist ein echter exsudativ-ulceröser, die zweite dagegen Anfangs ein infiltrirter, später ulcerös-exsudativer Prozess. Hierzu muss ich bemerken, dass zahlreiche Uebergänge der einen Form in die andere vorkommen und Complicationen beider Formen bei ein und demselben Individuum gar nicht selten beobachtet werden. Die erste Form ist die häufigste; die zweite etwas seltener, sie fehlt aber nie in schweren Fällen und in bösartigen Epidemien und wurde von Einigen als typhöse Diphtheritis bezeichnet.

Experimentelles. Zu Versuchen über die Entwicklung der zweiten Form der Diphtherie eignet sich die Schleimhaut des Maules und der Mandel-Rachengegend junger, beinahe ausgewachsener Kaninchen sehr gut. Die Infection wird zu Stande gebracht durch

zerdrückte Exsudatstückchen, welche auf schwedisches Filtrirpapier ausgebreitet und an die Schleimhaut der Lippen, Wangen und gegen die Mandeln hin angedrückt werden und dort kurze Zeit haften bleiben. Am besten eignen sich zu derartigen Versuchen die aus dem Harn kranker Kinder abfiltrirten und sorgfältig mit warmem Wasser ausgewaschenen Micrococcen und Plasmakugeln, wie ich dies bereits bei den Versuchen der ersten Form angegeben habe. Man arbeitet dann mit vollkommen reinen Pilzmassen, was bei den Exsudaten nicht der Fall ist.

Vier Kaninchen, zwei weisse und zwei graue, gesunde, muntere Thiere wurden dadurch inficirt, dass ich kleine etwas getrocknete Filtrirpapierstückchen mit einer dichten Lage reiner Micrococcen-colonien und Plasmakugeln auf einer Seite überzogen, an die Lippen-, Wangen und gegen die Schleimhaut der Tonsillen linkerseits sanft andrückte. Die Papierstückchen haften ziemlich fest und zwar durch Capillarattraction an der feuchten Schleimhaut, an der ich dieselben $\frac{1}{2}$ Stunde lang ohne während dieser Zeit den Thieren etwas zu Fressen zu geben, kleben liess. Die Pilze lösen sich rasch von dem Filtrirpapier ab. Die Papierstückchen aber wurden sobald sie von dem Seeret der Mundhöhle erreicht worden, wobei sie sich von der Schleimhaut ablösen von dem Thier durch die Mundöffnung entfernt. Ich wiederholte die Manipulation des Andrängens der pilzhaltigen Filtrirpapierstückchen an die Schleimhaut in 24 Stunden vier Mal und fütterte die Thiere mit Semmel und Milch. Die Kaninchen wurden je zwei in neuen Kasten untergebracht und mehrmals täglich beobachtet. Am Anfang des dritten Tages nach der Infection konnte bei den beiden weissen Kaninchen im Kasten A erhöhte Temperatur und Abnahme der Fresslust sowohl gegen Grünfutter, als auch Brod und Semmel constatirt werden. Milch und Wasser dagegen nahmen die Thiere gern. Dasselbe fand gegen das Ende des dritten Tages bei den grauen Kaninchen im Kasten B statt. Die beiden weissen Kaninchen fand ich am Morgen des vierten Tages tot in dem Kasten A. Von den grauen starb eins am fünften Tage und da das vierte gar nicht mehr fressen wollte und hochgradig allgemein erkrankt war, tödtete ich dasselbe am Mittag ebenfalls des fünften Tages.

Die genaue Besichtigung der Mund- und Rachenhöhle aller vier Thiere bei der Section ergab Folgendes: Bei einem weissen

Kaninchen fand ich auf dem Boden der Mundhöhle linkerseits, etwa in der Hälfte zwischen den Schneidezähnen und dem unteren Winkel des Unterkiefers, da wo die Schleimhaut sich zur seitlichen Zungengegend umschlägt, zwei flache diphtheritische Exsudate von dem Durchmesser einer kleinen Linse. Bei einem grauen Kaninchen war ein eben solches Exsudat in der Mitte der Wangenschleimhaut linkerseits zu sehen. An keinem der beiden anderen Thiere konnte ich auch nur eine Spur irgend eines Exsudates wahrnehmen. Das, was indessen bei allen Thieren sofort in die Augen fiel, war eine auffallend trübe, milchweisse Farbe der Schleimhaut der Lippen, Wangen und des Rachens links. Diese Färbung verschwand nicht beim Abwischen der Schleimhaut und konnte auf Durchschnitten mit der Lupe bis in die oberen Bindegewebsschichten verfolgt werden. Auf der Oberfläche und in Durchschnitten erschienen die Schnittflächen der Tonsillen ebenfalls intensiv milchweiss getrübt. Die Oberflächen der Schleimhauptpartien links waren nicht so glatt wie die auf der rechten Seite.

Die mikroskopische Untersuchung der gesammten Schleimhauptpartien der linken Mund- und Rachenseite bot ein ganz gleiches Bild dar. Ueberall fand ich die Pilze in Masse auf der Oberfläche, wo die Epithelien theilweise von denselben angefressen waren ohne jedoch durch die Schichten derselben hindurch gedrungen zu sein. Sämmtliche Ausführungsgänge der von meinen Schnitten getroffenen Schleimdrüsen waren dicht mit den, bei auffallendem Lichte weiss, bei durchfallendem Licht dunkel erscheinenden niederen Organismen erfüllt, einer fest gestopften Wurst nicht unähnlich. Von dort konnten sie leicht in die Acini der Drüsen verfolgt werden und fanden sich in Masse in dem die Drüsen umgebenden Bindegewebe. Die Zellen der Drüsenausführungsgänge waren da, wo ihre Configuration überhaupt noch zu sehen, mit Bakterien erfüllt. Das Malpighi'sche Schleimnetz erschien in Folge der grossartigen Wucherung der Pilze in demselben fast schwarz und an vielen Stellen fand sich keine Spur von Zellen mehr, sondern dafür in die jungen Epithelschichten hineinragende Hohlräume, welche mit Micrococci, Bakterien und Plasmakugeln mit wenig Exsudat untermischt ausgestopft waren. In Schnitten von der Wangenschleimhaut oder besser durch die Lippen sah ich zwischen den Muskelfasern theils einzelne Plasmakugeln, theils Micrococci, welche zu einer später

zu schildernden eigenthümlichen Veränderung derselben Veranlassung gab. Sehr interessant erschienen Schnitte durch die Tonsillen. Fig. 8 ist ein Längsschnitt durch die vordere, obere Partie einer Kaninchentonsille, der Natur getreu zum Theil ausgezeichnet. Auf der Oberfläche des Epithelstratums a bei d sind Epithelmassen von Micrococcen und Plasmakugeln zerklüftet. — Die weiten Ausführungsgänge der in grosser Zahl und Ausdehnung die Tonsillen direct umgebenden Schleimdrüsen sind durch den Schnitt nicht getroffen. Ich verweise, was diese Verhältnisse betrifft, auf die gute Abbildung in meiner Monographie der Diphtherie, Taf. II. Fig. 11. — Zwischen den stark verhornten Epithelzellen und zwar durch sämmtliche Schichten derselben zerstreut findet man von den Ausführungsgängen der Schleimdrüsen resp. dem Schleimnetz aus eingewandert einzelne Bakterien und Plasmakugeln. Das Malpighi'sche Schleimnetz b, bei g ist von den Parasiten dicht erfüllt. Die dünne Schicht zarten Bindegewebes, welches das Malpighi'sche Schleimnetz b mit der Tonsille C verbindet, ist an zwei Stellen verschwunden, ff, und das Epithel von den wuchernden Pilzen und etwas Exsudat emporgehoben. Auch das Schleimnetz mit den jüngsten Epithelschichten sind zerstört, wodurch hier einerseits eine Verdünnung des Epithelstratums, e, und andererseits die Bildung zweier mit den niederen Organismen und wenig Exsudat erfüllte Hohlräume ff bewirkt wurde. Das Gewebe der Tonsillen erscheint so vollständig von den niederen Pilzgebilden durchsetzt, dass absolut keine Structur mehr zu erkennen ist, c bei h. Die Capillaren, die in den tieferen Schichten des Bindegewebes verlaufen, namentlich diejenigen, welche die Schleimdrüsen umspannen, zeigen oft weitgehende Pilzeinwanderungen, Embolien, und in ihrer Umgebung capilläre Hämorrhagien. Die Zellen der Schleimdrüsenacini findet man theils mit Bakterien und Plasmakugeln dicht angefüllt, theils erscheinen dieselben leer. Im letzten Falle fehlen ihnen diejenigen Theile der Membranen, welche die Zellen nach dem Lumen der Acini abschliessen, so dass nur die mit einander verkitteten Wände, starr und leer zu sehen sind. Den beweglichen Bakterien muss es ein Leichtes sein, von den Zellen der Schleimdrüsen aus die Membrana propria zu durchbrechen, um ins Bindegewebe u. s. w. zu gelangen und dort sich weiter zu entwickeln.

Was ist nun der Grund weshalb in dem einen Falle die erste und in einem anderen die zweite Form der localen Diphtherie

auftritt? Eine vollkommen genügende Antwort auf diese Frage zu geben, ist, wie in vielen anderen Dingen unserer Wissenschaft einstweilen noch schwer. Soviel jedoch steht fest, dass die zweite, anfangs infiltrirte Form vorzugsweise häufig in bösartigen Epidemien zur Beobachtung kommt. Vielleicht weil hier eine grosse Menge des Contagiums auf einmal mit der Schleimhaut des Rachens in Berührung kommt. Oder sollte erst eine gesteigerte krankhafte Secretion der Schleimdrüsen — und Follikel, wie wir sie bei jedem einigermaassen intensiven Katarrh beobachten, für die erste Zeit der riesigen Entwicklung jener niederen Organismen hinreichend Nahrung gewähren und sie befähigen, auf dem hergerichteten bequemen Weg durch die Ausführungsgänge der genannten Gebilde einzuwandern. Dafür spricht wenigstens die Thatsache, dass gerade zu denjenigen Zeiten, in welchen Katarre und Anginen auftreten, auch grössere Epidemien der Diphtherie beobachtet werden. Die Pilze gelangen ja in solchen Fällen auf einen feuchten schleimhaltigen gelockerten Boden, wodurch die Bedingungen zur Vermehrung und der mit dieser Vermehrung gleichen Schritt-haltenden Einwanderung äusserst günstig sind. Die erste Form kommt häufiger und zu jeder Jahreszeit vor, wenn nur das Contagium auf irgend eine Weise mit der selbst normalsten Rachenschleimhaut in Berührung kommt, überdies bei Menschen jeden Alters und jeden Geschlechts. Die pathologischen Experimente zeigen, dass die erste Form der localen Diphtherie sehr leicht auf Schleimhäuten mit zartem Epithel auftritt (Scheide) und dass die zweite Form dagegen da beobachtet wird, wo die Härte (Verhornung) des Epithels ein rasches Eindringen der Pilze nicht gestattet. Es werden zwar selbst die stark verhornten Epithelien allmählich zerstört (Fig. 8 d), der Effect der Zerstörung ist aber für die Zeit von der localen Infection bis zur allgemeinen Diphtherie fast kaum nennenswerth. Ausdrücklich will ich bemerken, dass aus den Versuchsergebnissen sich keine Consequenzen für den Menschen ableiten lassen bezüglich der Frage nach der Ursache, weshalb in dem einen Falle die erste, in einem anderen Falle die zweite Form der localen Diphtherie beobachtet wird, weil hier mechanische Vortheile oder Nachtheile für die niederen Organismen in Betracht kommen, die beim Menschen bei weitem nicht in dem Grade, selbst in den verschiedensten Lebensaltern nicht vorkommen.

II. Die allgemeine Diphtherie.

Die beiden Formen der localen Diphtherie geben in ganz gleicher Weise zur Entwicklung der allgemeinen Diphtherie Veranlassung. Ein Unterschied besteht nur in der Zeit des Auftretens der allgemeinen Erscheinungen. Bei der zweiten Form der localen Affection scheint die allgemeine Diphtherie dem localen Prozess vorauszugehen. Ich sage scheinbar, weil die ungeheuren Wucherungen der Pilze in den Schleimdrüsen, dem Malpighischen Schleimnetz, dem Bindegewebe und dem Gewebe der Tonsillen der allgemeinen Diphtherie vorausgeht, ohne dass es möglich ist durch einfache Inspection des Rachens das Vorhandensein derselben sicher zu erkennen. Hier gibt nur das Mikroskop durch die Untersuchung der die Mandeln überziehenden stinkenden, schmierigen Schleimmasse sichern Aufschluss. Nach der Entfernung derselben gelingt es in sehr vielen, vielleicht in allen Fällen, die milchweisse Trübung des Schleimnetzes bei genauer Betrachtung durch das Epithel durchschimmern zu sehen.

Da die allgemeinen Erscheinungen nach beiden Formen der localen Diphtherie in vollkommen gleicher Weise aufzutreten pflegen, hat die nachfolgende Schilderung für diese beiden Formen gleiche Bedeutung.

Ich habe die Schilderung der localen Prozesse verlassen, als eine Einwanderung der Pilze in die Blut- und Lymphgefässe stattgefunden und als die Verbreitung derselben in dem Gewebe der Schleimhaut und dem der Tonsillen auf eine erstaunliche Weise zur Beobachtung gekommen war. Die niederen Organismen hatten sich dem zur Folge einen Weg in die Blut- und Lymphbahn gebrochen. Die Bemerkung habe ich hier einzuschalten, dass sobald dies geschehen, die Lymphdrüsen unter den Unterkiefern und der seitlichen Halsgegenden oft bedeutend anschwellen. Gelingt es nicht die Entwicklung der Pilze in den local affirirten Geweben und namentlich in den Exsudaten einzuschränken, so erfolgt der bezeichnete Uebergang in die Blut- und Lymphgefässe fortwährend und wiederholt und bewirkt in kurzer Zeit den letalen Ausgang. Ich habe bis jetzt sieben Sectionen bei Kindern in dem Alter von 14 Tagen bis 8 Jahren, fünf bis elf Stunden nach dem Tode zu machen Gelegenheit gehabt. Drei derselben boten im Leben die

Erscheinungen der secundären Kehlkopfdiphtherie dar, wovon zwei an Laryngostenose zu Grunde gegangen waren, das eine Kind aber bei nur leichter Kehlkopferkrankung an allgemeiner Diphtherie starb. Bei den vier anderen Kindern bestand eine Tonsillen-Rachendiphtherie, welche den Tod ebenfalls durch allgemeine Diphtherie zur Folge hatte.

Nach den Sectionen sämmtlicher Kinder, selbst der beiden Knäbchen von $3\frac{1}{2}$ und 2 Jahren, welche an Laryngostenose zu Grunde gingen, fanden sich die pathologischen Veränderungen der allgemeinen Diphtherie in ganz gleicher Weise vor. Aus diesem Grunde halte ich es für vollkommen genügend, wenn ich von allen Leichen die Organe in einer Darstellung vorführe.

Das was nach der Eröffnung der Leibeshöhle sofort in die Augen fiel, war die ungemein mit Blut übersäute, dunkelbraunrothe, etwas vergrösserte Leber. Beim Einschneiden in das Organ trat aus der Schnittfläche dunkles, schmutzig rothes Blut aus. Wurde dasselbe mit einem Scalpell von der Schnittfläche abgestrichen, so erschien das Leberparenchym hell, bräunlich-gelb gefärbt und zeigte, schräg gegen das Licht gehalten, einen in der einen Leiche mehr, in der anderen weniger stark ausgeprägten, jedoch niemals fehlenden Wachsglanz. Die Dünndarmschlingen erschienen leer aber durch Gase aufgetrieben. Die Darmwandungen zeigten eine blasse Farbe. Magen zusammengefallen, bot nichts Abnormes dar. Milz in drei Fällen vergrössert, in vier Fällen kaum vergrössert. Kapsel mehr oder weniger gespannt. Die Farbe des Organs immer dunkel-bis braunroth. Die Nieren erschienen in fünf Fällen bedeutend, in den beiden anderen Fällen, wo der Tod durch Laryngostenose eingetreten, mässig vergrössert. Bei Durchschnitten durch die Organe floss reichlich dunkles Blut auf die Schnittfläche, hauptsächlich aus der Corticalis. Beim Abstreifen des Blutes war eine helle, schmutzig gelbe Farbe der Corticalis und eine hellgelbe der Pyramiden zu constatiren. Letztere waren von rothen, radiär verlaufenden Längsstreifchen, namentlich an der Pyramidenbasis durchzogen. Bei Druck auf die Pyramidenspitzen floss eine gelbliche, schmierige Flüssigkeit aus den Ferrein'schen Pyramiden. Wurde die von Blut gereinigte Schnittfläche bei schräg auffallendem Lichte betrachtet, so erschien dieselbe, besonders die Corticalis und die mittleren Partien der Pyramiden stark wachsglänzend. In den Harnblasen befand sich sehr wenig trüber Urin.

In den Bronchien zweiter und dritter Ordnung befanden sich bei den beiden durch Laryngostenose (mit secundärem Croup complicirt) zu Grunde gegangenen Kindern Croupmembranen als Fortsetzungen von der Pseudomembran der Trachea. Pneumonische Heerde waren in den oberen und mittleren Lungenpartien vorhanden. Die Lungen der fünf anderen Leichen waren normal. Die Herzen erschienen überall frei in den bald mehr, bald weniger Serum enthaltenden Herzbeuteln. Die Ventrikel mit dunklem, geronnenen Blute erfüllt. Gerinnel mit den Klappen und Papillarmuskeln innig verfilzt. Herzmusculatur mässig blutreich, weich und schlaff anzufühlen. Nach Einschnitten trat wenig Blut auf die Schnittflächen, die nach dem Abstreifen des Blutes sehr blass und ebenfalls wachsglänzend erschienen. Nach zahlreichen Einschnitten in das Herzfleisch kamen öfters kleine — mitunter von dem Durchmesser des oberen Theiles einer Stecknadel — unregelmässige milchweisse, etwas in's Gelbe spielende Stellen zur Beobachtung, aus welchen mittelst einer Präparirnadel unter der Loupe teigig-schmiege Massen leicht entfernt werden konnten.

Die Schädelhöhle wurde leider in keinem Falle eröffnet.

Mikroskopische Untersuchung der Organe.

a. Nieren. Die Nieren sind diejenigen Organe, welche bei der allgemeinen Diphtherie gewöhnlich am ersten erkranken, wobei in dem weniger producirten Harn Eiweiss vorkommen, oder was häufiger der Fall ist, auch fehlen kann. Stets aber findet man in demselben grosse Massen Micrococcocolonien und Plasmakugeln. Schon im Jahre 1870 habe ich in einer Arbeit vom Herbst 1869 auf diese Nierenerkrankung hingewiesen¹⁾ und eine eingehende Schilderung der Veränderungen in meiner Monographie gegeben, sowie in einem kleinen Aufsatz: Ueber Nephritis diphtheritica²⁾. Ich habe deshalb dieser Arbeit keine Zeichnungen über die pathologischen Veränderungen dieser Organe beigefügt.

Man kann füglich drei Stadien der pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren unterscheiden, welche in den gewundenen und geraden Harnkanälchen und in den Malpighi'schen

¹⁾ Diphtheritis und Diphtherie. Dieses Archiv Bd. LII.

²⁾ Dieses Archiv Bd. LV.

Kapseln zur Beobachtung kommen. In jeder diphtheritisch afficirten Niere findet man diese Stadien neben einander und in einander übergehen, da die Attaquen von Seiten der Pilze auf die Organe durchaus nicht gleichmässig auf einmal in einer bestimmten Zeit, sondern oft und wiederholt geschehen.

Das erste Stadium stellt den Uebergang der durch das Blut in das Bindegewebe der Nieren eingewanderten niederen Organismen in die Epithelien der Harnkanälchen dar. Man findet einzelne oder auch zu Gruppen vereinigte Bakterien und kleine oder grössere Plasmakugeln in den Maschen des Bindegewebes, den Lymphgefäßsen und in den erweiterten Bindegewebzellen, die von dort aus in die Nierenzellen eindringen. Ein anderer Weg directer Art könnte der durch die Gefässschlingen der Malpighi'schen Kapseln sein. Da indessen die Nierenzellen der Corticalis die zuerst und in grosser Ausdehnung gleichzeitig ergriffenen Gebilde sind, in dem Lumen der Kanälchen aber zu der Zeit nicht eine Spur der Pilze zu entdecken ist, was jedenfalls der Fall sein würde, wenn die Einwanderung durch die Gefässschlingen der Kapseln stattfände, so möchte doch der Weg durch das Bindegewebe und die Membrana propria als der wahrscheinlichste bezeichnet werden müssen. Thatsache ist es eben, dass vorerst die Pilze in die Zellen der gewundenen, etwas später in die der geraden Harnkanälchen hineingelangen. Die Bakterien sind mit Leichtigkeit in den Zellen, die jetzt noch ihre Kerne besitzen, zu erkennen. Mit der Zunahme der niederen Organismen, die theils in Nachschüben durch das dieselben transportirende Blut, theils durch ihre Vermehrung in dem Eingangs dieser Arbeit dargelegten Entwicklungskreislauf stattfindet, nehmen die Zellen an Grösse allmäthlich zu. Es verschwinden endlich die Kerne in den Nierenzellen und die Membrantheile der letzteren, welche die Zellen nach dem Lumen der Kanälchen begrenzen, zeigen convexe Ausbuchtungen. Die Membranen dehnen sich natürlich nur nach der Richtung hin, wo eine Dehnung überhaupt möglich ist, und zwar in Folge der erstaunlichen Vermehrung der Organismen in den Zellen, bis die stark convex gewordenen Membrantheile in dem Lumen sich fast vollständig berühren, so dass nur ein kleiner Raum in den Kanälchen übrig bleibt, der auf Querschnitten eine unregelmässig sternförmige Figur erkennen lässt. Das wolkige, etwas granulöse Protoplasma der Zellen ist verschwunden und an

seiner Stelle erscheinen kleine die Form der vergrössernden Zellen zeigenden Micrococcencolonien. Dieselben Veränderungen treten in den mit kleinzelligem Epithel ausgekleideten Malpighi'schen Kapseln auf, hier jedoch mit dem Unterschied, dass in vielen Fällen mit der Wucherung der Pilze capillare Hämorrhagien in die Kapseln verbunden sind.

In dem zweiten Stadium der pathologisch-anatomischen Veränderungen treten ausser der angegebenen Ausammlung und Vermehrung der Parasiten in den Nierenzellen Micrococcen, Bakterien und Plasmakugeln in dem Lumen der Kanälchen auf. Dieses Auftreten kommt dadurch zu Stande, dass eine mehr oder weniger grosse Anzahl der auf's Aeusserste ausgedehnten Zellen platzen und ihren Inhalt entleeren. Gleichzeitig mit diesem Vorgang findet die Bildung eines Exsudates statt, welches fibrinarm ist. Während dies zunächst in den Canaliculi contorti geschieht, findet an den Uebergangsstellen derselben in die Canaliculi recti und in diesen selbst das Auftreten hyaliner oder fein granulirter, stets pilzhaltiger Cylinder statt. Daher findet man dieselben sehr häufig in dem Harn der Kranken; sie sind durch die ihnen anhaftenden oder von ihnen eingeschlossenen Micrococcen oder Plasmakugeln von anderen Gebilden dieser Art leicht zu unterscheiden.

Das dritte Stadium der diphtheritischen Nierenaffection charakterisiert sich dadurch, dass eine vollständige Zerstörung der Nierenzellen stattgefunden hat. Man findet, gewöhnlich in der Mitte der Kanälchen, eine meistens granulöse Exsudatmasse vor, in welcher zahlreiche Einschlüsse der niederen Organismen, sowie Fragmente der Zellen beobachtet werden. Zwischen den Exsudaten und der Membrana propria sieht man oft grosse Massen lebhaft sich bewegender Bakterien und Plasmakugeln der verschiedensten Grösse.

In allen Stadien der diphtheritischen Nierenaffection findet man Pilzembolien in den Capillaren des Organs, die jedoch am Anfang spärlich zu finden sind, später aber, namentlich in dem dritten Stadium sehr häufig und ausgedehnt beobachtet werden können. In der Membrana propria selbst sind ebenfalls Micrococcen am häufigsten in kleinen Colonien und einzelne Bakterien zu sehen.

Die Malpighischen Kapseln sind mit den Pilzen dicht erfüllt und erscheinen, hochgradig afficiert, bei durchfallendem Licht als schwarze Klumpen. Nach dem Zerzupfen findet man auch hier eine

gewöhnlich excentrisch gelagerte Exsudatmasse und zwar der Ein- und Austrittsstelle der Gefässchen gegenüber, welche, mit einer massenhaften Wucherung der Pilze verbunden, den Knäuel comprimirt.

In den Ferrein'schen Pyramiden und in dem Nierenbecken kommen überall grosse Micrococcencolonien zur Beobachtung, welche in einem fein granulirten Exsudat eingebettet sind.

Während die beiden ersten Stadien der Nierenerkrankung überall vorkommen wo eine allgemeine Infection des Körpers von den localen Heerden aus stattgefunden hat, worüber die mikroskopische Untersuchung des Harns stets Auskunft giebt, findet sich das dritte Stadium nur in den schweren, zum Tode führenden Erkrankungsfällen. Woher es kommt, dass gerade in den Nieren die ersten Veränderungen nach der allgemeinen Infection austreten, mag wohl in den eigenthümlichen Circulationsverhältnissen einerseits und in dem anatomischen Bau der Organe andererseits begründet sein.

b. Milz. In all den Fällen zum Tode führender allgemeiner Diphtherie findet man auch in der Milz constante Veränderungen. In feinen Schnitten durch die Milzpulpe ist unter dem Mikroskop die Structur derselben verwischt und undeutlich. Es hat dies darin seinen Grund, dass das Gewebe mit feinen Bakterien und Micrococcencolonien durchsetzt ist. Erst nach dem Zerzupfen feiner Schnitte auf sorgfältig gereinigten Objectgläschern war es möglich die Zellen der Pulpe zu erkennen. Ueberall fanden sich in der Untersuchungsflüssigkeit neben kleinen Fragmenten und isolirten Zellen der Pulpa erstaunliche Mengen freier lebhaft sich bewegender Bakterien, kleine Micrococcencolonien, Fig. 5 c c, und mehr oder weniger grosse Plasmakugeln, Fig. 5 b b. In dem Protoplasma der blassen Zellen befanden sich Bakterien. Da wo die letzteren spärlich vorhanden waren, konnten Zellkerne deutlich geschen werden, wo aber die Bakterien in gösserer Masse in dem Protoplasma sich vorfanden, war keine Spur von Kernen mehr zu entdecken, wohl aber eine Vergrösserung der Zellen mit bedeutender Aufhellung des Protoplasmas zu constatiren.

In den Bindegewebszügen kommen Plasmakugeln in den verschiedensten Grössen und zwischen den zartesten Fasern desselben Bakterien vor. Mitunter sah ich grosse Micrococcenrasen von unregelmässiger Form, welche, wie es schien, aus Lymphräumen

herausgerissen waren. Die Capillaren, namentlich die venösen, enthielten ebenfalls Bakterien und kleine Plasmakugeln.

c. Leber. In diesem Organe sind die Veränderungen, welche die niederen Organismen hervorbringen, sehr bedeutend und in feinen Schnitten schon deutlich zu erkennen. Es ist leicht drei Grade der Veränderungen an den Leberzellen zu beobachten, welche in gradem Verhältniss zu der Menge der eingewanderten Pilze stehen. 1) In dem Protoplasma der Zellen finden sich wenige Bakterien, oft mehrere Kerne und es erscheint dasselbe etwas granulös-wolkig getrübt. 2) Die Zellen sind erfüllt mit Bakterien und kleinen Plasmakugeln, Fig. 4 a. Das Protoplasma besitzt die eben angegebene Eigenschaft, Kerne können jedoch nicht mehr in ihm nachgewiesen werden. 3) Die Einwanderung der Pilze hat zugenommen und in Folge dessen erscheinen die Zellen oft bedeutend vergrössert. Das Protoplasma hat seine granulös-wolkige Beschaffenheit verloren: es ist bedeutend heller geworden. Durch das Zerzupfen feiner Leberschnitte erscheinen die Leberzellen letzterer Art als blasse mit Bakterien erfüllte elyptische Blasen.

In den Gallengängen fanden sich Micrococci in mehr oder weniger grossen zusammenhängenden Colonien. Die Züge des Bindegewebes in dem Organ waren mit Bakterien und Plasmakugeln der verschiedensten Grösse durchsetzt, Fig. 4 b.

In den venösen Gefässchen bis zu 0,2 Mm. Durchmesser befanden sich grosse gewöhnlich wandständige Micrococcenrasen (Colonien), in welchen einzelne oder grössere Mengen rother Blutzellen eingebettet lagen. Es ist gewiss bemerkenswerth, dass in solchen Gefässchen nur sehr spärlich geronnenes Blutplasma zu finden war; es fehlte vollständig da wo grössere Micrococcencolonien vorkamen. Von den Pilzbildungen verschiedener Grösse abgesehen erschienen deshalb jene Gefässchen mitunter in ziemlich weiten Strecken als leere Schläuche. Schon mit blossem Auge war es leicht, eine dunklere, röthliche Färbung des die Gefässchen umgebenden Leberparenchyms zu erkennen. Feine Schnitte durch diese Stellen nach 48stündiger leichter Erhärtung in gewöhnlichem Alkohol oder $\frac{1}{6}$ prozentiger Chromsäurelösung zeigten, dass die dunklere Färbung durch zahlreiche capilliäre Hämorrhagien hervorgebracht war. Sehr häufig fanden diese Hämorrhagien zwischen Leberzellen und Bindegewebe statt, so dass die Zellen von ihrer bindegewebigen Grundlage weg-

gedrängt und comprimirt erschienen. Freie blasse Kerne fanden sich in Masse in dem Bindegewebe der Leber.

d. Herz. In feinen Schnitten durch das Herzfleisch im frischen oder leicht erhärteten Zustande fand ich Bakterien und Plasmakugeln in wahrhaft erstaunlicher Menge ausser- und innerhalb des Sarcolemma der Muskelfasern. An zahlreichen Stellen erschienen die Fasern, d. h. die contractile Substanz zerstückelt und die einzelnen Stückchen unregelmässig zu einander gelagert, Fig. 2 c c c c. Die Fragmente waren durch verschieden grosse Micrococcencolonien, Fig. 2 a, von einander getrennt und in den feinen Zwischenräumen zwischen Muskelfasern und Pilzcolonien fanden sich Bakterien und kleine Plasmakugeln, die im frischen Zustande eine lebhafte Bewegung zeigten. Die Enden der Muskelfaserfragmente, Fig. 2, waren theilweise der Länge nach häufig wiederholt gespalten, theilweise quer zernagt und in unregelmässige Schollen verwandelt, Fig. 2 d. Die Querstreifung der contractilen Substanz war geschwunden und an grossen Fragmenten in weiten Strecken nicht mehr zu erkennen. Sie erschien hyalin, blass-gelblich gefärbt. Die mit den Pilzcolonien in Berührung befindlichen Fragmentenden boten meistens keine deutlichen Contouren als Abgrenzungslinien dar, sondern erschienen von den niederen Organismen dicht besetzt und zerfressen. Ein Zernagen der contractilen Substanz in die Sarcous elements, wie sie Oertel in seiner schönen Arbeit für die Skeletmuskeln der Taube und des Kaninchens nach Impfungen beschrieben, habe ich im Herzen des Menschen nie beobachtet, wohl aber die von dem genannten Autor angegebene Zerbröckelung der contractilen Substanz durch die Wucherung der Pilze. Wo dieser Vorgang (Schollenbildung) in grösserem Umfang in dem Herzen stattgefunden, war ich im Stande, die Heerde schon mit blossen Augen bei den Sectionen aufzufinden. Grosse Heerde kommen freilich nicht häufig vor, dagegen aber bedeutende Mengen kleinerer, wie der in Fig. 2 sehr genau gezeichnete Heerd. In denjenigen Stellen der Herzmusculatur, wo die Parasiten nur spärlich vorhanden waren, oder noch fehlten, war die Querstreifung erhalten, Fig. 2 e, wo aber die Organismen massenhaft die Fasern durchsetzten, fehlte sie. Ich habe gar nicht selten in dem Herzen Stellen gefunden, wo das Sarcolemma vollkommen leer erschien und an Stelle der contractilen Substanz Micrococci und Bakterien sowie Plasmakugeln vorhanden waren.

Capilläre Hämorrhagien fanden sich häufig zwischen den von den Pilzen durchsetzten Muskelfasern; stets kamen sie, und dann viel umfangreicher, in den oben beschriebenen Heerden, Fig. 2 b vor, ohne dass auch hier geronnenes Blutplasma hätte nachgewiesen werden können. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, dass das bei den Hämorrhagien (wo sie ja bei der allgemeinen Diphtherie in allen von mir untersuchten Organen beobachtet wurden) austretende Blutplasma sehr rasch von den Organismen verzehrt wird und deshalb nur die isolirten oder zu Gruppen vereinigten, stets Bakterien enthaltenden rothen Blutzellen übrig bleiben.

Experimentelles. Die geschilderten Veränderungen der Organe in der allgemeinen Diphtherie kommen in ganz derselben Weise bei Kaninchen, welche local diphtheritisch inficiert worden, zur Beobachtung. Ich kann mich demnach hierüber, um störende Wiederholungen zu vermeiden, kurz fassen.

Die allgemeinen Erscheinungen der Diphtherie, wie sie nach den oben genau beschriebenen beiden localen Formen beim Menschen aufzutreten pflegen, stimmen mit den Resultaten, welche durch das Experiment gewonnen wurden, überein.

Ich habe in der ersten Versuchsreihe — erste Form der localen Diphtherie — die Wanderung der Pilze verlassen, als sie in Lymph- und Blutgefässen eingedrungen und in dem Bindegewebe der Scheide bis in die tiefsten Schichten hinein verfolgt werden konnten. In der zweiten Versuchsreihe — zweite Form der localen Diphtherie — verliess ich die Schilderung mit der Darstellung des Eindringens der Organismen auch hier in Blut- und Lymphgefässen, mit der Beschreibung ihrer Wucherung in dem Gewebe der Tonsillen, in den Schleimdrüsen und in den tiefen Schichten des Bindegewebes auf weite Strecken hin. Der Effect der allgemeinen Infection von den localen Heerden aus auf die Organe, Nieren, Milz, Leber und Herz, war in beiden Versuchsreihen ein vollkommen gleicher. In den Nieren fand ich dieselben Veränderungen in drei Stadien wie bei dem Menschen. Milz und Leber waren ebenso entartet und boten keinerlei Verschiedenheiten dem Befund in den kindlichen Leichen gegenüber, dar. In der Musculatur des Herzens fand überall eine ungeheure Wucherung der Pilze statt, Fig. 3. Die contractile Substanz verlor auch bei den Thieren sehr bald ihre Querstreifung, so dass sie in den höheren Stadien ihrer Ver-

änderung nur glatte, glänzende Cylinder darstellten, Fig. 3 b b und in den Lymphräumen zwischen denselben wurde eine eben solche Wucherung der Organismen wahrgenommen, Fig. 3 a. Die Zerstörung der Muskelfasern des Herzens durch Zerbröckelung der Muskelsubstanz war bei den Thieren nicht so häufig als beim Menschen zu beobachten. Es fand vielmehr eine mehr oder weniger vollkommene Verzehrung der contractilen Substanz statt, wonach das Sarcolemma der betreffenden Fasern mit Micrococci und Plasmakugeln erfüllt und das Lumen des Schlauches verengt erschien. Die Verzehrung der Muskelfasern geschah stets von der Peripherie nach dem Innern, wobei die contractile Substanz, mit der Zunahme der Pilze gleichen Schritt haltend, nach und nach dünner wurde.

Eigenthümliche und sehr interessante Veränderungen fand ich in den Eierstöcken der weiblichen Thiere in der ersten Versuchsreihe. Das Bindegewebe der Organe war nehmlich schichtenweise von kleinen und grossen Plasmakugeln und Bakterien durchsetzt. Letztere traten unter dem Mikroskop fortwährend aus den angeschnittenen Bindegewebemaschen aus und gaben durch ihre Bewegung in der sehr reihen Untersuchungsflüssigkeit ein hübsches Bild. Eine Masse Eier der verschiedensten Grösse war mehr oder weniger vollkommen verzehrt und an ihrer Stelle fand ich mitunter sehr umfangreiche Micrococcencolonien. Eebenso verzehrt fand ich hier und da die Membrana granulosa, so dass die betreffenden Follikel nur von Micrococcencolonien ausgefüllt erschienen.

Aus vorstehender Arbeit geht hervor, dass die locale Diphtherie eine contagiose Schleimhauterkrankung ist. Das Contagium derselben, welches einen engen Kreislauf seiner Entwicklung und Vermehrung in dem diphtheritischen Exsudat und in dem Gewebe der Schleimhaut, selbst ohne Exsudatbildung durchmacht, besteht aus Pilzvegetationen. Dringen die niederen Organismen in den Kreislauf ein, so verbreiten und vermehren sie sich im Körper und bewirken eine allgemeine Infection: die allgemeine Diphtherie.

Die Veränderungen, welche die niederen Pilzformen, — Bakterien, Plasmakugeln und Micrococci — sowohl primär in den localen Heerden als auch secundär in den parenchymatösen Organen, — Nieren, Milz, Leber, sowie in dem Herzen — hervorbringen, sind

verschiedener Art; sie geschehen aber stets nach ein und demselben Princip. In erster Linie sind es Ernährungsstörungen der Gewebe, die ihren Grund haben in dem Vorkommen von Pilzembolien. Hierdurch wird die physiologische Circulation, die nöthige Blutzufuhr zu den Geweben, sowie der Blutabfluss aus denselben vermindert oder auch unterbrochen. Wo dies der Fall ist, findet eine erstaunliche Vermehrung der Pilze statt, besonders der Micrococcenform. Mit der Vermehrung der Organismen, und das sind die Veränderungen in zweiter Linie, geht eine Zerstörung (Verzehrung) vorerst der zelligen Elemente und deren nächste Derivate Hand in Hand. So verschwinden die ergriffenen Nieren-, Leber-, Milzzellen, die contractile Substanz der Herzmusculatur und die auch anderer Muskeln z. B. in den Lippen inficirter Kaninchen und Fasern der Skeletmuskeln, wie Oertel nachgewiesen hat. Wenn es auch gewöhnlich nicht zu einer vollkommenen Verzehrung der genannten Gebilde kommt, so bereiten doch die Organismen Functionsstörungen höherer Grade. Trotzdem wir zur Zeit über den Chemismus, welcher bei den, durch die niederen Pilzformen verursachten Zerstörungen — etwa das Auftreten auf den Organismus giftig einwirkender Zersetzungspredkte als die wichtigste Veränderung in dritter Linie — Platz greift, keine Ahnung haben, ist es jedenfalls bemerkenswerth, dass gerade da die Zerstörungen am intensivsten zur Beobachtung kommen, wo' schon vorher, in Folge mechanischer Hindernisse, durch Pilzembolien, Circulationsstörungen aufgetreten waren.

Braunfels im April 1874.

