

V.

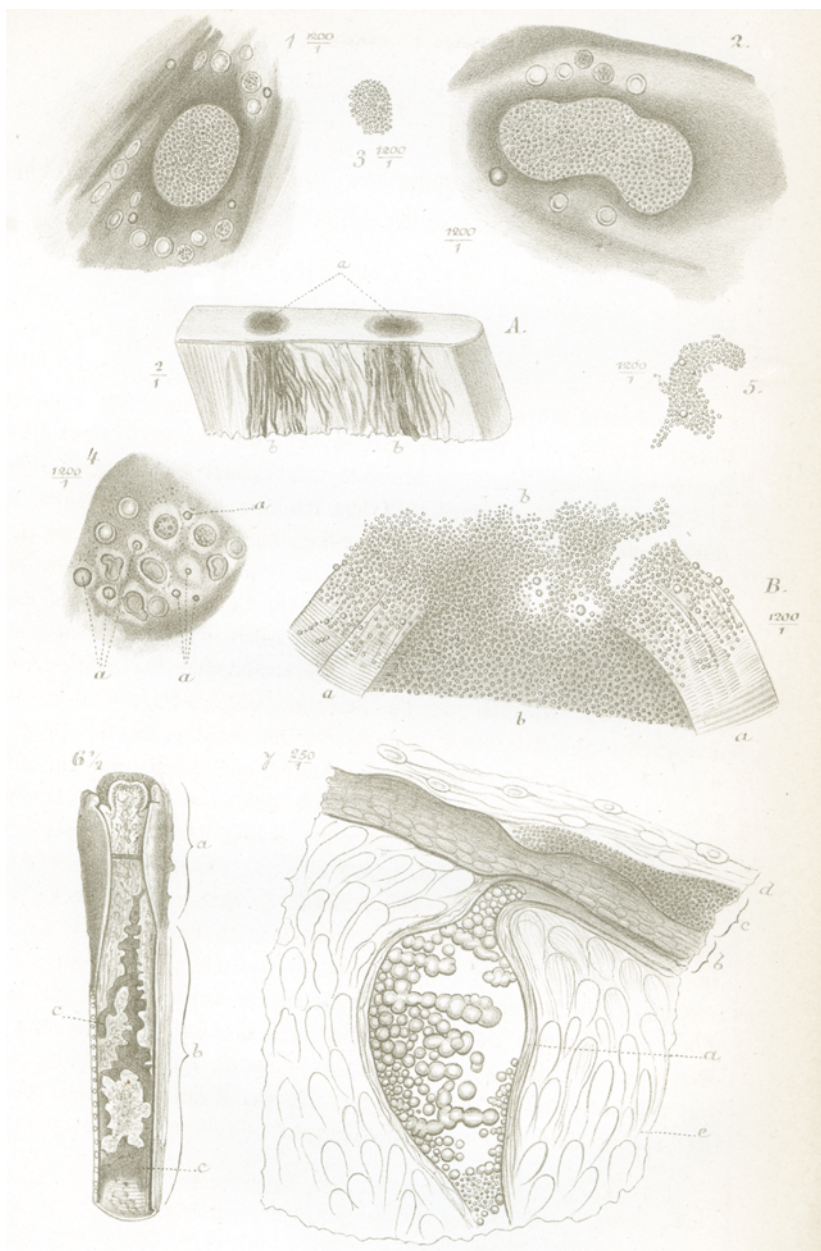
Experimentelle Untersuchungen und Beobachtungen über die Wirkung der Salicylsäure bei der Diphtherie.

Von Dr. Ludwig Letzerich in Braunsfels.

(Hierzu Taf. II.)

Von dem Jahre 1869 an benutzte ich zu meinen Experimenten über Diphtherie die aus dem Harn hochgradig an allgemeiner Diphtherie erkrankten Kinder abfiltrirten Pilze (Bakterien, Plasmakugeln und Mikrocoecen). Später cultivirte ich dieselben in mit Milch erfüllten einige Luftblasen enthaltenden Impfröhrchen und pflanzte diese Organismen von Impfröhrchen zu Impfröhrchen fort, wodurch ich zu jeder Zeit das nöthige Material in Händen hatte und noch habe, weitere Versuche anzustellen. Auch wurde ich hierdurch in den Stand gesetzt, bei meinen verschiedenen Vorträgen frische Präparate zur Anschauung zu bringen. Ich bemerke dies ausdrücklich, weil Billroth¹⁾ auch für die diphtheritischen Prozesse wie für die accidentellen Wundkrankheiten überhaupt ein phlogistisches Zymoid annimmt, was den deletären Einfluss auf den Organismus und die Verbreitung der genannten Krankheiten bewirken soll. Ich will die Existenz eines phlogistischen Zymoids nicht gerade leugnen, ja ich vermuthe sogar und habe es auch ausgesprochen, dass die Diphtherieorganismen ein solches zu bilden im Stande sind, aber ein spontanes Entstehen desselben findet meiner festen Ueberzeugung nach bei dieser Krankheit niemals statt. Für die Diphtherie ist es Thatsache, dass die Entwicklung und die Menge der Organismen in dem allerinnigsten Zusammenhang steht mit der Entwicklung und der Intensität der Erkrankung; ich möchte fast sagen, dass dieser Zusammenhang in einer einfachen mathe-

¹⁾ Billroth, Untersuchungen über die Vegetationsformen von *Coccobacteria septica* und den Antheil, welchen sie an der Entstehung und Verbreitung der accidentellen Wundkrankheiten haben. Centralblatt für die med. Wissenschaften. No. 29, 30, 32. 1874.



matischen Gleichung sich ausdrücken lässt. Es müsste das phlogistische Zymoid eine merkwürdige chemische Verbindung sein, die noch nach Jahren durch die Cultur durch 15 bis 20 zugeschmolzene Impf Röhrchen hindurch sich nicht allein erhalten, sondern auch vermehren könnte, gerade so und in dem Maasse als es in der That mit den Diphtherieorganismen der Fall ist. Eine weitere Thatsache ist es, dass mit dem Eindringen der Organismen in den menschlichen oder thierischen Körper die Krankheit beginnt und dass mit der Vermehrung derselben eine Wanderung in die Organe des Körpers eine Zerstörung (Verzehrung) der zelligen Elemente, gewöhnlich erst in den Nieren, dann in der Leber, der Milz und dem Herzen verbunden ist, wie das andere Forscher z. B. Oertel und ich in verschiedenen Arbeiten und öfters vor einer grossen Anzahl von Collegen gezeigt haben. Ueberall sind die Wege, welche die Organismen nehmen durch capilläre Hämorrhagien in Folge von Pilzwucherungen in meist venösen Gefässchen deutlich gezeichnet.

Vor Kurzem erschien eine kleine Abhandlung in dem Centralblatt für Chirurgie Nr. 13. 1875 von Kolaczek über „Bakterien im normalen Blute“, welche geeignet sein könnte, hier und da die Resultate der Untersuchungen und die Experimente über Diphtherie zu verdunkeln. Ich kenne auch diese Gebilde und habe sie oft in dem Plasma meines eigenen Blutes vereinzelt gesehen und als Bakterien von zarter Beschaffenheit, schon durch die Lichtbrechung von denen der Diphtherie verschieden, erkannt. Sie werden sich vielleicht ebenso constant im Blute finden als Bakterien und sogar Plasmakugeln auf der Kopfhaut, auf unserem übrigen Körper und desjenigen der Thiere und so constant, als Bakterien und Plasmakugeln in der Mundhöhle u. s. w. Die Bakterien und Plasmakugeln sämmtlicher Pilze sehen sich sehr ähnlich, nur in der Entwicklung der Mikrococcen aus dem Protoplasma der Plasmakugeln lassen sie Verschiedenheiten erkennen, sowie auch in ihrer Entwicklung zu höheren Formen. Ganz besonders aber sind sie ungemein verschieden in ihrer Wirkung auf den pflanzlichen und thierischen Organismus. Trotzdem die Bakterien einiger Mucorinen und Penicillen massenhaft auf dem Kopfe und dem Körper des Menschen sich constant finden, geben sie zur Bildung des Favus oder des Herpes tonsurans u. s. w. niemals Veranlassung. Trotzdem Bakterien und Plasmakugeln des Leptotrix oder der Penicillen

in unserer Mundhöhle constant sich finden, geben diese niemals Veranlassung zu der Entstehung der diphtherischen Prozesse. Es sind eben ganz andere Pilzbakterien, mit ganz anderen Eigenschaften begabt, welche die genannten Krankheiten hervorrufen und Infectionen bewirken. Wir kennen Pilze, die nur auf faulen organischen Substanzen oder auf humoser Erde wachsen und gedeihen, dabei dem Lebenden gänzlich unschädlich sind. Es giebt aber auch Pilze, zum Theil genau bekannt, welche in dem Parenchym der lebenden bis dahin gesunden Pflanze sich entwickeln und bösartige Massenerkrankungen, den epidemischen Krankheiten des Menschen und der Thiere gleich, zur Folge haben. Aehnlich wird es wohl bei allen Infectionskrankheiten sein. Etwas Sicheres in diesen schwierigen Fragen erhalten wir nur durch das eingehende Studium der Bakterien, ihrer Entwicklung und durch die genaue Kenntniss der Art ihres Auftretens, wie andere Forscher und ich es für die Diphtherie und den Keuchhusten gefunden haben. Vor allem Anderen aber sind es dann die sorgfältig angestellten pathologischen Experimente, die in Gemeinschaft mit der gewonnenen Kenntniss der Organismen zum Ziele führen. Mit dem einfachen Raisonnement wo und ob Bakterien hier oder dort vorhanden sind oder nicht, gelangen wir in unsere Erkenntniss der wissenschaftlichen Wahrheit keinen Schritt weiter. Bei manchen Infectionskrankheiten wird es freilich schwer halten, vielleicht jetzt noch ganz unmöglich sein, positive Wahrheiten durch das Experiment zu gewinnen, während es bei einigen anderen z. B. gerade bei der Diphtherie leicht ist durch den Harn an allgemeiner Diphtherie erkrankter Kinder besonders die grösseren Plasmakugeln rein ausgewaschen auf dem Filter zu erhalten, durch die Cultur wiederholt zu vermehren und mit dem so gewonnenen reinen Material zu arbeiten. Bezüglich der Fälle ersterer Art können wir dann nur auf dem Wege der Analogie Schlüsse für ähnliche Krankheiten ableiten und ziehen. — Für jetzt genug hiervon.

a) Wirkung der Salicylsäure auf die Diphtherieorganismen.

Am 15. November vorigen Jahres blies ich ein Impfröhrchen voll lebender Bakterien und Plasmakugeln in ein grosses 130 Gr. Flüssigkeit haltendes Arzneiglas, goss 60 Gr. Salicylsäurelösung, welche aus 0,35 Acid. salicyl. in 1,0 Spiritus

gelöst, mit 59,0 Gr. Aq. dest. versetzt, bestand, zu den Organismen und verschloss das noch nicht halb gefüllte Glas mit einem reinen Korkstopfen. Bis heute den 15. April 1875 liegen die eingeblasenen Organismen todt am Boden des Glases. Hätte ich nur reines, abgekochtes Wasser auf dieselben gegossen, so würde die Flüssigkeit dichte Ballen von Hyphen enthalten und Micrococcen mit Hyphen vermischt würden die freien Wände des Glases bis zu dem Stopfen in dem Halse überzogen haben. Die Flüssigkeitshyphenformen des Diphtheriepilzes entstehen nemlich durch Sprossung aus den Plasmakugeln. Ich habe diese Sprossung oft genug direct beobachtet und zwar in folgender Weise. Das wachsglänzende Protoplasma der Plasmakugeln scheidet sich in eine wolkige, etwas glänzende central oder mehr excentrisch gelegene und in eine helle, absolut durchsichtige Masse, welch letztere zwischen der ersteren und der jetzt scharf doppelt contourirten Membran abgeschieden wird, demnach das wolkige Protoplasma umgiebt. Sehr bald stülpt sich die Membran der Kugel an verschiedenen Stellen oft strahlenförmig vor, welche Ausstülpungen in Folge raschen Wachstums sich verlängern und durch Quertheilungen zu gegliederten Hyphen auswachsen. Sehr häufig sind die langgegliederten Hyphen mit runden oder flaschenförmigen Gliedern unterbrochen. Da nun die Plasmakugeln durch einfache Vergrösserung und Umwandlung des Protoplasmas aus den Bakterien entstehen und auch die winzigsten Gebilde dieser Art nach demselben Modus wie die grossen, mächtigen Kugeln Flüssigkeitshyphen zu bilden im Stande sind, findet man die feinsten, neben den kräftigsten Hyphen bunt durch einander. Derartige Entwicklungsformen kamen, wie bereits bemerkt, in dem Glase nicht vor.

Ein anderes Impfröhrchen mit Diphtherieorganismen erfüllt, blies ich auf 6 verschiedene, vorher in Schwefelsäure und Alkohol gereinigte Objectgläschen aus, bedeckte die kleinen Portionen mit Deckgläschen, welche auf kleinen ausgekochten Haarstückchen ruhten und untersuchte jedes Präparat mit dem Immersionssystem. Die Bakterien bewegten sich äusserst lebhaft.

Vorher bereitete ich mir folgende Salicylsäurelösungen: 1) 0,25 Acid. salicylic. in 1,0 Alkohol und 120,0 Aq. dest.; 2) 1,0 Salicyl. in 1,0 Alk. und 90,0 Aq. dest.; 3) 1,0 S., 1,0 Alk., und 60,0 Aq. dest.; 4) 0,5 S., 0,5 Alk. und 20,0 Aq. dest.

Von diesen Lösungen liess ich in der angegebenen Reihenfolge unter dem Mikroskop bei 1200 Immersionsvergrösserung obigen Präparaten einen Tropfen zufließen. Das was nach dem Zusatz derselben sofort zu bemerken war, je nach der Stärke der Lösungen, das verschieden rasche Aufhören der kreisenden lebhaften Zickzackbewegungen der Bakterien. Bei den Lösungen 1 und 2 verschwanden die Bewegungen nach und nach; bei 3 und 4 geschah das Aufhören der Bewegungen fast plötzlich. Die scharfen Contouren der Bakterien, sowie ihr schwach glänzendes Protoplasma wurden heller und matter. Letztere Veränderungen waren auch an den freien Micrococcen sehr deutlich wahrzunehmen. Die Plasmakugeln, welche bekanntlich scharf contourirten Wachskügelchen gleichen, verloren an Glanz. Es entstanden doppelte Contouren, ein äusserer (mittlerer) scharfer, ein innerer sehr schwacher und um die Kugeln wurde in den meisten Fällen ein sehr zarter Hof sichtbar, der den Eindruck machte, als hätten sich ungemein zarte Membranen

von den Gebilden losgelöst. Das Protoplasma der grösseren Plasmakugeln, welches im Begriff war zu Micrococcen sich umzuwandeln, erschien oft massenhaft mit Luftbläschen (Vacuolen) durchsetzt. Wenn auch im normalen Zustande hier und da in jenen Kugeln Vacuolen beobachtet werden, so habe ich sie doch in einer solchen Menge und so oft noch nicht gesehen, ausser nach der Einwirkung von absoluten Alkohol.

Experimentelles. Ein mit Diphtherieorganismen erfülltes Impfröhrchen wurde in ein Uhrgläschen ausgeblasen, mit zwei Tropfen der Lösung 4 versetzt und wohlbedeckt 2 Stunden stehen gelassen. Jetzt wurden einem jungen, jedoch ausgewachsenen braunen Kaninchen die Haare der Rücken- und Lendenhaut zu beiden Seiten der Lendenwirbelsäule über dem Musculus multifidus spinae abgeschieden und mittelst einer in Alkohol gereinigten Lanzette der Inhalt des Uhrgläschens durch 8 Stiche unter die Haut eingepflegt. Das Thier war auch nach der Impfung sehr munter und frass mit Appetit. Nach 24 Stunden zeigten die Impfstellen eine leichte Röthe, keine Schwellung und die Impfstiche selbst waren mit geronnenem Blute verklebt und geschlossen. Am dritten Tage war die leichte Röthe verschwunden, die geronnenen Massen über den Stichöffnungen grösstentheils abgefallen. Das Allgemeinbefinden blieb ein ausgezeichnetes, es konnte durchaus keine Veränderung an dem Thiere wahrgenommen werden. Erst nach 14 Tagen benutzte ich dasselbe zu einem anderen Versuche.

An einem jungen, ebenfalls braunen, halb ausgewachsenen Kaninchen wiederholte ich denselben Versuch, der dasselbe negative Resultat für die Infection des Thieres zur Folge hatte.

b. Wirkung der Salicylsäure bei Diphtherie. Meine Erfahrung über die Wirkung der Salicylsäure ist keine grosse. Ich habe bis jetzt 7 Fälle mit dem Mittel behandelt und zwar mit sehr gutem Erfolge. Man kann sich indessen bei der Behandlung der Diphtherie nicht auf die innere Darreichung der Salicylsäure allein verlassen; sie muss, namentlich in schwereren Fällen auch örtlich zur Anwendung kommen. Von den 7 Fällen waren 5 sogenannte leichte, die auffallend rasch nach öfterem fleissigen Gurgeln geheilt wurden; sie betrafen 3 Erwachsene und 2 Kinder von 11 und 12 Jahren. Die Formel des angewandten Gurgelwassers war:

Rep. Acid. Salicylic. 1,0
 solv. in
 Spirit. vin. rect. 2,0
 Aq. dest. ferr. 250,0.

Die diphtheritischen Belege, welche sich auf beiden Mandeln vorfanden und gelblich gefärbt erschienen, wurden schon nach 24 Stunden kleiner, fast hellweiss wie Kalktünche und waren schon bei den Erwachsenen am 2. Tage, bei den beiden Kindern am 3. und

4. Tage vollkommen verschwunden. Die Stellen der Schleimhaut, auf welchen die Beläge sich befanden, behielten noch 24 bis 48 Stunden lang ein mehr oder weniger hellweisses Ansehen. Es ist eine Eigenthümlichkeit, gerade der Salicylsäurelösungen, dass sie in Berührung mit geronnenen überhaupt mit Eiweisskörpern dieselben weiss färbt. Dasselbe findet bei der Einwirkung auf junge zarte saftige Zellen statt.

Ausser einer die Entwicklung niederer Organismen im höchsten Grade hemmenden Eigenschaft kommt der Salicylsäure eine etwas adstringirende Wirkung zu.

Die beiden schweren Fälle versuchte ich nur mit der inneren Darreichung der Salicylsäure zu heilen und zwar in zweistündigen Gaben von 0,3 mit Saccharum ana, fand jedoch, dass die Beläge, wenn sie auch nicht an Grösse und Mächtigkeit zunahmen, doch noch am 3. Tage vorhanden waren. Das Allgemeinbefinden, welches sehr bedeutend alterirt war — es bestand nemlich hohes Fieber, Appetitlosigkeit und Harnverhaltung — besserte sich nach dieser Zeit wesentlich. Um aber dem örtlichen Prozess Einhalt zu thun, wischte ich mit einem in Salicylsäurelösung (0,5 Sal. in 1 Spirit. vin. und 50 Aq. dest.) getauchten mit einer Klemmpincette fixirten Schwämmchen die Beläge ab, was indessen nicht vollständig gelang, und puderte die Stellen mit trockener Salicylsäure, also in Substanz zweimal des Tages. Zu diesem Zwecke nahm ich einen grösseren Haarpinsel, tauchte ihn in Wasser, drückte ihn zwischen einem Tuche aus, so, dass die einzelnen Haare nur angefeuchtet waren, rührte den Pinsel in dem Pulver wiederholt um und schleuderte die anhängende, ziemlich grosse Quantität sanft und vorsichtig gegen die Tonsillen. Die Wirkung dieser Procedur war eine auffallende, indem bei dem einen Kinde schon am folgenden Tage kaum noch Spuren auf der Mandelschleimhaut zu sehen waren; bei dem anderen Kinde musste ich noch einmal das Exsudat mit dem Schwämmchen abwischen, dann aber auch nicht mehr.

Diese wenigen Fälle stellen schon der Wirkung der Salicylsäure bei der Diphtherie ein sehr gutes Prognostikon. Nimmt man die Fälle hinzu, die College Wagner in Friedberg mit Salicylsäure erfolgreich behandelte (15 an der Zahl), und in dem Archiv für practische Chemie veröffentlichte (Jan. 1875), dann muss das Mittel gewiss das Vertrauen in hohem Grade erwecken. Ein bestimmtes

Schema für die Anwendung des Mittels möchte für alle Fälle von Erkrankungen an Diphtherie gewiss nicht zu geben sein, wie die wenigen von mir angegebenen Krankheitsfälle beweisen. Es richtet sich die Art der Anwendung auch hier nach der Art des Auftretens der Krankheit. Deshalb gilt auch hierfür der alte ewig wahre Satz: die grösste Kunst des Arztes bei der Behandlung der Kranken besteht in gewissenhaftem Individualisiren. Bei der Diphtherie wird die Salicylsäure, die nicht allein örtlich in Substanz, sondern auch innerlich in grossen Gaben dargereicht werden kann, ohne schädliche Nebenwirkungen zu äussern, die ätzende und im höchsten Grade reizende Carbolsäure bald verdrängt haben. Damit will ich aber nicht sagen, es sei nun die Carbolsäure in der Therapie vollständig überflüssig geworden, gewiss nicht, auch sie wird das ihr gebührende Feld behalten.

Experimentelles. Wenn man ein Impfröhrchen mit Diphtherieorganismen in ein Uhrglas ausbläst und die Masse mittelst einer Lanzette in die Rückenhaut eines Kaninchens einimpft, so bemerkt man etwa 24 Stunden darnach Schwellung und Röthe in der Umgebung der Impfstellen welche mit jedem Tage zunimmt. Das anfänglich noch muntere Thier verliert gewöhnlich am 3. Tage nach der Impfung den Appetit, es tritt periodische Steigerung der Temperatur der Haut, namentlich an den Ohren sehr deutlich zu constatiren, mit verminderter Harnsecretion, oder Harnverhaltung ein und am 9. bis 12. Tage erfolgt der Tod. Untersucht man nach dem Tode die Weichtheile unter den Impfstellen ¹⁾, so findet man in dem Perimysium des Musculus multifidus spinae, Fig. A, a an denjenigen Stellen, welche mit den Impfstichen der Haut correspondiren, rundlich eiförmige capilläre Hämorrhagien. (Fig. A ist ein mit der Loupe vergrössertes Stückchen des Muskels mit seinem Perimysium.) Durchschnitte durch den Muskel zeigen, dass von den hämorrhagischen Stellen des Perimysiums aus strahlenförmige, auch in Form von dichten anastomosirenden Nestern auftretende Fortsätze die ganze Muskelmasse und die Weichtheile bis in die Leibeshöhle hinein durchsetzen. Macht man feine Schnitte durch solche Stellen des Muskels, so findet man, dass überall da, wo diese capillären Hämorrhagien vorhanden sind, grosse umfangreiche Micro-

¹⁾ In meiner letzten Arbeit in diesem Archiv genauer beschrieben.

coccencolonien, Plasmakugeln und Bakterien wuchern. Die Wucherung der niederen Organismen ist eine oft so colossale, dass ganze Muskelbündelchen aus ihrer Lage gedrängt, Fig. B a, a und von den Pilzmassen durchbrochen und zerfressen, Fig. B b, b, werden. Die inneren Organe, Nieren, Leber, Milz, Herz und Lungen bieten die verschiedensten Grade der Pilzeinwanderung und Zerstörung dar. Auf genaue Angaben dieser pathologischen Verhältnisse glaube ich an dieser Stelle verzichten zu können, da dieselben in meinen früheren Arbeiten auf das Eingehendste besprochen worden sind, ich wollte nur diese einfachen Bemerkungen den folgenden Versuchen voranschicken.

1. Einem jungen, ausgewachsenen Kaninchen, braun und weiss gefärbt, impfte ich den Pilzhalt eines Impföhrchens in die vorher geschorene Rückenhaut beiderseits am 26. Februar ein. Das Thier war sehr gut genährt und munter. Schon den folgenden Tag trat Schwellung und Röthe in der Umgebung der Impfstellen von etwa 10 Groschen-Grösse ein. Gegen Abend desselben Tages (Samstag den 27. Februar) verlor sich die Fresslust, dagegen trank das Thier in der Nacht auf den Sonntag eine kleine Schale eines Gemisches von Wasser und Milch. Am Sonntag Morgen zeigten sich in dem abgeflossenen sorgfältig aufgefangenen wenigen Harn Bakterien und einige Micrococcenabdrücke von gewundenen Harnkanälchen. Jetzt gab ich in einem Theelöffel mit etwas Mehl und Wasser zu einer teigigen Masse angerührt in 2stündlichen Pausen 0,25 Salicylsäure. Das Thier erhielt den Tag über (28. Februar) 1,0 von dem Mittel. Am 1. März fand ich in den wenigen Harn Eiweiss und ungemein grosse Mengen von Diphtherieorganismen. Auch war es mir möglich durch Zusatz eines Tröpfchens Ferri sesquichlor. sol. an dem Auftreten einer eine kurze Zeit schön violetten Farbe, die sehr bald einer dunkelbraunen wich, die Gegenwart der Salicylsäure in dem Harn nachzuweisen. Die Impfstellen boten noch die angegebene Beschaffenheit dar. Mit einer frisch gereinigten Lanzette machte ich einen kleinen Einstich in die geschwollene Haut an der äussersten hinteren Grenze derselben linkerseits, worauf ein Tröpfchen blauröth gefärbtes Blut austrat. Ich nahm dasselbe mit einem sorgfältig gereinigten Objectglas auf und bedeckte es sofort mit einem ebenfalls sorgfältig gereinigten Deckgläschen. Die mikroskopische Untersuchung lehrte, dass das sofort zu grossen Schollen erstarrte Plasma ein Theil des Blutfarbstoffes gelöst und zahlreiche Micrococcen, Fig. 1, eingeschlossen enthielt. Dass diese Micrococcen aus erweiterten Gefässchen, in der Regel Venen, stammten bewiesen Bilder, wie ich eins in Fig. 2 gezeichnet habe. Es entsprechen nemlich die Formen solcher Colonien gewissermaassen Abdrücken des Lumens erweiterter Venen, wie ich sie so häufig sah. Durch einen leichten Druck auf das Deckglas mit einer schwachen Bewegung desselben konnte ich jene Micrococcen aus den sie umschliessenden wie erstarrten Blutplasmamassen isoliren, Fig. 3.

An diesem Tage (1. März) wurde wieder zweistündlich 0,25 Salicyl eingegeben.

Das Thier wehrte sich zwar von da an sehr gegen die Einnahme des Mittels, es gelang mir indessen die Eingabe jedesmal ohne erheblichen Verlust. In der Nacht vom 29. auf den 30. Februar hatte das Thier die ihm Abends vorher in einem Schälchen vorgesetzte Milch mit Semmel vollständig verzehrt.

Folgenden Tages (2. März) gab ich dem Kaninchen zweistündlich 0,2 Salicyl. Mittags machte ich wieder einen Einstich in die jetzt weniger geschwollene und blasser gewordene Rückenhaul des Thieres und zwar linkerseits an der vorderen Grenze der Geschwulst. In dem ausgetretenen noch dieselbe Färbung zeigenden Blut fand ich keine Micrococcen mehr, sondern nur noch vereinzelte Plasmakugeln und Bakterien, Fig. 4 a, a, a, a. In dem reichlicheren trüben Harn waren ungemein grosse Mengen Micrococcenabdrücke der Harnkanälchen zu sehen, Fig. 5. Der Eiweissgehalt hatte abgenommen. Brillante Salicylsäurereaction.

Die Eingabe der Salicylsäure wurde den 3., 4., 5. und 6. März, jetzt in dreistündlichen Pausen 0,2 p. Dosi fortgesetzt. Das Thier frass schon vom 4. an wie früher, der vom 28. Februar bis 2. März intensiv diarrhoische Koth zeigte am 3. März seine normale Beschaffenheit. Am 5. Mittags konnte ich keine Diphtherieorganismen im Harne mehr sehen, das Thier demnach als geheilt betrachtet werden. Gegen Abend des 6. März brachte ich das Kaninchen in einen geräumigen Stall. Der Versuchskasten wurde mit kochender Sodalösung und nachher mit einer concentrirten alkoholischen Salicylsäurelösung, gehörig desinficirt. Das Thierchen lebt heute noch und hat sich vollständig erholt zur Freude meines Jungen.

2. Am 10. März impfte ich ein zweites Kaninchen in derselben Weise. Das Thierchen, noch jung, kaum halb ausgewachsen und ebenfalls braun und weiss gefärbt, war ziemlich gut genährt. Den 11. verlor das Thier die Fresslust. Die Umgebung der Impfstellen war intensiv geröthet, geschwollen und heiss anzufühlen. Gegen Abend begann ich mit der Eingabe der Salicylsäure 0,15 p. Dosi (mit Rücksicht auf die Jugend des Thieres eine schwächere Dosis) in zweistündlichen Pausen. Am 12. Mittags zeigte ein Tröpfchen Blut aus dem geschwollenen und gerötheten Hof um die Impfstellen, welches nach der angegebenen Methode gewonnen worden, dieselben Micrococccolonien. Auch an diesem Tage erhielt das Thier zweistündlich 0,15 Salicyl, sowie auch an dem folgenden Tage und bis zum 15. Den 12. und 13. bestand fast vollständige Harnverhaltung, welche am 14. verschwand. Die erste grössere Quantität Harn, die ich am Morgen des 14. vorfand, enthielt erstaunliche Mengen Micrococcen, Plasmakugeln und Bakterien, welche letztere zum Theil nur schwache Zickzackbewegungen ausführten. Am 15. Mittags war der Harn rein und zeigte eine intensive Salicylsäurereaction. Das Thier wurde jetzt aus dem Versuchskasten entfernt, der Kasten selbst in der oben angegebenen Weise desinficirt. Das Kaninchen frass mit grossem Appetit und erholte sich ungemein rasch.

3. Nachdem die beiden Versuche so äusserst günstig durch die Darreichung der Salicylsäure verlaufen waren, kam es nun noch darauf an die Wirkung des Mittels in ganz schweren Fällen, etwa bei Mundhöhlen- und Kehlkopfdiphtherie zu studiren. Von der Thatsache ausgehend, dass nach Infectionen der Mundhöhle, sei es durch einfaches Ankleben der Organismen an die Schleimhaut oder durch das

Impfen in dieselbe, in Folge einer Verbreitung der niederen Pilze in dem Malpighi'schen Schleimnetz sehr bald schnell sich verbreitende örtliche und allgemeine Diphtherie zur Beobachtung kommt, impfte ich dem zuletzt geheilten jungen Kaninchen Diphtherieorganismen in die Schleimbaut der linken Oberlippe und in das Lippenbändchen am 25. März ein. Tags darauf (26. März) fand ich die Stichöffnungen verklebt, die Umgebung derselben intensiv weiss gefärbt. Diese weisse Farbe verdankt der Entwicklung und Verbreitung der das Licht ziemlich stark brechenden Diphtherieorganismen in dem Malpighi'schen Schleimnetz ihre Entstehung. Am 27. März hatten die Organismen in weiterer Umgebung um die Stichöffnungen die verhornten Epithelschichten emporgehoben und hier und da durchbrochen, so dass eine schmierig gelbliche Exsudatmasse aus den unregelmässig durchbrochenen Stellen herausragte. Gegen Abend hing ein 1,2 Cm. langer, 2 und $2\frac{1}{2}$ Mm. breiter Epithelfetzen, von der linken Wangenschleimhaut stammend, an der Seite der Mundspalte heraus. Am Morgen des 28. März bemerkte ich bei etwas forcirter Athmung, hervorgebracht durch die Herausnahme des Thieres aus dem Kasten, dass die Expirationsluft in dem Kehlkopf oder den hinteren Rachenpartien einen ziemlich lauten, keuchenden, rauhen Ton erzeugte. Die Schleimhaut des Zahnfleisches war stellenweise ihres Epithels beraubt und mit sphacelösen gelblichen Belägen bedeckt, ebenso die der Wangen und des Bodens der Mundhöhle. Das Thier frass gar nichts mehr; es war sehr hinfällig geworden. Jetzt begann ich in der oben angegebenen Weise in zweistündlichen Pausen 0,15 Salicylsäure einzugeben. Folgenden Tages (29.) fand ich in Folge der örtlichen Einwirkung der Salicylsäure die Exsudate der Mundhöhle weisslich gefärbt, stellenweise entfernt. An exsudatfreien Stellen erschien das blossliegende Schleimnetz wie in röthlicher Farbe. Das Kaninchen verzehrte tagüber etwas in Milch erweichte Semmel. Die Eingabe der Salicylsäure erfolgte in derselben Weise wie gestern. Spät Abends hörte ich den keuchenden, rauhen Ton bei der Athmung — (Laryngostenose) — durch den Kasten hindurch und am Morgen des 30. März fand ich das Thier in der linken Seitenlage todt.

Die sofort vorgenommene Section lehrte, dass der echt diphtheritische Prozess von der Mundhöhle aus auf den Kehlkopf, Fig. 6 a, und fast über die ganze Trachea Fig. 6 b sich verbreitet hatte. Die Exsudate, welche theilweise inselförmig, theilweise in grossen zusammenhängenden Plaques die Schleimhaut überzogen und durchsetzten, bestanden aus zähen geronnenen Massen, in welchen die Diphtherieorganismen in wahrhaft erstaunlicher Menge wucherten. Die von dem diphtheritischen Prozess frei gebliebenen Schleimhautpartien, Fig. 6 c c, zeigten in Folge ausgedehnter capillarer Stasen und Hämorrhagien eine dunkel blauröthliche Färbung. Nieren, Leber und Milz waren fast normal, sie liessen eine nur spärliche Pilzeinwanderung erkennen. An dem Herzen war die dunkelblauröthliche Färbung des Pericardium visceral. an der Herzspitze und in grossen Flecken über das ganze Organ verbreitet auffallend. Feine Schnitte durch solche Stellen zeigten, dass an der Grenze des Herzfleisches unterhalb des Pericardium, Fig. 7 d, capilläre Hämorrhagien stattgefunden, Fig. 7 b, und dass wegen des Druckes von Seiten der Gewebe die Blutkörperchen eine ovale Gestalt angenommen hatten. Ueber dem ausgetretenen

Blut fanden sich stellenweise grosse, lange Micrococccolonien, Fig. 7 c. In dem angrenzenden Herzfleisch, Fig. 7 e, dessen Muskelfasern in dem gezeichneten Präparat schief durchschnitten und nur angedeutet sind, waren die Venen oft beträchtlich erweitert und enthielten stark wuchernde Plasmakugeln und Micrococcen, Fig. 7 a. Die Sprossung der Plasmakugeln war eine so lebhaft, dass sie in Form von Stalaktiten in das Lumen der Gefässchen hineinragten und die verschiedensten Grade der Abschnürung (Vermehrung durch Theilung) leicht und deutlich erkennen liessen. In dem Herzfleisch d. h. zwischen den Muskelfasern fand ich nur spärliche Mengen sehr zerstreuter Diphtherieorganismen.

Meine Beobachtungen an Kranken, sowie die Resultate der Versuche, die ich leider nicht mehr fortsetzen konnte zeigen, dass wir in der Salicylsäure ein sehr wirksames Mittel gegen die Diphtherie besitzen, dass man aber bei der Verordnung des Mittels wesentlich die verschiedene Art der Anwendung in bestimmten Fällen im Auge behalten muss. Auf die einseitige innerliche Darreichung darf man sich nicht allzusehr verlassen, man muss auch den localen Heerden, von welchen der Organismus fortwährend bedroht wird, die grösste Aufmerksamkeit schenken, d. h. da, wo es überhaupt nöthig ist. In den vorgerückten Stadien einer intensiven Localerkrankung, wozu namentlich der Uebergang des diphtheritischen Prozesses auf die Kehlkopf- und Trachealschleimbaut zu zählen ist, kann auch die Salicylsäure ihre Heilkraft nicht mehr zur Geltung bringen.
