

coccus pyogenes aureus als Krankheitsursache unzweifelhaft nachweisen. Er fand sich in grossen Mengen sowohl an den ulcerirten Klappen, als in der Milz und den Nieren.

Darum braucht natürlich nicht in jedem Falle von ulceröser Endocarditis der Staphylococcus p. aur. als Krankheitserreger zu figuriren. Ich bin im Gegentheil der Ueberzeugung, dass verschiedenen Formen von Endocarditis verschiedene Arten von Mikroorganismen zu Grunde liegen¹⁾; es ist z. B. bei den puerperalen Endocarditiden wahrscheinlich, dass sie durch Streptococcus pyogenes veranlasst werden. Von dieser Voraussetzung ging ich auch bei meinen Thierversuchen aus. Jedenfalls werden wir auf die Beantwortung der Frage nach den pathogenen Organismen der menschlichen Endocarditis nicht mehr lange zu warten haben, da sich dieselbe mit Hülfe der neueren Culturmethoden leicht und sicher lösen lässt.

II. Ueber die künstliche mycotische Endocarditis.

Als ich auf Veranlassung von Herrn Prof. J. Orth die Untersuchung über die Aetiologie der acuten Endocarditiden beim Menschen anfing, beabsichtigte ich, falls mir ein Fall von ulceröser, maligner Endocarditis vorkäme, mit Hülfe der Platten-cultur etwaige pathogene Mikroorganismen zu bestimmen und dann den Versuch zu machen, mit Hülfe derselben an Thieren experimentell eine ähnliche Endocarditis ulcerosa hervorzurufen. Da aber ein frischer Fall von mycotischer menschlicher Endocarditis lange nicht zur Beobachtung kam, so entschlossen wir uns, einige Infectionversuche an Thieren mit solchen Mikroorganismen zu machen, welche bekanntermaassen den bei ulcerösen Menschenendocarditiden vorkommenden ähnlich sind.

Aus den Untersuchungen von Klebs²⁾, Koester³⁾, Maier⁴⁾,

¹⁾ Vergl. Osler, On malignant endocarditis. Brit. med. Journ. March 7. 1885.

²⁾ Weitere Beitr. z. Entstehungsgeschichte der Endocarditis. Archiv f. Exp. Path. Bd. IX.

³⁾ Die embolische Endocarditis. Dieses Archiv Bd. 72. S. 257.

⁴⁾ Ein Fall von prim. Endoc. diphther. Dieses Archiv Bd. 62. S. 145.

Eberth¹⁾, Litten²⁾, Hamburger³⁾, Schedler⁴⁾, Oberbeck⁵⁾, J. Orth⁶⁾ geht hervor, dass es sich hier meistens um Mikrokokken handelt, deren nähere Eigenschaften aber unbekannt sind. Deswegen habe ich für meine Versuche zuerst einige von solchen Mikrokokken gewählt, welche von J. Rosenbach⁷⁾, Krause⁸⁾ und Passet⁹⁾ als pathogene bei septicämischen und pyämischen Prozessen bei Menschen beschrieben sind.

Ottomar Rosenbach¹⁰⁾ hat in seiner Arbeit über artifizielle Herzklappenfehler gezeigt, dass bei Kaninchen eine traumatische Zerstörung der Herzklappen, insbesondere der Aortenklappen, sehr leicht und einfach gemacht werden kann und dass, was für unsern Zweck besonders wichtig war, diese Klappenzerstörung bei Kaninchen keine entzündliche Veränderung oder auch nur Fibrinauflagerung in der Nähe der verletzten Stellen zur Folge hat, während bei Hunden sich danach immer Fibrinauflagerungen und in 2 Fällen (von 11) Mikrokokkenuflagerungen und Embolien in verschiedenen Organen vorfanden. Deswegen haben wir vorgezogen, zu unseren Versuchen Kaninchen zu wählen.

Die Operation wurde in folgender Weise ausgeführt. Nachdem die Art. carotis dext. blossgelegt und das peripherische Ende fest unterbunden war, wurde am centralen Theil eine offene Fadenschlinge angelegt, ein kleiner Schnitt in die Arterienwand gemacht und durch diese Oeffnung eine kleine Sonde in's Lumen eingeführt. Durch leichte Vor- und Rückwärtsbe-

¹⁾ Mycotisch. Endocarditis. Dieses Archiv Bd. 72. S. 103.

²⁾ Ueber septische Erkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. II. 558.

³⁾ Ueber acute Endocard. und Bez. z. d. Bakterien. In.-Diss. 1880. Berlin.

⁴⁾ Zur Casuistik der Herzklappenfehler bei Tripper. In.-Diss. Virchow, Jahresber. II. 546. 1880.

⁵⁾ Casuist. Beitr. z. Lehre v. d. Endocard. ulcerosa. In.-Diss. Göttingen 1881.

⁶⁾ Lehrb. d. Spec. pathol. Anatomie. I. 1883. Berlin.

⁷⁾ Mikroorg. b. d. Wundinfectionskrank. d. Menschen. 1884. Wiesbaden.

⁸⁾ Ueber ein. b. d. acut. Infect. Osteomyelit. etc. Forsch. d. Med. No. 7. 1884.

⁹⁾ Ueber Mikroorg. d. eiter. Zellgewebsentzünd. Forsch. d. Med. No. 2. 1885.

¹⁰⁾ Ueber artif. Herzklappenfehler. Arch. f. Exp. Path. Bd. IX. 1878.

wegung der Sonde wurden ein oder zwei Aortenklappen durchbohrt. Der Erfolg der Operation wurde mit Hülfe des Stethoskop controlirt. Nach gelungener Operation war immer sofort ein sehr deutliches, diastolisches Geräusch hörbar. Nach Herausziehen der Sonde wurde das centrale Ende der Art. carotis unterbunden und die Wunde gut desinficirt (mit Sublimatlösung 1%_{oo} und nach dem Nähen mit Jodoform) und genäht. Gleich nach der Operation oder nach einer gewissen Zeit später wurde in eine Ohrvene mittelst einer Pravaz'schen Spritze eine mehr oder weniger grosse Menge von mit 0,7procentiger Kochsalzlösung fein aufgeschwemmten Culturen der Mikroorganismen injicirt.

Zu den ersten Versuchen nahmen wir den *Streptococcus pyogenes* und *Staphylococcus pyogenes aureus*, welche hier zuerst von Prof. Rosenbach aus dem Eiter rein cultivirt waren.

1. Versuche mit *Streptococcus pyogenes*.

Streptococcus pyogenes ist ein *Micrococcus*, welcher sehr oft in Kettenform vorkommt und sowohl bei niedriger (20° C.) wie bei Körpertemperatur (37° C.) auf Gelatine und Agar-agar wachsen kann; die erstere wird nicht verflüssigt. Strichculturen erscheinen auf Gelatine als zarter graudurchsichtiger, an den Rändern wellenförmiger, auf Agar-agar als punktförmiger Belag. Von Rosenbach war der *Streptococcus pyog.* in 11 von 26 Fällen von geschlossenen Abscessen allein gefunden worden, in 3 zusammen mit *Staphylococcus pyog. aureus*. Zusammen mit dem letzteren war der *Streptococcus* auch in 5 Fällen von Empyemen gezüchtet worden, ebenso in 2 Fällen von Pyämie beim Menschen, während er in 3 Pyämiefällen allein vorhanden war. Von Passet wurde er in 33 geschlossenen Abscessen 8mal allein, und 12 mal zusammen mit *Staphylococcus* beobachtet. Ähnliche kettenförmige Mikrokokken waren von Prof. Orth¹⁾ im eitrigen Exsudat der Peritonitis post partum mikroskopisch stets nachgewiesen worden.

Subcutan injicirt ruft *Streptococcus pyog.* bei Thieren keine regelmässigen Erscheinungen hervor: nach Passet gar nichts, nach Rosenbach bei Mäusen Eiterung und Tod nach 2—4 Ta-

¹⁾ Unters. u. Puerper. Fieber. Dieses Archiv Bd. 58. S. 437.

gen, ebenso nach Krause. Nach Passet ist er fast identisch mit Fehleisen's Streptococcus des Erysipelas und bewirkt am Kaninchenohr eine fast ebensolche erysipelatöse Hautentzündung, wie jener. Die im Institut von Prof. Flügge vorgenommenen Untersuchungen zeigten, dass der Streptococcus des Erysipelas, obgleich in grosser Menge subcutan injicirt, doch wirkungslos bei Mäusen bleibt, während dagegen der Streptococcus pyogenes in geringer Menge injicirt (Stich unter die Haut) zwar auch nichts, aber in etwas grösserer Menge doch zuweilen Septicämie und Tod nach 2—3 Tagen herbeiführt. Bei Injection in's Blut von Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen macht er keine Erscheinungen.

Mit diesem Streptococcus pyog. wurden folgende 7 Versuche an Kaninchen vorgenommen.

Versuch 1.

26. Januar. Bei einem erwachsenen Kaninchen war die Operation der Klappenserstörung gemacht worden, wobei ein ziemlich starker Blutverlust eintrat. 3 Stunden nach der Operation wurde eine Pravaz'sche Spritze voll einer Aufschwemmung von Streptococcus in die Ohrvene injicirt. Diese Aufschwemmung war bereitet aus einer Cultur, die auf der schrägen Oberfläche eines Probirröhrechens gewachsen war, mit 2 ccm sterilisirter 0,7prozentiger Kochsalzlösung.

Am nächsten Tage Temperatur im Rectum $40,5^{\circ}$ C. 48 Stunden nach der Operation starb das Kaninchen. Die unmittelbar nach dem Tode vorgenommene Section ergab Folgendes:

Die Milz ist etwas vergrössert, dunkelroth, blutreich, ebenso die Leber. Das Gewebe des Mediastinum anticum ist ödematos. In der Pericardialhöhle reichliche Menge trüber schleimiger Flüssigkeit. Das Epicardium ist getrübt. In beiden Herzhöhlen grosse frische Blutgerinnsel. In der rechten Herzhälfte nichts Besonderes. In der linken zeigt die grosse Klappe der Bicuspidalis eine bedeutende Verdickung bis zu 1 mm; beide Klappenoberflächen sind mit dicht gelagerten graulichen, sehr feinen Knötchen (kleiner als Mohnkörner) bedeckt. Diese Knötchen sitzen fest und sind stellenweise mit leicht abzunehmenden Fibringerinnseln bedeckt. Die Aorta ist im Ganzen ein wenig erweitert. Die linke Aortenklappe hat in der Basis ein Loch, durch welches eine kleine Sonde durchgeföhrt werden kann. Auf der Klappenoberfläche, besonders in der Umgebung des Lochs, finden sich ebenfalls mehrere kleine grauliche Knötchen. Die anderen Klappen sind ohne Veränderung. An der Aortenintima, nach oben von der zerstörten Klappe, sitzen vier, den eben beschriebenen ähnlichen Knötchen; an der Abgangsstelle der Carotis liegt eine Gruppe ebensolcher von Linsengrösse. An der Ligaturstelle in der Carotis ein etwas entfärbtes Blutgerinnsel (Thrombus).

In der linken, nicht operirten Carotis, sowie auch in der Aorta thoracica sind keine Veränderungen.

In den Lungen sehr kleine punktförmige, subpleurale Blutungen und Hyperämie der hinteren Theile. In beiden Nieren verbreitete nekrotische, entfärbte Heerde, welche an der Oberfläche wie grauweissliche unregelmässig gestaltete Flecken bis zu 1 qcm Grösse sich darstellen, an Durchschnitten keilförmig durch die Rinde in die Marks substanz dringen und von einem dunkelrothen Hof umgeben sind. Im Darm nichts Besonderes. Das linke Kniegelenk etwas geschwollen, enthält ziemlich viel eitriges Exsudat; sein seröser Ueberzug ist hyperämisch. In der oberflächlich geheilten Operationswunde am Halse ein wenig Eiter.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Kniegelenkeiters, des Bluts, des pericardialen Exsudats und des Eiters aus der Halswunde, wurde überall in grosser Menge ein dem injicirten Streptococcus ähnlicher Micrococcus nachgewiesen. Am reichlichsten war er im Kniegelenkeiter vorhanden, welcher wie eine Reincultur dieses Micrococcus erschien. Aus Blut, Milz-, Leber-, Nierensaft und Kniegelenkeiter wurden Plattenculturen mit 5prozentiger Nährgelatine gemacht. Nach Verlauf von 4 Tagen entwickelten sich bei Zimmertemperatur (20°) in den in den Brütofen gestellten Platten kleine (bei schwacher Vergrösserung 1 : 100) gelbliche, scharf contourirte Colonien von Streptococcus pyog. in grosser Menge. In Harnculturen waren auch dieselben Mikrokokken gewachsen.

Die nach oben beschriebenen Methoden und Färbungen angefertigten Schnittpräparate von der erkrankten Bicuspidalis zeigten, dass die ganze Klappenverdickung aus dichten Haufen von Mikrokokken und einer verhältnismässig kleinen Menge von rothen Blutkörperchen mit spärlichen Fibrinfäden und weissen Blutkörperchen bestand. Das eigentliche Klappengewebe erschien als ein schmaler Streifen schwach gefärbten Gewebes. Nach der Gram'schen Methode und mit alk. Methylenblau färbten sich die Mikrokokken gleich gut und scharf. In dünnen Stellen der Schnitte, an den Rändern der Mikrokokkenanhäufungen trat die kettenförmige Anordnung der Mikrokokken besser hervor, aber die Ketten selbst waren meistens nicht lange und bestanden nur aus 2, 3 bis 5 Kokken, nur ausnahmsweise erschienen sie etwas länger.

Ein noch besseres Bild boten die Schnitte aus den Carotisknötchen dar. Die Verdickungen bestanden auch hier aus zahllosen Mikrokokken und feinen Fibrinfäden; aber hier konnte man besser sehen, wie die Mikrokokken in das Gewebe der Arterienwand, selbst in die Muscularis hineindrangen. Auf der Gränze der Mikrokokkenauflagerungen zeigte die Muscularis das deutliche Bild der Gewebsnekrose, welche in Form entfärbter, leicht bemerkbarer Streifen sich darstellte. Von Störungen der Continuität als Folgen des mechanischen Insultes war an der Muscularis nichts zu bemerken. Die Nierenherde erwiesen sich im Wesentlichen als nekrotische Infarcte, die Gränze zwischen nekrotischem und gesundem Gewebe war deutlich und scharf; der Unterschied in der Farbe (mit Methylenblau) sehr prägnant. In

der Zwischenzone waren fast alle interstitiellen Blutgefäße, sowie die Schlingen der Malpighi'schen Körperchen dicht mit Mikrokokken gefüllt, so dass die mit Methylenblau gefärbten Schnitte an künstlich mit Berlinerblau injicirte Präparate erinnerten. In einigen Malpighi'schen Körperchen lagen die Mikrokokken ausserhalb der Gefäßschlingen in dem Kapselraum, so dass man den Weg des Durchgangs in die Harnkanälchen sich klar vorstellen konnte. In den Capillaren erschienen die Mikrokokken zuweilen in ganz hübschen, langen lockenartig verbundenen Ketten. Sonst war keine Veränderung, besonders keine eitrige Infiltration zu bemerken.

In anderen Organen (Milz, Leber) fanden sich die Mikrokokken nur in spärlicher Menge; aber in Schnitten konnte man sie immer gut sehen, sowohl zerstreut in den Blutgefäßen, als auch inmitten der endothelialen und bindegewebigen Zellen der Milz und des Leberstroma, wie in den farblosen Blutkörperchen der Capillaren.

Versuch 2.

Am 26. Januar wurde die Operation der Klappenzerstörung vorgenommen. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden Injection einer Pravaz'schen Spritze von derselben Streptococcusaufschwemmung, wie im ersten Versuche. Am nächsten Tag, ungefähr 26 Stunden nach der Operation starb das Kaninchen. Temp. vor dem Tode $39,7^{\circ}$ C. Section sofort. Die Milz ist etwas vergrössert. In der Pericardialhöhle ziemlich viel trübe röthliche Flüssigkeit. Das Epicardium ist getrübt. Auf der hinteren Oberfläche des Herzens liegt subpericardial ein kleines, stecknadelkopfgrosses, weisses Fleckchen mit dunkelrother Umgebung. In beiden Herzhöhlen frische Blutgerinnsel. Die linke Aortenklappe ist durchbohrt und am Rand des Lochs mit mehreren kleinen, submiliaren, graulichen Knötchen bedeckt. Andere Klappen, sowie auch die Bicuspidalis, ohne Veränderung. In der Aorta selbst wie in der Carotis auch nichts Besonderes. Dem weissen Fleckchen der Herzoberfläche entsprechend bemerkte man an der inneren Wand des linken Ventrikels ein grauliches Fleckchen mit einer Vertiefung, welche wahrscheinlich bei der Operation mit der Sonde gemacht worden war. In den Lungen schwache Hyperämie. In den Nieren nichts Abnormes.

Es ist klar, dass in diesem Versuch die bei der Operation in der Herz-musculatur gemachte Wunde den Tod des Thieres beschleunigte. In mikroskopischen Schnitten von den Aortenklappen traten grosse Mengen von Mikrokokken hervor, welche auch der Aortenwand ansassen. Auch hier konnte man in dem darunterliegenden Gewebe die Erscheinungen der Nekrose sehen. In der Pericardialflüssigkeit waren auch zahllose Mikrokokken vorhanden.

Versuch 3.

26. Januar. Dieselbe Operation. Deutliches Geräusch. Nach 22 Stunden wurde eine Pravaz'sche Spritze der Streptococcusaufschwemmung in's Blut injicirt.

Temp. 39,7. 28. Januar Temp. 41,2. 29. Januar 40,9. 30. Januar 37,8.

$\frac{2}{2}$ Uhr Nachmittag, d. h. 4 Tage nach der Operation und 3 nach der Streptococeusinjection, starb das Kaninchen. Frische Section. An der Operationswunde unter der Haut ein wenig trockener Eiter. Die Milz ist doppelt so gross, als normal und hyperämisch. In der Pericardialhöhle ziemlich grosse Menge blutiger Flüssigkeit und ein kleines grauweissliches Fibringerinnsel, welches nicht fest an der hinteren Herzoberfläche haftet. An dieser Stelle bemerkt man am Epicardium einige kleine grauweissliche Fleckchen von unregelmässiger Gestalt mit Hyperämie in der Umgebung. Das ganze Epicardium ist getrübt und etwas geschwollen. Auf Schnitten durch die Herzwand erscheinen diese Fleckchen als graue Streifen, welche durch die ganze Dicke der Wand des linken Ventrikels gehen. Im rechten Herz findet sich flüssiges Blut, im linken auch geronnenes. An der grossen Klappe der Valv. bicuspidalis befinden sich gelbliche knotige Verdickungen bis zu Hanfkorngrösse. An der Ventrikelseite sitzt an dieser Klappe ziemlich fest ein Thrombus, welcher wie ein rothes, mit gelblichen Heerdchen versehenes und in das Aortenlumen hineinragendes Bändchen erscheint. Die linke Aortenklappe ist durchbohrt; an der Seite des Sinus Valsalvae liegt an der Klappe ein graues Knötchen von der Grösse eines Hirsekornes. An der Intima der Aorta, in der Nähe der Klappe, befinden sich 7—8 kleine, submiliare, graue Knötchen; einige ziehen sich nach oben bis zur Art. carotis. An der Abgangsstelle der letzteren sitzt ein gelbes Knötchen, welches etwas grösser ist, als ein Hirsekorn. Alle Auflagerungen sitzen fest und lassen sich mit Hülfe des Messers nicht leicht ablösen. In den anderen Arterien findet sich nichts. Die Lungen sind intensiv rosa gefärbt. An zwei Stellen befinden sich dunkelrothe keilförmige Blutungsheerde von Hanfkorngrösse. In der rechten Niere bemerkt man an der Oberfläche gelbliche unregelmässige Flecken, von Linsengrösse, welche keilförmig durch die ganze Rinde hindurchgehen. In der linken Niere findet sich nichts, und ebenso in den anderen Organen nichts Wichtiges. Das Knochenmark ist dunkelroth. Die Glandulae axillares sind etwas geschwollen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung bekam man ein dem oben beschriebenen ähnliches Bild. An den Klappen dichte Mikrokokkenwucherungen; in der Herzmusculatur nekrotische Heerde und stellenweise Mikrokokkenthromben in den Gefässen. In der Milz Mikrokokkenthromben in kleinen Gefässen und kleine nekrotische Heerde in der Umgebung derselben. In der pericardialen Flüssigkeit ebenfalls viele Streptokokken.

Versuch 4.

26. Januar. Operation der Klappenzerstörung. Nach 22 Stunden wurde eine Pravaz'sche Spritze einer Aufschwemmung von Streptocoecuscultur in die Blutbahn injicirt. Temp. 28. Januar 40° C., 29. Januar 41°, 30. Januar 41,2°. 31. Januar Tod, 5 Tage nach der Operation und 4 Tage nach der Injection. Section. An der Stelle der Wunde findet sich ein kleiner Abscess mit dickem Eiter. Das Herz ist dilatirt. Die Herzhöhlen enthalten rothe

und weisse Blutgerinnsel. In dem rechten Herzen zeigt sich in dem Conus arteriosus eine aneurysmatische Ausbuchtung von Hanfkorngrösse, welche von der linken Herzhälfte ausgeht. In der Nähe sitzt eine weiche fibrinöse Excrescenz von Hanfkorngrösse. In den linken Herzen an der Bicuspidalis finden sich ziemlich viele, kleine, submiliare, graue Knötchen, welche theilweise auch auf die Chordae tendineae übergehen. Die linke Aortenklappe ist durchbohrt. In der Umgebung des Loches sitzen drei kleine Knötchen; in der Aorta ein Knötchen. Hinter der rechten Aortenklappe im Sinus Valsalvae finden sich zwei Oeffnungen, welche in die oben erwähnte aneurysmatische Ausbuchtung führen. Die Mitte ist nicht vergrössert. In den Lungen, sowie in den Nieren findet sich ebenfalls nichts Besonderes.

In den Stichculturen, welche aus dem Blut auf Agar-agar angelegt wurden, wachsen die Streptokokken. In mikroskopischen Präparaten aus dem Blut fanden sich ebenfalls viele Mikrokokken. Die mikroskopische Untersuchung von Schnitten aus der Bicuspidalis zeigte auch grosse Wucherungen von Mikrokokken.

Versuch 5.

26. Januar Operation. Nach 2 Tagen Injection von $\frac{1}{2}$ Pravaz'schen Spritze voll Streptococcusaufschwemmung. 27. Jan. Temp. 39,2, 28. Jan. 39,5, 29. Jan. 41,1. 30. Jan. wurde das Kaninchen tott gefunden. Section: In der Bauchhöhle reichliche Menge trüber, schleimiger Flüssigkeit. Milz nicht vergrössert. In der Pericardialhöhle gleichfalls ziemlich reichlich trübe Flüssigkeit. In den beiden Herzhälften Fibringerinnsel und flüssiges Blut. Die vordere Aortenklappe an der Basis durchbohrt; weder auf derselben, noch in der Aorta, noch in der Carotis irgend welche Auflagerungen oder Excrescenzen. An der Unterbindungsstelle der Carotis ein kurzer Thrombus. In den Lungen geringe Hyperämie und Oedem der hinteren Theile. In den Nieren, der Leber und dem Darm nichts Besonderes. Die Halswunde ist oberflächlich geheilt, darunter ein ziemlich umfangreicher Eiterheerd mit dickem Inhalt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten Deckgläschen-präparate vom Peritonäl- und Pericardialexsudat, vom Blut und von den Organen kurze, biscuitförmige Bakterien, ähnlich den Bakterien der Kaninchensepticämie, in grosser Menge. In Culturen aus dem Blut entwickelte sich keine einzige Streptococcuscolonie, wohl aber in erheblicher Menge Colonien der eben erwähnten Bakterien.

Versuch 6.

26. Januar. Operation nicht ganz gelungen. Ungeachtet wiederholter Versuche, die Sonde einzuführen, war doch kein deutliches Geräusch zu hören. Nach 2 Tagen Injection $\frac{1}{2}$ Pravaz'schen Spritze voll Streptococcus- aufschwemmung. Am 6. Februar starb das Kaninchen, d. h. nach 11 Tagen. Section: Unter der zugeheilten Halswunde bedeutende Ansammlung von dünnem Eiter. Hyperämie und Oedem der Lungen. Die Herzklappen nicht

durchbohrt. In der Carotis ein kleiner entfärbter Thrombus an der Unterbindungsstelle. In den Organen keine merklichen Veränderungen. Im Eiter der Wunde Ketten von Mikrokokken, die aber bedeutend grösser als Streptococcus pyogenes sind.

Versuch 7.

6. Februar Operation. Geräusch nicht ganz deutlich zu hören. Eine Stunde nach der Operation Injection von $\frac{1}{4}$ Pravaz'scher Sprize voll sehr verdünnter Streptococcusaufschwemmung. 17. Februar, d. h. nach 11 Tagen, wurde das Kaninchen am Morgen im Kasten todt gefunden. Section: An der Wundstelle eine geringe Menge fast trockenen Eiters. Herz bedeutend vergrössert. In der Mitte der vorderen Wand des rechten Ventrikels befindet sich ein weisslicher Flecken, der auf dem Durchschnitt als hanfkorn-grosses Knötchen erscheint, das die ganze Dicke der Wand durchsetzt und vom Endocardium aus sichtbar ist. Auf der Bicuspidalis eine gelbliche knötchenförmige Verdickung und ein kleiner, gelblicher, lose anhaftender Thrombus. Auf der an zwei Stellen durchbohrten linken Aortenklappe ein warzenförmiges Knötchen von grauer Farbe und von der Grösse eines Hanfkorns. An der Austrittsstelle der Carotis eine etwas kleinere weiche Excrenz. An den Lungen einige kleine subpleurale Extravasate. Die Milz ist etwa um das 5fache vergrössert, Länge 5 cm, Breite bis 1 cm, dunkelroth, von weicher Consistenz. Beide Nieren vergrössert, enthalten zahlreiche grosse, keilförmige, nekrotische Heerde von gelblicher Farbe. Ein Infarct von mehr gelber Farbe durchsetzt nicht allein die Cortical-, sondern auch die ganze Marksustanz. In der Leber und im Darm nichts Besonderes. — Sticheulturen aus dem Blut lieferten Streptococcus.

Bei der mikroskopischen Untersuchung von Schnittpräparaten der Bicuspidalis erhielt ich ein ähnliches Bild wie in Versuch 1 — derselbe Thrombus, dieselbe Masse von Mikrokokken; doch war ausserdem eine nur wenig merkliche Proliferation endothelialer Endocardialzellen sichtbar. In der Umgebung der Kokkencolonien, im Gewebe und im Fibrin thrombus eine entfärbte Zone. In den Nieren nekrotische Heerde, und stellenweise die Schlingen der Glomeruli gleichsam injicirt von Mikrokokken. In der Leber: massenhafte Mikrokokken in den Bindegewebszellen, in den farblosen Blutkörperchen und frei in den Gefässen. In der Milz eine grosse Anzahl kleiner nekrotischer Heerde und Mikrokokkenhaufen sowohl in den Blutgefässen als auch in den Capillaren.

Aus den eben beschriebenen Injectionsversuchen mit Streptococcus folgt, dass wir nach vorausgegangener Durchbohrung der Aortenklappen ein der mycotischen oder ulcerösen Endocarditis des Menschen ähnliches Bild erhielten. Es wurden dieselben aus einer grossen Menge von Mikrokokken und aus Fibrin bestehenden, ziemlich weichen Auflagerungen auf dem Endocardium

beobachtet, die Mikrokokken drangen hier ebenso in die Tiefe des Gewebes und riefen überall Nekrose desselben in ihrer Umgebung hervor, was bei der Färbung mit alkalischer Methylenblaulösung deutlich hervortrat, da die nekrotische Zone immer farblos blieb. Ein Unterschied besteht nur darin, dass eine deutliche entzündliche Reaction in der Umgebung der nekrotischen Stellen fehlte, was sowohl von Eigenthümlichkeiten des Kaninchengewebes, wie von den Eigenschaften des Streptococcus abhängig sein kann. Eine Aehnlichkeit zwischen der menschlichen und unserer experimentellen mycotischen Endocarditis besteht weiterhin darin, dass die sich ablösenden Partikelchen der Auflagerungen in entfernten Organen Metastasen bewirkten, meistens Infarcte der Nieren, einmal solche der Milz und einmal Eiterung im Kniegelenk. Hierbei muss aber der Umstand besonders hervorgehoben werden, dass die Niereninfarcte, ungeachtet der grossen Menge der in ihnen vorhandenen Mikrokokken im Gegensatz zu den Erscheinungen beim Menschen, durchgängig den Charakter einfacher nekrotischer Infarcte trugen und nichts der eitrigen Infiltration Aehnliches zeigten.

Ferner möchte ich hinsichtlich der Eigenthümlichkeiten der von uns erhaltenen Endocarditis darauf hinweisen, dass die Mikrokokkenablagerungen nicht nur an den Durchbohrungsstellen der Klappen erhalten wurden, sondern auch an anderen bei der Operation weniger insultirten Stellen, wie in der Carotis und Aorta; am reichlichsten aber immer an der Bicuspidalis, welche nur sehr leicht verletzt sein konnte.

Die Controlversuche mit Streptococcusinjectionen in's Blut gesunder, nicht operirter Kaninchen, zeigten, dass die letzteren eine zehnmal grössere Quantität dieser Aufschwemmungen, als bei den Operirten angewandt waren, leicht ertrugen, und auch nicht einmal vorübergehende Krankheitserscheinungen darboten.

In einer anderen Arbeit werde ich Gelegenheit haben, zu zeigen, dass die Mikrokokken hierbei von den fixen Bindegewebszellen der Organe, namentlich der Leber und der Milz aufgenommen werden und dort zu Grunde gehen.

Somit beweisen diese Versuche mit Injectionen von Streptococcus beim operirten Kaninchen auf's Ueberzeugendste, dass an und für sich für das Thier unschädliche Mikroorganismen bei

Verletzung der Klappen eine schwere und tödtliche Herzerkrankung hervorrufen.

Was die Versuche 5 und 6 anbetrifft, so zeigten sie, dass bei Injection von Mikroorganismen in's Blut, wenn dieselbe 2 Tage nach der Operation gemacht wird, die Kaninchen gesund bleiben. Ausserdem zeigte der Versuch 5 noch einiges Besondere: 2 Tage nach Injection von Streptococcus in's Blut starb das Kaninchen an Septicämie, wobei in allen Organen und im Blut ovale Bakterien in grosser Menge vorhanden waren. Dass etwaige Unreinheit der Cultur nicht Schuld daran war, wird dadurch bewiesen, dass ein anderes Kaninchen, welchem die andere Hälfte derselben Cultur injicirt wurde, gesund blieb. Augenscheinlich fand in dem betreffenden Versuch eine Selbst-infection, vielleicht von der Wunde aus statt. Interessant ist, dass in diesem Fall weder in Culturen aus dem Blut, noch in solchen aus den Organen sich eine Streptococcuscolonie entwickelte. Es wurden nur Colonien der obenerwähnten ovalen Bakterien erhalten.

Die offenbar nicht ganz gelungene Operation der Klappendurchbohrung im Versuch 6, konnte nicht das negative Resultat zur Folge haben, da die Versuche gezeigt hatten, dass, abgesehen von der Durchbohrung der Klappen schon die oberflächlichen Insulte, die bei der Operation an der Intima der Carotis und Aorta und an der Bicuspidalis stattfinden, genügen, um die Ansiedlung und das Gedeihen der Mikroorganismen zu ermöglichen.

2. Versuche mit *Staphylococcus pyogenes aureus*.

Nach Rosenbach findet sich der Staph. p. aur. im Eiter geschlossener Abscesse ebenso häufig wie Streptococcus, nach Passet häufiger. Krause und Becker fanden einen ähnlichen Micrococcus bei Osteomyelitis. Dieser Micrococcus wächst gleich gut bei Zimmer- und Körpertemperatur. In Sticheculturen verflüssigt er die Gelatine, wobei er sich gelb färbt. Auf der Oberfläche von Agar wächst er zu einer dicken Schicht von gelber Farbe aus. Er besitzt grosse Widerstandsfähigkeit, stirbt nicht ab in alten Culturen und wird nach Passet sogar durch einmaliges Aufkochen nicht getötet.

Subcutan geimpft ruft er bei Thieren Eiterung und Tod hervor; ebenso bei Injection in die Pleura- und Peritonäalhöhle und in das Kniegelenk. Bei der Injection in's Blut bewirkt er nach Passet und Krause in den Nieren nekrotische Infarcte und Tod. Unsere Injectionen von Staph. p. aur. in's Blut gesunder Thiere zeigten, dass sich in den Nieren zwar immer Eiterheerde — das eigentliche Bild der eitrigen insel förmigen Nephritis — bilden, aber keine Infarcte. Die ganze Nierenoberfläche erscheint hierbei wie übersät mit weisslichen, hanfkorngrossen Knötchen mit dunkelrothen Höfen. Auf dem Durchschnitt gehen die Knötchen von der Oberfläche aus in Streifen von derselben Farbe und mit ebenso stark hyperämischer Umgebung über; diese Streifen laufen von den Papillen radiär nach der Oberfläche. Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich immer nicht grosse, aber zahlreiche Eiterheerde, die nicht nur im interstitiellen Bindegewebe liegen, sondern auch die Harnkanälchen und die Glomeruli umgreifen.

Nach Färbung in alkalischer Methylenblaulösung entfärben sich diese Heerde bei nachfolgender Behandlung mit $\frac{1}{2}$ prozentiger Essigsäure, während das eitrig infiltrirte Gewebe in der Umgebung dieser Heerde stark gefärbt bleibt. Die Mikrokokken finden sich in den anliegenden Gefässen in ziemlich bedeutender Menge, zuweilen in Form von Mikrokokkenthromben. In den Eiterherden selbst dagegen sind keine Mikrokokken, oder nur sehr wenige hie und da zerstreut, oder in kleinen Gruppen sichtbar. Mit diesem *Staphylococcus pyog. aureus* wurden die drei folgenden Versuche angestellt.

Versuch 8.

5. Februar. Die Operation der Klappenverletzung. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden wurden 2 Theilstriche einer Pravaz'schen Spritze von der *Staphylococcus*-Aufschwemmung (Schrägcultur von einem Agar-agar Probirröhren auf 2 ccm 0,7 pCt. Kochsalzlösung) in die Ohrvene injicirt. Am dritten Tage, ungefähr 40 Stunden nach der Operation, wurde das Kaninchen tott gefunden. Section. Die Halswunde ist genügend rein. Am Herzen, sowohl rechts, als links, sieht man subepicardial zerstreute submiliare grauliche Knötchen. Auf der Bicuspidalis zahlreiche submiliare Knötchen von grauweisser Farbe. Unter der kleinen Klappe der Bicuspidalis im Endocardium sitzt ebenfalls eine Gruppe ähnlicher Knötchen. Eine eben solche Gruppe unter dem Endocardium der Ventrikelscheidewand. Die linke Aortenklappe ist durchbohrt;

am Rande des Loches liegt ein Kranz von graulichen Knötchen. Auf der vorderen Klappe gleichfalls drei Knötchen, von Hirsekorngrösse. In der Aorta nach oben von der perforirten Klappe in der Ausdehnung von $1\frac{1}{2}$ cm liegt eine Gruppe von kleinen dicht gelagerten grauen Knötchen. An der Abgangsstelle der rechten Carotis gleichfalls eine Knötchengruppe. An der Unterbindungsstelle der Carotis ein theilweise entfärbter Thrombus. In der gesunden Carotis nichts. In den Lungen Hyperämie der hinteren Theile. In der Milz zwei nekrotische, keilförmige, infarctähnliche Heerde. In der Leber auch zwei nekrotische Infarcte, welche am vorderen Rand liegen, keilförmig gestaltet sind (die Basis am Rande bis $1\frac{1}{2}$ cm breit) und nur durch ihre blassen Färbung sich von dem normalen Lebergewebe abheben. In beiden Nieren sehr viele, ziemlich grosse (bis zu $\frac{1}{2}$ qcm), keilförmige Infarcte, welche an der Nierenoberfläche als graugelbliche Flecken von unregelmässiger Gestalt mit dunkelrother Umgebung sich darstellen. An der Darmserosa bemerkt man auch einige grauweissliche subserös gelagerte Knötchen, welche theilweise Hanfkorngrösse erreichen. Einige von den Knötchen sitzen an den den Peyer'schen Haufen entsprechenden Stellen, andere an anderen Stellen. In der linken Hälfte des Gehirns befindet sich an der Pia mater auch ein graues Knötchen, hirsekorngross, mit hyperämischer Umgebung.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Bicuspidalis — und Aortenaufklagerungen erhielten wir ein der Streptococcus-Endocarditis ähnliches Bild, aber doch mit einigen Unterschieden. Die Verdickungen bestanden auch aus Fibrin und Blutzellen, aber es fanden sich in denselben nur spärliche Mikrokokken zerstreut oder gruppenweise vor. In der Nähe der Klappenbasis fand sich in der Musculatur ein eitriger Heerd, ein kleiner Abscess, welcher aber auch nur eine geringe Menge von Mikrokokken enthielt. In den Nieren erschienen sowohl die in Nekrose befindlichen Theile, als auch die Eiterherde denen ähnlich, welche in den Versuchen mit Staphylococcus-injection bei nicht operirten Kaninchen beobachtet worden waren. Die Eiterherde selbst enthielten nur sehr wenig Mikrokokken oder gar keine. Die nahegelegenen Gefässe und die Schlingen einiger Glomeruli waren dagegen zum Theil dicht mit Mikroorganismen (Staphylococci) gefüllt, aber doch nicht in solchem Grade, wie bei Streptococcus-Endocarditis. Die Darmknötchen stellten auch kleine Eiterherde dar, in welchen sich eine ziemlich grosse Menge von Mikrokokken befand, theils in dem Lumen der Gefässe, theils im Eiter selbst. In der Leber kam mehr der nekrotische Charakter des Infarctes zum Vorschein, doch fehlte nicht eine Infiltration mit indifferenten Zellen in dem interlobulären Gewebe. Einige Capillaren an der Gränze des nekrotischen und gesunden Gewebes, wie auch in dem nekrotischen Gewebe selbst waren mit Mikrokokken gefüllt. Die Nekrose mit beginnender eitriger Infiltration trat auch in den Präparaten von Knötchen aus der Herzmusculatur hervor und zwar immer besser und schärfer an den mit alkalischer Methylenblaulösung gefärbten.

Was die Mikrokokken selbst betrifft, so waren sie immer in Haufen dicht zusammengelagert und falls sie als Ketten auftraten, so geschah dies doch

nur in Form ganz kurzer, aus nicht mehr als drei Kokken zusammengesetzter.

Versuch 9.

Am 5. Februar wurde ein Kaninchen operirt und demselben nach $1\frac{1}{2}$ Stunden $2\frac{1}{2}$ Theilstriche einer Pravaz'schen Spritze mit derselben Aufschwemmung, wie im vorigen Versuch, injicirt. Während der Operation verlor das Kaninchen ziemlich viel Blut. Am folgenden Morgen wurde das Kaninchen tot aufgefunden. Section: In der Pericardialhöhle ziemlich viel trübe Flüssigkeit. Die vordere Aortenklappe erwies sich als durchbohrt. In der Nähe der Öffnung ein sehr kleines, grauliches Knötchen. Auf der Bicuspidalis zahlreiche kleine Knötchen. In den Nieren zahlreiche punktförmige Extravasate. In den übrigen Organen nichts Besonderes.

In Sticheculturen von Blut in Gelatine entwickelten sich charakteristische Staph. p. aur.-Colonien mit nachfolgender Verflüssigung.

Versuch 10.

Am 12. Februar wurden einem Kaninchen nach der Operation 2 Theilstriche einer Pravaz'schen Spritze mit sehr verdünnter Staph. p. aur.-Aufschwemmung injicirt. Am 23. März, d. h. 38 Tage nach der Operation, starb das Kaninchen. Section: Die vordere Aortenklappe erwies sich als durchbohrt, aber weder in der Umgebung des Lochs, noch in der Aorta, noch auf den anderen Klappen fanden sich irgend welche Auflagerungen oder überhaupt Veränderungen. In den übrigen Organen gleichfalls negativer Befund. Die Wunde ganz verheilt. In Culturen aus dem Blut entwickelte sich nichts. In diesem Fall stand also die Todesursache in keiner Beziehung weder zur Operation noch zur Staphylococcusinjection. Dieser Versuch zeigt, dass bei Injection von sehr geringen Mengen des Pilzes es vorkommen kann, dass weder Mikrokokkenablagerungen noch Endocarditis stattfinden.

3. Versuche mit *Staphylococcus endocarditidis*.

Nachdem ich aus Culturen eines Falles von ulceröser Endocarditis des Menschen Mikrokokken isolirt hatte, die sich in nichts von Staph. p. aur. unterschieden, machte ich 2 Versuche mit Injection derselben beim operirten Kaninchen.

Versuch 11 und 12.

20. Februar. Das erste Kaninchen erhielt 2 Stunden nach der Operation 3, das zweite $1\frac{1}{2}$ Theilstriche einer verdünnten Aufschwemmung von Staph. endoc. hominis. Das erste starb am 27. Febr. um 10 Uhr Morgens, d. h. 7 Tage nach der Operation. Section unmittelbar nach dem Tode: In der Pericardialhöhle nichts Abnormes; die Aortenklappen erwiesen sich als nicht durchbohrt, aber auf der Intima der Aorta zahlreiche kleine, grauliche Knötchen,

die sich von der linken Klappe hinauf bis zur Carotis dextra hinzogen. Im linken Ventrikel auf der Scheidewand im Endocardium drei grauliche Knötchen; im rechten Vorhof an der Basis der Tricuspidalis ein erbsengroßer Knoten von gelber Farbe; neben demselben, auf der anderen Seite der Einmündungsstelle der Herzvene ein zweites, nur mohnkorngrosses Knötchen. Die Milz etwas vergrössert. In den Nieren zahlreiche, gruppenförmig prominirende, grauliche Knötchen, die auf dem Durchschnitt als keilförmige, gelblichgraue Streifen erscheinen, und eine dunkelrothe Umgebung zeigen. In der Leber nichts Bemerkenswerthes.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Aortenknötchen fanden sich Fibrinablagerungen mit geringem Mikrokokkengehalt. Ausserdem wurde eine geringe Proliferation der Endothelzellen bemerkt. Die Gewebsnekrose in der Umgebung sehr deutlich. In den Nieren Eiterherde mit zerstreuten, kleinen Gruppen von Mikrokokken und mit kleinen, aus denselben bestehenden Thromben grösstenteils in den Gefässen der Markschicht. In der Leber gleichfalls zerstreute Mikrokokkenthromben der kleinen Gefässen und in der Umgebung derselben geringe Gewebsnekrose.

Das zweite Kaninchen (Vers. 12) starb 3 Tage nach Injection von Staphylococcus endocarditidis hominis. Section: Auf der Herzspitze zwei punktförmige grauliche Flecke. Die grosse Klappe der Bicuspidalis ist mit zahlreichen, miliaren, graulichen Knötchen bedeckt, wie wenn sie mit Sand bestreut wäre. Die linke Aortenklappe durchbohrt, am Rande des Lochs jedoch keinerlei Veränderung. Auf der Aortenintima an der Abgangsstelle der Carotis dextra zwei kleine graue Knötchen. In den Lungen und der Leber nichts Besonderes. Die Milz etwas vergrössert. An den Nieren fast die ganze Oberfläche bedeckt mit ziemlich grossen, unregelmässig gestalteten, blassen Flecken, die auf dem Durchschnitt als keilförmige Infarcte erscheinen; einige von ihnen zeigen die Färbung nekrotischen Gewebes, andere dagegen besitzen mehr das Aussehen von Eiterherden mit Extravasaten in der Umgebung. An einer Stelle der Dünndarmserosa ein graulich-weisses, mohnkorngrosses Knötchen, von einem rothen Hof injicirter Gefässen umgeben.

Aus der Beschreibung der eben angeführten Fälle ist ersichtlich, dass die durch Injection des Staphylococcus endoc. hom. erhaltene Endocarditis ähnlich der durch Staphyl. pyog. aur. bewirkten ist. Hierbei trat wiederum im Gegensatz zu der durch Streptococcus hervorgerufenen Endocarditis deutlich hervor: geringeres Wachsthum der Mikrokokken, sowie die Eigenschaft des Staphylococcus das Gewebe zu reizen und dadurch eine geringere oder grössere Eiterung zu bedingen. Die Auflagerungen auf den Klappen und in den grossen Gefässen erschienen als Thromben, die nur zerstreut oder in kleinen Häufchen Mikrokokken enthielten. Die Zone der Gewebsnekrose war

bedeutend breiter als bei Streptococcus, und dazu gesellte sich häufig eitrige Infiltration des angrenzenden gefäßhaltigen Gewebes, z. B. der Herzmusculatur an der Basis der Aortenklappen. Ebenso auch zeigten die Infarcte bei Streptococcus nur die Erscheinungen der anämischen Nekrose, während bei Staphylococcus überall, in den Nieren, der Leber, dem Darm und im Gehirn der eitrige Charakter der Metastasen hervortrat.

Zugleich mit den Injectionsversuchen mit den obengenannten Mikroorganismen wurde eine Anzahl Kaninchen in der angegebenen Weise operirt, jedoch ohne nachfolgende Mikrokokken-injection. Andererseits wurden Controlversuche mit Einführung einiger anderer Mikroorganismen in die Blutbahn angestellt.

4. Controlversuche ohne Injection.

Versuch 13, 14, 15, 16.

4 Kaninchen wurde die Klappendurchbohrung gemacht; dann wurden sie nach je 10, 11, 31 und 43 Tagen mittelst Chloroform getötet. Section: In allen diesen Fällen war die Oeffnung in der Aortenklappe (meistens der linken) unverändert geblieben. Weder auf der Klappe in der Umgebung der Oeffnung, noch auf der Bicuspidalis, noch auf der Aorta irgend welche Veränderung; nur an der Unterbindungsstelle der Carotis ein kurzer Thrombus.

Die mikroskopische Untersuchung von Schnitten aus den durchbohrten Klappen zeigte weder Fibrinablagerung, noch Nekrose, mit einem Wort keinerlei Reactionserscheinung.

5. Controlinjection mit Microc. tetragenus.

Der Microc. tetragenus ist von Prof. Flügge hieselbst isolirt aus dem Sputum Schwindsüchtiger, in dem er ziemlich häufig vorkommt. Er besitzt die Eigenschaft, sich meistens zu 4 Individuen zu gruppiren, die in eine schleimartige Substanz eingebettet sind, wächst gleich gut bei Zimmer- und bei Körpertemperatur. Auf der Oberfläche der Nährböden bildet er einen dicken, weissen Belag. Hunden und Kaninchen in's Blut injicirt bleibt er wirkungslos. Durch subcutane Impfung desselben gehen weisse Mäuse ausnahmslos und graue meistens an Septicämie zu Grunde.

Versuch 17 und 18.

Am 5. Februar wurde zweien Kaninchen $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Operation je eine Pravaz'sche Spritze voll Micrococcus tetragenus-Aufschwemmung injizirt. Das eine Kaninchen starb einen Tag nach der Operation, das andere nach 12 Tagen. Bei dem ersten fand sich bei der Section eine ziemlich starke eitrig-fibrinöse Peritonitis, welche übrigens augenscheinlich schon vor der Operation bestand. Die vordere Aortenklappe ist durchbohrt; an dem Rande der Oeffnung kaum merkliche Verdickungen von graulicher Farbe. In der Niere ein hämorrhagischer, keilförmiger Infaret, an der Basis von Linsengrösse.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich auf dem Rande des Lochs in der Klappe eine Fibrinauflagerung, aber keine Spur von Mikrokokken. Sehr geringe Gewebsnekrose in der Umgebung des Lochs. In den Nieren wurden gleichfalls keine Mikrokokken gefunden. Plattenculturen aus dem Blut gaben in grosser Menge kurze, ovale Bakterien, ähnlich denen im Peritonäalexudsudat gefundenen. — Bei dem zweiten Kaninchen, das in Folge der Wundeiterung zu Grunde gegangen war, fand sich bei der Section zwar das Loch in der Aortenklappe, aber weder an derselben noch an anderen Stellen des Herzens oder der Gefässe waren irgend welche pathologische Veränderungen nachzuweisen.

6. Controlversuche mit dem Bacillus pneumoniae.

Versuch 19 und 20.

Am 17. Februar wurde zweien Kaninchen eine Stunde nach der Operation, dem einen eine ganze Pravaz'sche Spritze, dem anderen $\frac{1}{4}$ der Menge einer Aufschwemmung von Bacillus Pneumoniae crouposae (mit Unrecht von Friedländer u. A. zu den Kokken gerechnet) injizirt. Die Injection dieser Bacillenculturen in's Blut ertragen die Kaninchen gut. Von unseren beiden starb das eine nach einem Tage, das andere nach 42 Tagen. Bei dem ersten fand sich bei der Section rings um die Oeffnung der durchbohrten vorderen Aortenklappe nicht die geringste Veränderung; im übrigen Herzen und in den Gefässen gleichfalls nichts, in den Lungen starke, stellenweise fleckige Hyperämie. Bei der mikroskopischen Untersuchung geringfügige Nekrose am Rande des Klappenlochs. — Bei dem zweiten Kaninchen zeigte die Section ausser dem Loch in der Aortenklappe nicht die geringste Veränderung im Herzen, sowie auch keine Nekrose.

7. Versuch mit Coccus sepsis (Nicolaier).

Ein ganz anderes Bild erhielt ich, als ich zur Injection einen Micrococcus — den Coccus sepsis — benutzte, der im hiesigen hygieinischen Laboratorium von Dr. Nicolaier bei Versuchen mit Erdimpfungen an Mäusen isolirt wurde. Dieser Micrococcus steht sowohl hinsichtlich seines Aussehens als im

Wachsthum seiner Culturen der Streptococcusart nahe. Von anderen Streptococcusformen unterscheidet er sich jedoch dadurch, dass er nach subcutaner Impfung bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen stets acute Septicämie und Tod bewirkt.

Versuch 21.

Am 23. Februar wurde einem Kaninchen 3 Stunden nach der Operation $\frac{2}{3}$ einer Pravaz'schen Spritze voll Coccus sepsis-Aufschwemmung injicirt. Nach 4 Tagen wurde das Thier totd gefunden. Bei der Section ergab sich: An der Wundstelle am Halse ein wenig trockene, eiterähnliche Masse; im Pericardium trübe, Fibrinflockchen enthaltende Flüssigkeit. Die linke Aortenklappe durchbohrt; am Rande des Lochs knötchenförmige Verdickung; ein Knötelchen an der Basis der Klappe von gelblich-grauer Farbe ist hirschkorngross. Von der durchbohrten Klappe aufwärts an der Aorta hin ein chagrinartiger Belag, 5 mm lang und $2\frac{1}{2}$ mm breit. An der Abgangsstelle der Aorta eine ähnliche, etwas kleinere Auflagerung. In der linken Carotis selbst eine eben solche Auflagerung, 5 mm lang. Auf der Bicuspidalis nichts Besonderes. Auf der rechten Wand des linken Vorhofs befinden sich zwei warzenförmige, gestielte Excrecenzen von gelblicher Farbe und von der Grösse einer kleinen Erbse; die eine derselben steht in unmittelbarer Verbindung mit dem Knötelchen auf der Basis der Aortenklappe. Ausserdem befindet sich auf der Vorhofsscheidewand ein flaches, gelbliches Knötelchen, dem entsprechend im rechten Vorhof gleichfalls ein gelbes, hanfkorngrosses Knötelchen sitzt. An der Berührungsstelle der Spitze dieses Knötelchens bemerk't man an der gegenüberliegenden Wand des Vorhofs eine flache gelbliche Verdickung des Endocardiums. In den Lungen ziemlich starke Hyperämie und Oedem. In den übrigen Organen nichts Besonderes. Im Blut wurden unter dem Mikroskop kurze Mikrokokkenketten, meistens zu zweien entdeckt. Die Carotisauflagerungen bestehen aus Fibrin mit Blutkörperchen und aus einer grossen Menge von Mikrokokken, identisch den injicirten. Stellenweise dringen sie in die obere Schicht der Tunica media ein, von dem gesunden Gewebe durch einen nekrotischen Streifen getrennt. Die Vorhofsauflagerungen bestehen aus Fibrin und in letzterem zerstreuten Mikrokokken; in grösseren Haufen befinden sich die Mikrokokken in der Vorhofsscheidewand, umgeben von nekrotischem Gewebe. In den feinen Capillaren der Leber und Nieren finden sich gleichfalls Mikrokokkenthromben, aber von geringer Grösse und zerstreut.

Dieser Fall ist besonders interessant in der Hinsicht, dass er ausser der Abhängigkeit der Endocarditis von der Mikrokokkeninfektion auch die Verbreitungswege der obenbeschriebenen Veränderungen beweiskräftig demonstriert. Der Uebergang der Auflagerungen sowohl von der einen Seite der Vorhofsscheidewand auf die andere — per continuitatem — als auch der

Uebergang von der einen Vorhofswand auf die gegenüberliegende — per contactum — hängt augenscheinlich von der Infection des bei dem Versuch mechanisch nicht verletzten Endocardiums mit den Mikroorganismen ab.

Aus den oben angeführten Versuchen glaube ich berechtigt zu sein, folgende Schlüsse zu ziehen:

- 1) Die Operation der Klappendurchbohrung wird von Kaninchen gut ertragen, wobei weder an den durchbohrten Klappen noch an anderen Stellen des Herzens und der Gefäße irgend welche pathologische Veränderungen auftreten.
- 2) Bei der Injection einiger Mikroorganismen in's Blut von Kaninchen nach vorhergegangener Klappenverletzung erhält man das Bild einer bösartigen, mycotischen Endocarditis mit Bildung von metastatischen Heerden, ähnlich der ulcerösen Endocarditis des Menschen.
- 3) Bei meinen Untersuchungen gaben positive Resultate die folgenden Mikrokokken: Streptococcus pyogenes, Staphylococcus pyogenes aureus und Nicolaier's Coccus sepsis. Dagegen erfolgte weder bei Injection von Micrococcus tetragenus und Bacillus pneumoniae (Friedländer's Diplococcus), noch bei einer bereits während der Operation vorhandenen Infection mit Bakterien, welche dabei in grosser Menge im Blut vorhanden waren (Vers. No. 5), eine Endocarditis oder eine Auflagerung.
- 4) Die Streptococcusart unterscheidet sich in diesen Versuchen vom Staphylococcus dadurch, dass die erstere sowohl in den Herzauflagerungen als auch in den Metastasen besser und stärker gedeiht als Staphylococcus, und dass sie in Metastasen gewöhnlich anämische Nekrosen und Infarcte gleichfalls mit nekrotischem Charakter hervorruft. Die Staphylokokken dagegen wachsen schlechter und sind gewöhnlich geneigt, eine starke Reaction des Gewebes mit Eiterbildung zu bewirken.
- 5) Zur Erlangung eines reinen Bildes von Endocarditis bedarf es durchaus nicht der Klappendurchbohrung. Die durch die Sonde bei der Operation bewirkten oberflächlichen Verletzungen in der Aortenwand und an der Bicuspidalis genügen vollkommen, um günstige Vorbedingungen zur Ansiedlung und zum Wachsthum der Mikrokokken zu schaffen.

6) Der Versuch No. 21 zeigt, dass der kleinste Insult, wie z. B. die Reibung einer Excrescenz an der Oberfläche des Endocardiums, ausreicht, um dasselbe mit Mikrokokken zu inficiren.

Das von uns durch Injection von Staphyl. pyog. aureus erhaltenen Bild einer Endocarditis ist dem Bilde der durch Staphyloc. endoc. hominis bewirkten Endocarditis so ähnlich, dass wir gewiss keinen Fehlgriff thaten, als wir inductiv für unsere Versuche gerade diesen Micrococcus wählen.

Wie oft er indessen bei der ulcerösen Endocarditis des Menschen anzutreffen ist, ob ferner bei einigen septischen Erkrankungen, wie z. B. beim Puerperalfieber in der That, wie man erwarten muss, eine andere Art pathogener Mikrokokken (Streptococcus?) vorkommt, und ob endlich unsere Hinweise auf die Unterschiede in den pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche vom Streptococcus im Vergleich zum Staphylococcus bewirkt werden, sich bestätigen — das Alles sind Fragen, die weiteren Untersuchungen überlassen werden müssen.

Ausser der ulcerösen Endocarditis, die als Complication anderer Prozesse beim Menschen auftritt, giebt es bekanntlich noch selbständige oder primäre Formen, bei denen über die Eintrittspforte der Organismen in den Körper keinerlei anatomischer Aufschluss zu gewinnen ist. Auf welchen Wegen hierbei die Mikroorganismen auf die Klappen gelangen, ist vorläufig noch dunkel. In dieser Hinsicht kann man zwei Möglichkeiten annehmen: entweder gelangen die Keime aus der Luft durch die Lungen in's Blut, oder durch den Darmkanal. Zu Gunsten der ersten Auslegung sprechen einige Versuche mit Injection von festen, fein zertheilten Substanzen (z. B. Zinnober, Tusche) in die Lungen, wonach dieselben im Blut aufrateten [Versuche Slawjanski's¹⁾ an Hunden und Ruppert's²⁾ an Fröschen].

Im Hinblick darauf entschloss ich mich noch einige Versuche zu machen, bei denen ich nach vorhergegangener Klappenverletzung einigen Kaninchen Mikrokokkenaufschwemmungen in die Lungen injicirte. Zu diesem Zwecke wurden zwei Trachealknorpel durchschnitten, ein dünner elastischer, am Ende schräg

¹⁾ Exper. Beiträge zur Pneumonokoniosislehre. Dieses Archiv Bd. 48.

²⁾ Exper. Unters. üb. Kohlenstaubinhalaition. Dieses Archiv Bd. 72.

abgeschnittener Katheter tief in die Lungen eingeführt, und durch denselben mittelst einer Spritze eine Mikrokokkenaufschwemmung eingespritzt. Es wurden 5 Versuche gemacht: 3 mit *Streptococcus pyogenes* und 2 mit *Staphylococcus pyogenes aureus*. Injicirt wurden $\frac{1}{2}$ —2 ccm Aufschwemmung bald nach der Operation der Klappenverletzung.

Versuch 22.

Am 3. Tage nach der Injection ($1\frac{1}{2}$ ccm *Streptococcus* aufschwemmung) starb das Kaninchen. Section: In der Wunde unbedeutende Eiterung. Im Pericardium geringe Menge trüber, seröser, Fibrinflocken enthaltender Flüssigkeit. Der ganze mittlere, sowie Partien des oberen und unteren Lappens der rechten Lunge und Theile des linken unteren Lungenlappens luftleer, splenisirt und von blaurother Farbe. Die zuführenden Bronchien erfüllt von einer weisslichen, eiterähnlichen Masse. In den übrigen Lungentheilen hat das Gewebe dunkelrothe Farbe. Die Aortenklappen sind nicht durchbohrt. Im Sinus Valsalvae der vorderen und linken Klappe befinden sich kleine, grauliche Knötchen. In der rechten Carotis ein totaler, gelblicher Thrombus. Im rechten Herzen und in den übrigen Organen nichts Besonderes.

Mikroskopische Untersuchung: In der Pericardialflüssigkeit fanden sich zahlreiche Streptokokken; in Plattenculturen aus einem Blutstropfen entwickelten sich 5—7 *Streptococcus*-colonien. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwiesen sich die Aortenknötchen als aus Fibrin und rothen Blutkörperchen bestehend; von Mikrokokken keine Spur.

Versuch 23.

Das zweite Kaninchen, dem gleichfalls $1\frac{1}{2}$ ccm *Streptococcus* aufschwemmung in die Lungen injicirt war, starb nach $1\frac{1}{2}$ Stunden. Section: In den Pleurahöhlen Transsudat. In den Lungen starkes Oedem. Trachea und Bronchien injicirt. Entsprechend der Trachealwunde ein leichter Belag auf der Schleimhaut. Die rechte Vorhofswand durchbohrt entsprechend dem Sin. Valsalvae der rechten Aortenklappe; die Ränder des Lochs mit grauem Belage bedeckt. In den übrigen Organen nichts Besonderes.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich, dass der Belag aus Fibrin mit Blutkörperchen bestand. Stellenweise am Rande des Lochs geringe Nekrose. Mikrokokken wurden jedoch nicht gefunden.

Versuch 24.

Ein Kaninchen, dem $\frac{1}{2}$ Pravaz'sche Spritze verdünnter *Streptococcus* aufschwemmung in die Lungen injicirt war, wurde nach 30 Tagen mittelst Chloroform getötet. Section: Die rechte Aortenklappe durchbohrt; das Loch ist rein. In den übrigen Organen und in der Wunde nichts Bemerkenswerthes.

Versuch 25.

Einem Kaninchen wurde 1 ccm verdünnter *Staphylococcus pyog. aur.*-Aufschwemmung in die Lungen injicirt. Nach 4 Tagen starb das Kanin-

chen. Section: In der Wunde ziemlich starke Eiterung. Die äussere Oberfläche der ganzen Trachea ist eitrig infiltrirt. Die Trachealschleimhaut stark injicirt. In den Lungen fleckige Hyperämie. Entsprechend dem linken Sin. Valsalvae sitzt an der Aortenwand ein graues, mohnkorngrosses Knötchen. Im übrigen Herzen und in den anderen Organen nichts Besonderes.

Mikroskopischer Befund: Das Knötchen bestand aus Fibrin und enthielt keine Mikrokokken. Geringe, oberflächliche Nekrose der Aortenintima an dieser Stelle.

Versuch 26.

Ein Kaninchen wurde 17 Tage nach einer gleichen Injection, wie im vorigen Versuch, durch Chloroform getötet. Section: Die linke Aortenklappe durchbohrt. Nirgends die geringsten Veränderungen. In der Wunde geringe Reste trockener eiterähnlicher Substanz.

Somit zeigten diese Versuche, dass Injectionen sehr geringer Mengen von Streptococcus- und Staphylococcusculturen in die Lungen von Kaninchen gut ertragen werden. Hierbei lagern sich die Mikrokokken nicht auf den perforirten Klappen ab, und rufen auch keine Endocarditis hervor. Es blieb sogar zweifelhaft, ob sie überhaupt in's Blut gelangen. Nach Injectionen grösserer Mengen von Mikrokokken tritt Oedem und Entzündung der Lungen und der Bronchien auf. An den verletzten Stellen der Aortenklappen lagerten sich dabei Blutthromben ab, die indessen keine Mikroorganismen enthielten.

Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass, wenn in Folge der Operation auch die Herzthätigkeit nur wenig geschwächt wird, dieselbe doch durch das sich hinzugesellende Lungenödem und durch die Lungenentzündung so herabgesetzt wird, dass dadurch Veranlassung zur Ablagerung von Blutthromben auf den verletzten Stellen gegeben werden kann. Von einer solchen geschwächten Herzthätigkeit hängen wohl auch die von Baur¹⁾ beschriebenen zottigen und verrucösen Endocarditiden ab, welche bei allen Schwächezuständen (Greisenalter, Alkoholismus, Krebs u. s. w.) häufig vorkommen.

Schliesslich, um mir darüber Klarheit zu verschaffen, ob Mikrokokken vom Unterhautzellgewebe in's Blut gelangen und Endocarditis erzeugen können, stellte ich noch die folgenden beiden Versuche an:

¹⁾ Virchow's Jahresber. 1871. II. 136.

Versuch 27.

Einige Stunden vor der Operation der Klappenverletzung wurde einem Kaninchen 1 Pravaz'sche Spritze voll Staphylococcusaufschwemmung unter die Haut an der Ohrwurzel (Basis) injicirt. Nach 44 Stunden starb das Kaninchen. Bei der Section fand sich Peritonitis. Die linke Aortenklappe perforirt, aber weder an derselben noch an anderen Stellen irgend welche Reaction. Die Milz ein wenig vergrössert. In der Wunde eine geringe Menge trockener eiterähnlicher Substanz.

Versuch 28.

Nach subcutaner Injection von 1 Pravaz'schen Spritze voll Streptococcusaufschwemmung am linken Ohr starb das Kaninchen am 11. Tage. Section: Das linke Ohr ödematos geschwollen. Die linke Aortenklappe durchbohrt. Im Herzen keinerlei Auflagerung und keine Endocarditis. In den übrigen Organen nichts Besonderes. In der Wunde Eiterung.

Mikroskopischer Befund: Im Blut ziemlich viel sowohl zerstreute als auch in den weissen Blutkörperchen eingeschlossene Streptokokken.

Diese beiden Versuche zeigten, dass, obgleich subcutan eine ziemlich bedeutende Menge von Streptokokken eingeführt war, dieselben nichtsdestoweniger in nicht hinreichender Menge resp. zu spät in's Blut gelangt waren, um eine Endocarditis zu bewirken. Denn obgleich beim letzten Versuch ziemlich reichliche Streptokokken in Folge der chronischen phlegmonösen Unterhautzellgewebsentzündung in's Blut gelangt waren, so war dieses offenbar zu spät geschehen, als die frische Klappenverletzung schon bis zu einem gewissen Grade verheilt war. —

Schliesslich komme ich nur einer angenehmen Pflicht nach, indem ich Herrn Professor J. Orth meinen tiefgefühlten Dank ausspreche, dafür dass er mir stets in liebenswürdigster Weise bei der Ausführung dieser Arbeit mit Rath und That geholfen hat.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VI.

- Fig. 1. Ein Schnitt von einem Aortenknotchen. Versuch 1. Streptococcus-Endocarditis. Winkel Syst. 2 Oc. 1.
- Fig. 2. Ein Theil desselben Schnittes. Homog. Immers. Winkel 1/14.
- Fig. 3. Schnitt aus einem nekrotischen Niereninfarct. Versuch 1. Streptococcus-Endocarditis. Syst. 2. Oc. 1.
- Fig. 4. Schnitt aus einem eitrigen Niereninfarct. Versuch 8. Staphylococcus-Endocarditis.