

## II.

**Experimentelle Untersuchungen über Localisation von Krankheitsstoffen.**

Von Dr. Karl Huber,

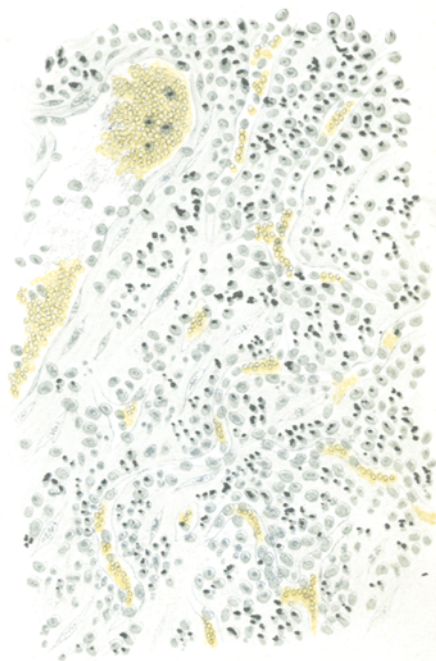
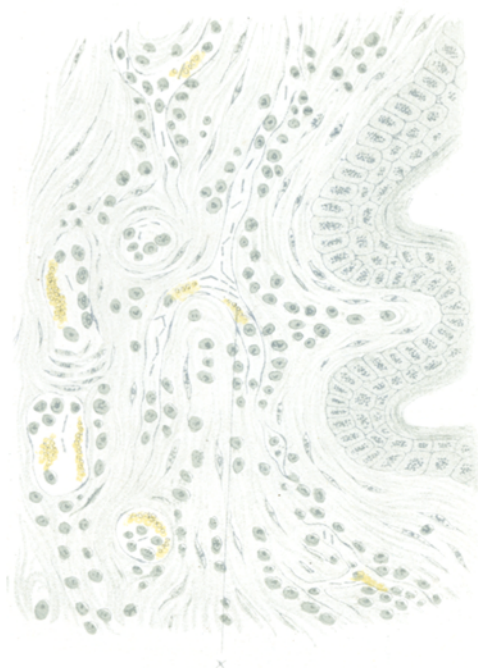
erstem Assistenten am pathologischen Institute zu Leipzig.

(Hierzu Taf. I.)

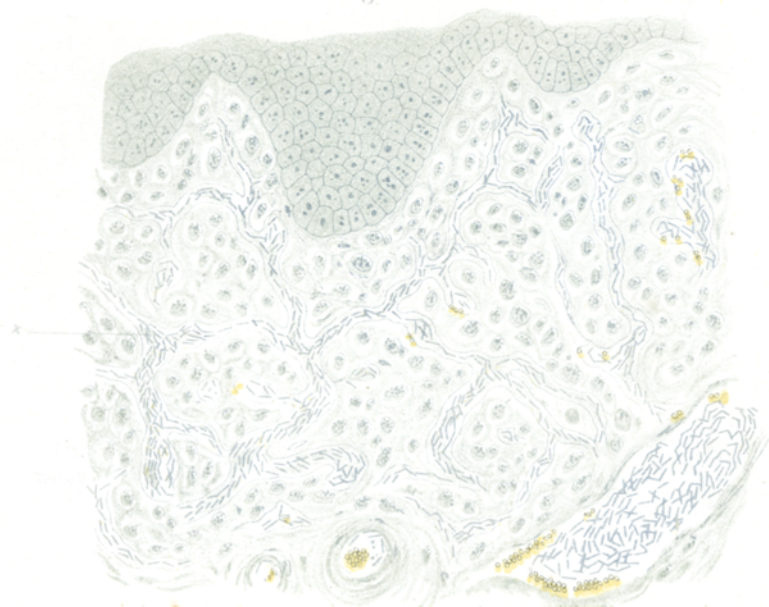
Eines der ansprechendsten, aber auch dunkelsten Capitel in der Pathologie bildet unstreitig die Lehre von der Localisation der Krankheitsstoffe. So klar und durchsichtig vielfach die rein anatomischen Verhältnisse am Orte der Erkrankung liegen, so räthselhaft ist zumeist noch die Frage, wie es kommt, dass bei einer Zahl von Krankheiten derselben Gattung, worunter die Infectionskrankheiten obenan stehen, der Sitz so unendlich variirt, ja noch mehr, weshalb gar nicht so selten bei ein und derselben Affection bald diese, bald jene Stelle des Körpers in auffälliger und von dem Gewöhnlichen vollkommen abweichender Weise bevorzugt ist. Dass dies seine besondere Bewandniss haben musste, darüber war man schon längst einig. An Versuchen zur Erklärung dafür hat es auch niemals gefehlt. Dieselben mussten jedoch so lange als blossе Hypothesen betrachtet werden, als es nicht gelungen war, in das Wesen derartiger Krankheitsprozesse tiefer einzudringen, so lange man insbesondere nicht über Beschaffenheit und Lebenseigenschaften der fraglichen Krankheitsstoffe genauere Kenntniss gewonnen. Erst seitdem neuerdings unser Verständniss hierüber wesentlich gefördert, seitdem man dazu noch die Wege kennen gelernt, deren sich einzelne derselben zu ihrer Verbreitung im Organismus zu bedienen pflegen, eröffneten sich, zumal unter Berücksichtigung einiger bereits auf diesem Gebiete gemachten Erhebungen, bestimmte Gesichtspunkte darüber, welche Momente bei einem erfolgreichen Ausschlag der Localisation bestimmend sein dürften. Aber auch hinsichtlich der Bedeutung derselben für den einzelnen Fall gehen die Ansichten noch vielfach auseinander. Während die

1.

2.



3.



L. Trechav del.

Alt. Schütze Lith. Inst. Berlin.

einen dabei Grössen- und Mengenverhältnisse der schuldigen Agentien den Hauptwerth beimessen, legen andere den Nachdruck auf die Beschaffenheit des Bodens, auf welchem die Localisation erfolgen soll. In neuester Zeit hat der Gegenstand in Folge weiterer diesbezüglicher Untersuchungen erhöhtes Interesse gewonnen. Darum hielt ich es für geboten, nachstehende Versuchsreihe, welche bereits vor einigen Jahren ausgeführt wurde, auch in der lückenhaften Fassung, in der sie noch vorliegt, jetzt schon mitzutheilen, da sie für den endgültigen Entscheid in der Frage nicht ohne Belang sein dürfte.

Den leitenden Gedanken dabei bildeten eine Zahl von Erscheinungen, deren Zustandekommen von vornherein an eine bestimmte Voraussetzung geknüpft ist. Sie fallen unter den Begriff des *Locus minoris resistentiae*. Man bedient sich desselben zumeist, wenn man ganz allgemein ausdrücken will, dass irgend ein Theil des Körpers eine Prädilectionsstelle für die Entwicklung krankhafter Prozesse darbietet. Damit allein ist natürlich noch nicht viel gesagt. Es erheben sich alsbald die Fragen, worin beruht dieses eigenthümliche Verhalten, was ist der nächste Grund hierfür und was sind die weiteren Folgen, die hieraus für den betreffenden Ort selbst wie für den Gesamtorganismus erwachsen. Unter diesen einzelnen Punkten ist es ersterer, welcher für uns das Hauptinteresse beansprucht. Derselbe lässt sich noch schärfer dahin präcisiren, ob es materielle, in das Gebiet des Krankhaften fallende, Veränderungen sind, welche dabei eine Rolle spielen und in wie weit dieselben allein schon genügen, bestimmte Erkrankungen hervorzurufen oder ob es dazu weiterer, später erst hinzugekommener *Accidentien* bedarf.

Die Casuistik giebt Beispiele hierfür genug an die Hand. Ich verweise nur auf die Bezeichnung „schlechter Magen“, „schwache Brust“, „Nervosität“. Man versteht darunter, wenn bei dem einen der Magen, beziehungsweise einzelne Theile des Verdauungstractus, bei einem andern die Lungen, resp. andere Bezirke des Respirationsapparates, bei einem dritten das Nervensystem oder gewisse Abschnitte desselben leichter und häufiger als es unter ganz normalen Verhältnissen der Fall zu sein pflegt, oder stärker, als es sich nach der Intensität der vorausgegan-

genen Attaque erwarten lässt, Erkrankungen anheimfallen. Das Deutlichste dabei sind klinischer Verlauf, sowie die anatomischen Veränderungen, die keineswegs immer einen und denselben Krankheitszustand involviren, sondern bald unter dieser bald unter jener leichteren oder schwereren Form sich kundgeben. Schon weniger gilt dies von den schuldigen Ursachen, wir sind betreffs derselben häufig auf Angaben allgemeinsten Art angewiesen, mit welchen sich für eine sachgemässe Erklärung nicht viel machen lässt: Erkältung, Indigestion, Ueberanstrengung. Noch viel verwickelter aber wird die Sache, wenn es sich um die Frage handelt, was überhaupt die Veranlassung zu diesem abnormen Verhalten gewesen ist, ob dieselbe bereits bestimmte gewebliche Störungen, z. B. entzündlicher Art, als Basis für die spätere Erkrankung voraussetzt. Dafür dürfte allerdings in einem Theil der Fälle die nicht selten dabei gemachte Beobachtung sprechen, dass Schädlichkeiten, welche unter andern Verhältnissen greifbar pathologische Prozesse zur Folge haben, z. B. Katarrhe, vor Beginn des letzten Insultes zu wiederholten Malen die betreffenden Körpertheile befallen. Vielfach lässt sich jedoch nichts Derartiges nachweisen. Auch betreffs der Aetiologie sind wir zumeist nicht besser daran mit Ausnahme der Fälle, wo dieselbe auf die Heredität als wesentlich unterstützendes und vorbereitendes Moment hinweist.

Diesen gegenüberzustellen sind eine andere Zahl von Zuständen, die was Deutlichkeit des Krankheitsprozesses zumal Charakter der Localaffection betrifft, nichts zu wünschen übrig lassen, bei denen aber ein eigenthümlicher Contrast besteht zwischen letzterer und der Aetiologie. Dieselben gehören ausschliesslich einer bestimmten Krankheitsgruppe, den Infectionskrankheiten, an und zwar sind es unter diesen speciell die verschiedenen Arten der auf specifischer, zumeist tuberculöser Basis beruhenden, so häufig unter dem Bilde des Fungus sich präsentirenden, Knochen- und Gelenkerkrankungen, ferner gewisse Formen von Pyämie, Osteomyelitis, ja stärkere Knochen- und Weichtheileiterungen überhaupt. Diesen möchte ich anreihen jene ungewöhnlicheren Localerkrankungen als Complication bei bestehenden oder im Ablauf begriffenen anderen Infectionskrankheiten z. B. Typhus, Syphilis u. s. w. Unter ihnen habe ich

nun im Besonderen solche Fälle im Auge, bei denen der Prozess an Stelle vorausgegangener, jedoch stets nur geringfügigster äusserer Einwirkung, einem Stoss, Schlag, oft nur einer brüskten Bewegung, die gewöhnlich nicht die mindesten sichtlichen Spuren hinterlassen, geschweige denn irgend nennenswerthe Verletzungen der äusseren Bedeckungen verursacht, zur Ausbildung gelangt. Der Schwerpunkt hierbei liegt somit einzig und allein in diesem auffallenden Missverhältniss zwischen Ursache und Wirkung. Anatomisch in loco alle Zeichen einer schweren, in ihrer Weise specifischen und wohlcharakterisirten Krankheit, ätiologisch nicht die mindesten Anhaltspunkte, um dieselbe aus dem Eingriffe allein auch nur in annähernd befriedigender Weise zu erklären. Denn dass die Verletzung an und für sich die eingreifende Gewebsveränderung nach sich gezogen, bedarf nach den gegenwärtig herrschenden Anschauungen keiner motivirten Widerlegung. Nicht minder ist auszuschliessen bei der grossen und stets in derselben Weise sich wiederholenden Zahl derartiger Vorkommnisse, dass Zufälligkeiten dabei im Spiele gewesen. Somit bleibt nur noch die eine Annahme übrig, ob nicht das Agens, welches zu der Erkrankung Veranlassung gegeben, entweder zur Zeit des Affectes bereits an Ort und Stelle vorhanden gewesen, oder aber von einer beliebigen anderen Stelle des Körpers aus, wo es schon früher abgelagert, oder wohin es zuvor erst auf irgend eine Weise gelangt, dorthin verschleppt worden sei, daselbst aber besonders günstige Vorbedingungen zu seiner Ansiedelung und Weiterentwicklung angetroffen habe. Unter solchen Umständen darf das vorausgegangene Trauma nicht mit gleichgültigen Augen angesehen werden; denn wenn ihm auch nicht die Rolle des Krankheits-Trägers und -Erregers zuerkannt werden kann, so kommt es als eventuell prädisponirender Factor für das Gelingen der Localisation wesentlich in Betracht.

Fälle derart hielt ich am geeignetsten, um sie zum Ausgangspunkt nachstehender Experimentaluntersuchung zu machen, da in ihnen von der Natur alle Bedingungen vorgezeichnet sind, welche unsere Fragestellung verlangt, und welchen auch durch das Experiment in genügender Weise entsprochen werden kann. Diese Idee ist übrigens keineswegs neu, sondern hat, wie später ausführlicher gezeigt werden soll, bereits den Uebrigen, welche

auf diesem Gebiete gearbeitet, als Grundlage gedient. Dabei ist jedoch meines Erachtens auf einem Punkt, der mir in der ganzen Frage besonders bedeutsam erscheint, zu wenig Werth gelegt worden, nemlich den, welchen Charakter die Veränderungen an dem primär geschädigten Orte tragen, in wie weit sie im Stande sind, Krankheitsstoffen die nöthige Unterlage zu ihrer Entwicklung zu gewähren. Darauf richtete sich deshalb mein Hauptaugenmerk. Am besten glaubte ich dabei zum Ziele gelangen zu können, wenn ich in der Weise vorging, dass als „locus minoris resistentiae“ am Körper eine ganz bestimmte, von Anfang bis zu Ende genau verfolgbare, Störung angebracht wurde. Erst nachdem betreffs Ausbildung und Verlauf derselben die nöthigen Aufschlüsse gewonnen, sollten Thiere, an welchen Derartiges erzeugt, an einem entfernt davon gelegenen Orte mit einem specifischen Stoffe inficirt und darauf hin untersucht werden, ob überhaupt, und im Bejahungsfalle unter welchen Umständen eine Ablagerung desselben dorten erfolgt. Vor Allem lag mir daran, eine zuverlässige, bequem auszuführende und möglichst einwandfreie Methode in Anwendung zu ziehen. Folgendes Verfahren erschien mir dazu am Zweckmässigsten.

Als Prozess, welcher der primären Gewebsschädigung entsprechen sollte, wählte ich die Entzündung, von der Erwägung geleitet, dass dieselbe unter den verschiedenen pathologischen Zuständen im Organismus als selbständige Erkrankung oder als Begleiterscheinung anderweitiger Affectionen weitaus das gewöhnlichste Vorkommniss bildet und ausserdem histologisch stets scharf und deutlich wahrzunehmen ist. Dabei kam es mir speciell noch darauf an, die verschiedenen Formen, unter denen dieselbe auftreten kann, nebst ihren Uebergängen zu einander möglichst anschaulich und vollständig zu Gesichte zu bekommen. Am passendsten dazu erschien mir das Crotonöl, dessen Anwendung vielfacher Erfahrung zufolge diese Forderungen in promptester Weise erfüllt. Zum Infectionsstoff diente der Milzbrand. Die leichte Nachweisbarkeit desselben, die genaue Bekanntschaft mit seinen Lebereigenschaften, die jedesmalige Allgemeinverbreitung über den Körper, welche die meiste Gewähr dafür bietet, dass die Bacillen auch stets in das erkrankte Gewebe gelangen und endlich sein typischer, zeitlich scharf be-

grenzter Ablauf sprachen am meisten zu seinen Gunsten. Als Versuchsthiere benützte ich durchgängig Kaninchen, den Ort der Application bildete der Einfachheit und des besseren Ueberblicks halber ausnahmslos das Ohr.

Bei der Ausführung der Versuche wurde folgendermaassen zu Werke gegangen.

Den Thieren wurde das eine Ohr, während das andere der vergleichenden Untersuchung halber intact gelassen wurde, entweder an einer grösseren oder kleineren umschriebenen Stelle oder aber seiner ganzen Ausdehnung nach auf Aussen- wie Innenfläche von der Spitze bis zur Basis mit einem in Crotonöl getränktem Baumwollentampon stark eingerieben. Das Oel selbst wurde vor dem jedesmaligen Gebrauche zur Vermeidung jedweder Verunreinigung zum Kochen erhitzt, an geschütztem Orte erkalten gelassen und unmittelbar hernach in Anwendung gezogen. Gewöhnlich 48 Stunden vor Ablauf der zum Versuche bestimmten Zeit — denn so gross ist bei einem ausgewachsenen, wohlentwickelten Kaninchen das Intervall zwischen Impfung und Eintritt des Todes — wurden die Thiere dadurch, dass ein kleinstecknadelkopfgrosses Stück zerriebenen, frischen, bacillenhaltigen Milzgewebes entweder kräftig in die oberflächlich geritzte Haut der Schwanzwurzel eingerieben oder direct in das durch Schnitt eröffnete Unterhautzellgewebe der Kreuzbeingegend eingebracht wurde, der Allgemeininfektion unterworfen. Eine Abweichung erlitt dies Verfahren nur dann, wenn es sich um kürzer als 48 Stunden dauernde Versuche handelte. In diesem Falle wurde die Impfung zuerst vorgenommen und daran schloss sich, und zwar so viel Stunden vor dem zu erwartenden Tode, als die Dauer der Entzündung betragen sollte, die Crotonisirung. Etwaige Differenzen im zeitlichen Ablauf der Allgemeinerkrankung wurden durch nachherige Zu- resp. Abrechnung der betreffenden Zeit von der Dauer der entzündlichen Localaffection ausgeglichen. —

Unmittelbar nach dem Tode wurde das Ohr hart am Kopfe vorsichtig abgetragen und jedesmal, wenn es sich um frische Formen des Processes handelte, zuerst unter strenger Beobachtung der üblichen antiseptischen Cautelen mit ausgeglühter Capillarpipette Exsudat wie Blut von einander getrennt der entzündeten Stelle entnommen. Bei einiger Uebung und Sorgfalt gelingt es unschwer dies auszuführen und beide in völlig reinem Zustande zu erhalten<sup>1)</sup>. Der grösste Theil der Flüssigkeiten wurde nun sofort, nachdem zuvor eine kleine Menge zur nachherigen mikroskopischen Unter-

<sup>1)</sup> Die experimentellen wie histologischen Untersuchungen wurden bereits vor einigen Jahren, ehe die Züchtungen auf festem Nährboden, sowie die Färbung nach der von Gram gegebenen Vorschrift Eingang gefunden hatten, ausgeführt. Da beide auch so stets völlig zuverlässige Resultate lieferten, hielt ich es überflüssig, sie mit Zuhülfnahme der neuen Methoden zu wiederholen.

suchung weggenommen worden war, in je 2 bis 3 Portionen gesondert, in flüssige Nährlösung, bestehend aus einer in  $\frac{1}{2}$ procentiger Kochsalzlösung aufgelösten, schwach alkalischen, 1procentigen Peptonlösung, gebracht und in gewöhnlicher Weise im Wärmeapparate dem Culturverfahren unterworfen. Dasselbe geschah der Controle halber mit einem Stückchen bacillenhaltiger Milzsubstanz; der Rest wurde je nach der vorhandenen Menge auf eine oder mehrere Mäuse nach der oben angegebenen Vorschrift übergeimpft. Daraufhin wurde das Ohr zuerst einige Stunden in rectificirten Alkohol gebracht hernach in kleinere Stücke zerschnitten und nebst Partikeln des unversehrt gebliebenen anderen, sowie innerer Organe, in absolutem Alkohol vollends erhärtet.

Die mikroskopische Untersuchung wurde ausschliesslich am gefärbten Präparate vorgenommen. Zu dem Behufe wurden die einzelnen Schnitte funfzehn Minuten lang in die gegenwärtig allgemeingebräuchliche, von Weigert<sup>1)</sup> zuerst in die Technik eingeführte, 2procentige wässrige Gentianaviolettlösung (B. R. 26) gebracht, hernach 20 Minuten in absolutem Alkohol ausgewaschen, darauf 15 Stunden in Nelkenöl gelegt, nochmals kurz in Alkohol abgespült, von Neuem mit Nelkenöl durchtränkt und in Canadabalsam conservirt. Dadurch gelang es stets, eine distincte und sehr haltbare Bacillenfärbung zu erzeugen. Einigemal verband ich damit eine Nüchfärbung mit Eosin in der üblichen Manier.

Mehrfach wurden vor dem Schneiden die Stücke der Einbettung in Paraffin unterworfen und die Färbung an den theils noch von Einbettungsmasse umgebenen, theils davon befreiten Schnitten vorgenommen.

Die Trockenpräparate wurden gleichfalls mit 2procentiger Gentianaviolettlösung tingirt und nach den gewöhnlichen Principien weiter behandelt.

Kaum einer besonderen Erwähnung bedarf, dass bei der mikroskopischen Untersuchung zur Sicherstellung des Befundes ganze Schnittserien aus den verschiedensten Stellen angesehen und mit einander verglichen wurden.

Zuvörderst wäre es nun am Platze, die Veränderungen zu besprechen, welche sich am crotonisirten Ohre des nicht der Infection unterworfenen Thieres abspielten, dieselben boten jedoch in sämtlichen Punkten so vollständige Uebereinstimmung mit denen der inficirten Thiere dar, dass ich glaubte, sie übergehen zu dürfen, und dazu lediglich auf die Allgemeinbeschreibung verweise. Dagegen kann ich nicht die Bemerkung unterdrücken, dass die Versuchsreihe an einem mir wohl fühlbaren Mangel leidet, sofern einzelne der Versuche ihrer zeitlichen Aufeinanderfolge nach zu wenig von einander abgestuft sind. Dies ist damit zu entschuldigen, dass bei derartigen Experimenten mit

<sup>1)</sup> Weigert, Zur Technik der mikroskopischen Bakterienuntersuchungen. Dieses Archiv. 1881. Bd. 84. S. 275 ff.



manchen nicht zu vermeidenden Zufälligkeiten zu rechnen ist, die ein Gelingen, besonders wenn es sich um bestimmte Zeitpunkte handelt, oft in unvorhergesehener Weise erschweren. Jedoch dürften die Ergebnisse auch so erschöpfend genug sein, um ein bestimmtes Urtheil in der Frage zu gestatten.

Es sollen nunmehr die Versuche der Reihenfolge nach angeführt werden. Dabei hielt ich es im Interesse der besseren Beurtheilung der Sache für erspriesslicher, dieselben in extenso wiederzugeben.

#### Versuch 1.

Dauer der Entzündung  $2\frac{1}{2}$  Stunden.

Rechtes Ohr äusserlich leicht geschwellt, beim Einschneiden das Gewebe von wenig durchscheinend weisser dünner Flüssigkeit lose infiltrirt. Gefässe sämmtlich mit reichlichem flüssigem Blute, von dunkelrother Farbe, erfüllt. Bei sofortiger frischer Untersuchung der nur in geringer Menge in das Gewebe infiltrirten Exsudatmassen nichts von Bacillen wahrzunehmen, dagegen sind dieselben überall, wenn auch nicht besonders reichlich, im Blute nachzuweisen; das Exsudat selbst, in der Hauptsache aus flüssigen, langsam gerinnenden Massen bestehend, dagegen verhältnissmässig wenig farblose Elemente der gewöhnlichen Beschaffenheit enthaltend. Dasselbe ergiebt Untersuchung am gehärteten Objecte. Niemals konnte etwas von Bacillen ausserhalb der Gefässe, im Gewebe und Exsudate, constatirt werden, ihren alleinigen Aufenthaltsort bildeten Arterien, Venen und Capillaren. Sie waren, wenn auch nicht besonders zahlreich, so überall deutlich vermehrt, nachzuweisen und lagen theils zu mehreren neben, theils hinter einander, entweder frei im Lumen, oder regellos zwischen farblose und rothe Blutkörperchen eingestreut. An den Stellen des Gefässrohres, in deren Umgebung bereits stärkere zellige Infiltration sich bemerkbar machte, schienen sie in geringerer Menge vorhanden zu sein.

Das zur Controle untersuchte gesunde — linke — Ohr liess nur hin und wieder einen Bacillus erkennen. Im übrigen Körper waren sie in gewöhnlicher Zahl vertreten. Impfung von Blut aus dem entzündeten Ohre ergiebt typischen Milzbrand.

Gesamtergebniss: Frische, nicht eitrige Entzündung geringeren Grades mit mässiger, aber deutlicher Zunahme der Bacillen in den Gefässen des entzündeten Theiles, Fehlen derselben im Exsudate.

#### Versuch 2.

Dauer der Entzündung  $7\frac{1}{2}$  Stunden.

Rechtes Ohr. Zunahme des Prozesses: dem äusseren Ansehen nach schon markirt durch die stärkere Schwellung und vermehrte Röthung. Beim Einschneiden entleeren sich reichliche dünne Flüssigkeitsmassen. An frischen

mikroskopischen Objecte noch immer wenig körperliches Exsudat, dagegen reichliche Oedemmassen. In letzteren selbst nichts von Bacillen zu entdecken, dagegen im Blute überall welche zu constatiren. Dieselben finden sich, was an Schnittpräparaten deutlich erhellt, zumeist in solchen Gefässen, in deren Nachbarschaft die zellige Infiltration noch gering ist, in deren Umgebung die Gewebsspaltten dagegen von Oedemflüssigkeit prall erfüllt sind. An den Stellen stärkerer zelliger Infiltration sind sie im Gefässapparate in der Minderzahl.

Linkes — gesundes — Ohr enthält in den Gefässen nur ganz vereinzelt Bacillen. In den übrigen Organen dieselben in gewöhnlicher Reichlichkeit. Impfung mit Blut aus dem erkrankten Ohre erzeugt typischen Milzbrand.

Gesamtergebniss: Zunahme der Entzündung — entzündliches Oedem. Stärkere Vermehrung der Bacillen in den zugehörigen Theilen des Gefässapparates. Exsudat frei davon.

### Versuch 3.

Dauer der Entzündung 12 Stunden.

Rechtes Ohr. Sämmtliche Veränderungen treten noch weit prägnanter hervor: äusserlich die vermehrte Turgescenz, stärkere Röthung und das Gefühl von Wärme. Auf dem Einschnitt Entleerung mehr trübweisser Flüssigkeit. Mikroskopisch das Vermehrtsein der körperlichen Elemente, so dass man den Eindruck beginnender Eiterung bekommt; endlich das stete, vollständige Fehlen der Bacillen im Exsudate, sowie ihr Beschränktbleiben auf die entsprechenden Partien des Circulationsapparates. Noch bemerkbarer macht sich dabei besonders bei Untersuchung gehärteter Theile, dass stets da, wo das corpusculäre Infiltrat am dichtesten vorhanden ist, und wo sich die Tendenz zur Eiterbildung geltend macht, die Zahl der Bacillen in den Gefässen entschieden zurücktritt, während dieselben überall, wo diese nicht in so hohem Grade ausgeprägt ist, deutlich nachzuweisen sind, so z. B. in solchen Gefässen, die in den tieferen, dem Knorpel zugekehrten Schichten des Ohres ihre Lage haben, wo der Prozess nicht so weit vorgeschritten ist, wie an den mehr oberflächlich gelegenen Partien.

Die Untersuchung des gesunden Ohres und der übrigen Körpertheile haben denselben Erfolg wie bisher.

Gesamtergebniss: Weitere Zunahme des entzündlichen Processes. Zurücktreten der Bacillen an den Stellen beginnender Eiterung. Exsudat nach wie vor frei davon.

In den sich anschliessenden

### Versuchen 4, 5 und 6.

erfährt der Prozess eine weitere Steigerung. Von denselben umfasst ersterer die Zeit von 23½, der nächstfolgende die von 30 und der letzte die von 48 Stunden und ist unter sämmtlichen der zuletzt angeführte am sprechendsten.

Das weitaus Vorherrschende ist nunmehr wirkliche Eiterung. Schon dem rein Aeusseren nach kennzeichnet sich dies durch die viel stärkere In-

tumescirung des — rechten — Ohres, das vermehrte Wärmegefühl und die intensivere Röthung. Die Epidermis ist vielfach durch grössere und kleinere Blasen mit serös-eitrigem oder mehr eitrig-hämorrhagischem Inhalte von der Unterlage abgehoben. Das Gewebe ist bedeutend beträchtlicher, wie bisher, von dickflüssigen, weissgelben und rein gelben Exsudatmassen prall infiltrirt. Dieselben bestehen bei der frischen mikroskopischen Betrachtung neben vereinzelten rothen Blutkörperchen und eiweissartigen Gerinnselmassen ausschliesslich aus zahllosen weissen Blutkörperchen, deren Kerne gewöhnlich verschiedenartige Einschnürungen zeigen, deren Protoplasma zumeist mit reichlichen Fetttropfchen durchsetzt ist. Von Bacillen, oder Gebilden, welche an sie erinnern können, ist nirgends eine Spur nachzuweisen. Ganz dasselbe gilt von den Hautblasen, mit der einzigen Ausnahme, dass hier bisweilen noch die flüssigen Bestandtheile überwiegen. An Schnittpräparaten tritt der eitrige Charakter noch markanter hervor. Erst hier springt deutlich in die Augen die dichte und massenhafte Infiltration der Gewebstheile mit farblosen Elementen. Das lockere Bindegewebe besonders ist davon befallen, seine Maschen sind stark auseinander gedrängt, daneben häufig mit amorphem und feinfädigem Fibrin erfüllt. In den Blutgefässen finden sich rothe und weisse Blutkörperchen isolirt sowohl, wie in variablen Mengen mit einander vermischt vor, theilweise in thrombotischer Form. Von kleineren Gefässen ist an den Stellen stärkster zelliger Infiltration häufig nichts Bestimmtes mehr zu erkennen. Die zelligen Elemente selbst tragen den für Eiterkörperchen charakteristischen Habitus: die mit kernfärbenden Tinctionsmitteln sich stark imbibirenden Kerne in Einschnürung und Theilung der mannichfaltigsten Art begriffen.

Am intensivsten äussert sich das alles in den äusseren Lagen des Ohres, während nach den inneren zu sich eine geringe Abnahme bemerkbar macht. Die Bacillen selbst, oder irgend welche ihnen verwandte oder wenigstens ähnelnde Formen, fehlen im freien Exsudate vollständig. Nur im Gefässapparate finden sie sich ab und zu, aber dann äusserst spärlich und stets da, wo die Erkrankung den denkbar niedrigsten Grad darbietet, während an den Stellen ausgesprochener Eiterung daselbst von ihnen niemals etwas constatirt werden kann. Besonders scharf tritt letzteres Verhalten im Versuch 6 — 48 Stunden — zu Tage, wo der eitrige Prozess am stärksten ausgeprägt ist. Auch die Epidermisblasen enthalten zwar Eiweisskörper mit Fibrin und körperlichen Elementen der angegebenen Beschaffenheit, nun und nimmermehr aber Bacillen.

Vollkommen in Uebereinstimmung damit war der Erfolg der Züchtung und Impfung. Abgesehen von einigen Versuchen, bei welchen zweifellos Verunreinigung im Spiele war, und denen darum keinerlei entscheidende Bedeutung zuerkannt werden kann, gelang es auch nicht ein einziges Mal bei Züchtung aus Exsudatmassen wie Blaseninhalt Milzbrand hervorzurufen; in Uebereinstimmung damit schlug auch Impfung mit denselben Massen jedesmal negativ aus. Dagegen liess sich stets nach beiden Richtungen hin ein positiver Erfolg erzielen, wenn statt der genannten Stoffe,

Blut- resp. Gewebstheile aus anderen Körperstellen wie dem entzündeten Ohre verwendet wurden. Alleinige Impfung mit Blut aus letzterem ergab keinerlei beweiskräftige Anhaltspunkte.

Das Verhalten des intacten Ohres war conform dem Bisherigen.

Gesammtergebniss: Starke Eiterung. Vollständiges Fehlen der Bacillen im Exsudate, wie in den zugehörigen Blutgefässen.

Ganz anders, ja gewissermaassen entgegengesetzt, gestalteten sich die Verhältnisse bei der jetzt zu beschreibenden Reihe von Experimenten:

#### Versuch 7.

Dauer der Entzündung 5 Tage.

Rechtes Ohr. Bei äusserer Betrachtung schon dadurch von dem Bisherigen sich unterscheidend, dass die Schwellung bei weitem nicht mehr so stark ausgesprochen ist, wie in den letzten Versuchen, die Röthung abgenommen, und das Wärmegefühl sich vermindert hat. Auf der frischen Schnittfläche ergibt sich, dass die Infiltrate zwar überall noch in grösserer oder geringerer Ausdehnung vorhanden sind, aber sich mehr auf umschriebene Stellen beschränken und besonders die äusseren Lagen des Ohres betreffen. Sie besitzen eine dickflüssige Consistenz und eine ringelbe Farbe. Die dazwischen befindlichen Partien zeigen eine mehr lockere Beschaffenheit, nehmen sich eigenthümlich verquollen aus, und sind von reichlichen Mengen Blutes lose infiltrirt. Ein Theil der Blasen hat seinen Inhalt verloren, ein anderer ist seiner Epidermisdecke mehr oder minder vollständig verlustig gegangen, so dass das stark injicirte nässende Corium frei zu Tage liegt, wieder andere sind von Massen analoger Beschaffenheit wie im Parenchym erfüllt.

Die histologischen Details, was freies Exsudat betrifft, sind der Hauptsache nach conform dem Bisherigen: Nicht das Mindeste von Bacillen oder ähnlichen Gebilden daselbst nachzuweisen; die Eiterkörperchen in noch hochgradigerem, zumeist fettigem Zerfall begriffen, daneben fettiger oder amorpher Detritus. Die Blutgefässe im Gewebe selbst oder seiner unmittelbaren Umgebung keine oder nur wenige Bacillen enthaltend. Ein ganz anderes aber war das Bild, das im übrigen Gewebe sich darbot. Statt der gewöhnlichen Eiterkörperchen fanden sich in beträchtlicher Zahl, dicht neben einander gelagert, Zellformen, welche ihrer Configuration nach als epitheloide oder Bildungszellen zu bezeichnen waren. Sie trugen den hiefür charakteristischen Habitus, waren grösser als die farblosen Elemente, theils rund, theils platt, nicht selten zeigten sie auch kürzere oder längere Fortsätze und eine mehr langgezogene, in's Spindlige übergehende u. s. w. Gestalt. Der Kern war gross, rund oder oval, bläschenförmig, und imbibirte sich mit kernfärbenden Stoffen gewöhnlich nicht sehr stark. Dazwischen eingelagert waren reichliche Gefässe, zumeist capillären Charakters. Der Prozess bevorzugte überwiegend die tieferen, gegen den Knorpel zu gelegenen Schichten, während er nach aussen zu sich mehr und mehr verlor, und die oben erwähnte Eiterung an seine Stelle trat. Während nun ausserhalb der Gefässe auch

hier nicht das Mindeste von Bacillen zu entdecken war, fanden dieselben sich in auffallender Reichlichkeit im Innern derselben. Sie lagen bald vereinzelt neben- und hinter einander, bald regellos in grösseren oder kleineren Conglomeraten mit einander verfilzt. Es markirte sich dadurch um so deutlicher der Unterschied zwischen den der gegebenen Beschreibung nach als junges Granulationsgewebe zu bezeichnenden Gewebemassen und der noch bestehenden Eiterung. Im Inhalt der Eiterblasen fanden sich neben farblosen Elementen, wie im Gewebe selbst, in allen Stadien des Zerfalls begriffene, ab und zu grössere oder kleinere Haufen von Mikrokokken, welche jedoch kein besonderes Gepräge an sich trugen. Bacillen wurden dagegen stets vermisst. Der Vollständigkeit halber vorgenommene Ueberimpfungen von derartigem Blaseninhalt blieben durchweg resultatlos. Dasselbe war wiederum der Fall bei Impfversuchen mit Eitermassen aus dem Gewebe selbst, wogegen Blut, das aus dem Granulationsgewebe wie den grösseren Gefässen an der Basis des Ohres genommen wurde, gerade so, wie Theile von Milz oder anderen Organen nach Uebertragung typischen Milzbrand hervorrief.

Beim intacten Ohre gestalteten sich die Verhältnisse, wie bisher.

Gesamtergebniss: Zurücktreten der Eiterung, Fehlen der Bacillen daselbst nach wie vor. Beginn von Granulationsgewebe-Bildung mit reichlichem, aber ausschliesslichem Vorhandensein der Bacillen innerhalb der zugehörigen Blutgefässe.

#### Versuch 8.

Dauer der Entzündung 10 Tage.

Rechtes Ohr. Die Erkrankung stellt einen weiteren, wesentlichen Fortschritt dar, indem die Granulationsgewebe-Bildung voll zum Ausdruck kommt, und dem Ganzen den charakteristischen Stempel aufdrückt. Makroskopisch ist dies daran zu erkennen, dass die Turgescenz zum grössten Theile geschwunden ist, das Gewebe dagegen eine zähe, sehr succulente und blutreiche Beschaffenheit darbietet und in seinem Innern von vereinzelt Depots eingedickten Eiters durchsetzt ist. Ab und zu finden sich noch kleine, blasenförmige Abhebungen der Epidermis, welche gleichfalls mit consistenten Eitermassen erfüllt sind und der Unterlage fest anhaften. Mikroskopisch ergibt sich, dass das Ohr in seiner ganzen Dicke von den reichlichsten Anhäufungen fibroblastischer Elemente, zumeist dicht gedrängt beisammenliegend, eingenommen ist. Unter denselben haben die mit Fortsätzen versehenen und langgezogenen Zellformen weitaus die Oberhand, daneben macht sich jedoch bereits, zumal in den dem Knorpel zugekehrten Partien, Faserbildung bemerkbar. Durchzogen ist dies alles von einem mächtigen, vielfach verästelten Gefässnetze; darunter haben den Hauptantheil die Capillaren, die in hohem Grade vermehrt sind. Ausserhalb derselben, im Gewebe selbst, lässt sich wiederum keine Spur von Bacillen oder anderen Mikroorganismen nachweisen. Dagegen sind erstere in geradezu erstaunlicher Zahl im Innern des Gefässapparates vorhanden, der vielfach von denselben förmlich vollgepfropft ist, genau so wie unter denselben Ver-

hältnissen gewöhnlich Lunge, Leber und Nieren. In Folge davon gewähren die Capillaren in ihrer verschiedenen Anordnung, zumal in den Papillen, so instructive Bilder, wie man es von gelungensten Injectionspräparaten nicht besser zu erwarten gewöhnt ist.

Die erwähnten Eitermassen bieten die gewöhnlichen regressiven Metamorphosen dar. Die daselbst enthaltenen Mikroorganismen tragen nichts Specifisches an sich. Von Bacillen daselbst wiederum nicht das Mindeste nachzuweisen. Während durch Impfung mit diesen Massen sich keinerlei Veränderungen an den Versuchsthieren erzielen liessen, war der Erfolg stets durchschlagend bei Anwendung auch nur geringer Mengen Blutes aus dem erkrankten Gewebe. In vollständiger Uebereinstimmung damit waren die Resultate der Züchtung.

Das intacte Ohr zeigte dasselbe Verhalten wie bisher. War schon im vorigen Versuche, was Bacillen- und Gefässmenge anlangt, der Unterschied zwischen beiden Ohren ein so augenfälliger, so trat er in diesem noch viel drastischer hervor.

Gesammtergebniss: Ausgesprochene Granulationsgewebebildung mit massiger Zunahme der Bacillen im Innern der vermehrten Gefässe.

#### Versuch 9.

Dauer der Entzündung 25 Tage.

Rechtes Ohr. Der Krankheitsprozess tritt in ein neues Stadium, dem der beginnenden narbigen Schrumpfung. Bei der äusseren Besichtigung manifestirt sich dies dadurch, dass das Ohr zusammengezogen ist, sich derb anfühlt und auf der Schnittfläche eine faserige Beschaffenheit zeigt. Auch mikroskopisch überwiegt die Tendenz zur Bindegewebsbildung. Die Zahl der Zellen ist vermindert, von Eiterkörperchen oder deren Derivaten ist nichts mehr wahrzunehmen — die einzelnen zelligen Elemente tragen überwiegend spindlige Gestalt, sind langgestreckt, mit reichlichen Ausläufern versehen und lassen an und zwischen sich Faserung und Fibrillenbildung, kurz alle Uebergänge zum wirklichen Bindegewebe erkennen. Daneben findet sich auch schon vielfach neugebildetes Bindegewebe. Gefässe sind zwar immer noch reichlich vorhanden, doch ist ihre absolute Zahl, im Verhältniss zum vorangegangenen Versuche deutlich vermindert. Dasselbe gilt von den Bacillen. Auch sie, obwohl noch überall in nicht unbeträchtlicher Menge vorhanden, haben doch eine deutliche Verminderung erfahren. Das Gewebe selbst ist nach wie vor frei von ihnen. Im Uebrigen liegen die Verhältnisse wie bei Versuch 8.

Gesammtergebniss: Beginnende narbige Schrumpfung mit Abnahme der Gefässe und der Bacillen.

#### Versuch 10.

Dauer der Entzündung 30 Tage.

Rechtes Ohr. Die Narbenschumpfung hat noch mehr zugenommen. Das Ohr ist fester, derber und zeigt Einziehungen verschiedener Art.

An mikroskopischen Objecten ergibt sich, dass die Fibroblasten mehr und mehr zurücktreten, dass überall das Vorherrschende ist locker- oder derbfaseriges fibrilläres Bindegewebe. Die Zahl der Gefässe, zumal der Capillaren, hat bedeutend abgenommen, und auch die Bacillen in denselben sind stark vermindert; sie liegen gewöhnlich nur vereinzelt oder zu wenigen beisammen.

Für das Uebrige gilt das in dem Vorausgegangenen Gesagte. Impfungen mit Blut aus dem erkrankten Ohre haben stets noch positiven, wenn auch bei Weitem nicht so raschen Erfolg.

Gesamtergebniss: Ausgedehnte Narbenschumpfung mit starkem Schwund der Gefässe und der Bacillen.

#### Versuch 11.

Dauer der Entzündung 48 Tage.

Rechtes Ohr. Es ist vollständige Narbenschumpfung eingetreten. Der Prozess hat sein Ende erreicht. Das Ohr ist seiner ganzen Ausdehnung nach geschrumpft, verkleinert, sein Querdurchmesser ist vermindert. Auf der Schnittfläche zeigt das Gewebe eine derb-schwielige, blutarme Beschaffenheit. Dem histologischen Befunde nach besteht das Parenchym in der Hauptsache aus derbfaseriger, wenig vascularisirter Binde substanz, welche in Allem das charakteristische Ansehen von Schwielen gewebe trägt. Bacillen selbst sind wiederum niemals im Gewebe, in den Gefässen dagegen nur äusserst spärlich vorhanden, und ist in dieser Beziehung keinerlei Unterschied zwischen gesundem und krankem Ohre mehr wahrzunehmen. Somit:

Gesamtergebniss: Vollkommene Narbenschumpfung mit Rückgang der Gefässe und Bacillen zum Normalen. Abschluss der Erkrankung.

Dem an die Seite stellt sich ein von der Natur selbst erzeugtes Experiment. Zu der Zeit, als ich die Versuche anstellte, litten einzelne unserer Kaninchen an einer chronischen Entzündung der Basis der Ohrmuschel. Letztere war an den betreffenden Stellen von einer einige Millimeter dicken Schicht eingetrockneter, gelber, exsudatartiger Massen bedeckt, welche bei mikroskopischer Untersuchung sich ausschliesslich als in körnigem und fettigem Zerfall begriffene Eiterkörperchen, zwischen denen bisweilen Kokken in verschiedener Zahl eingelagert waren, darboten. Einige dieser Thiere wurden nun mit Milzbrand in der angegebenen Weise inficirt und genannte Stellen der weiteren Untersuchung unterworfen. Dabei ergab sich, in den Auflagerungen nichts von Bacillen, Impf- und Züchtungsversuche resultatlos. Das Gewebe, histologisch Narbengewebe entsprechend, in welches vereinzelt farblose Elemente, ab und zu Fibroblasten und spindelförmige Zellen eingelagert waren. In demselben nichts von Bacillen nachzuweisen. Dagegen fanden sich letztere, jedoch nur zu wenigen und ganz vereinzelt, in den verhältnissmässig spärlich im Gewebe vorhandenen Gefässen. Der Krankheitsprozess selbst hatte vor der Infection allein schon Monate gedauert.

Das Resultat obiger Versuchsreihe gewährt doppelten Aufschluss; einmal was die Entwicklung der durch das Crotonöl erzeugten Localerkrankung betrifft, die, wie erwartet, unter dem Bilde der Entzündung in ihren einzelnen Formen sich darbietet, nächst dem in Bezug auf die Art und Weise, wie die Milzbrandbacillen dabei sich betheiligen. In letzterem Punkt kommt ihnen Eines gemeinsam zu, das ist ihr vollständiges Fehlen ausserhalb der Gefässe des entzündeten Bezirkes. Aber auch innerhalb derselben ist ihre Zahl bedeutenden Schwankungen unterworfen, und zwar lässt sich unschwer erkennen, dass dies Hand in Hand geht mit dem jeweiligen Charakter der Localaffection. Drei Stadien sind es, welche sich in dieser Beziehung scharf von einander abheben. Ein Blick auf die beigegebenen Abbildungen vermag dies am besten zu erläutern. Zunächst die ganz frische, als serös-fibrinös zu bezeichnende Entzündung, entzündliches Oedem ohne Eiterung, Höhepunkt in  $7\frac{1}{2}$  Stunden — mit deutlicher, wenn auch noch innerhalb bestimmter Grenzen sich haltenden, Vermehrung der Bacillen. Eine wesentliche Steigerung stellt die Granulationsgewebebildung dar — Höhestadium am 10. Tage — begleitet von massiger Proliferation derselben in allen Theilen des Circulationssystemes, am beträchtlichsten in den Capillaren. Im schroffsten Contraste dazu steht die ausgesprochene Eiterung — 48 Stunden — wo sie vollkommen verschwunden sind. In den dazwischen liegenden Phasen erfahren dieselben eine Zunahme, je mehr sie sich dem Culminationspunkte ersterer zwei Formen nähern, eine Abnahme, je weiter sie sich davon entfernen. Es tritt dies Alles noch viel deutlicher hervor, wenn wir damit die normalen Verhältnisse zusammenhalten, wo ihre Zahl stets eine constante bleibt. Dass dieses differente Verhalten auf nichts Anderes als die Entzündung bezogen werden kann, bedarf bei dem absoluten Mangel jedweder anderer Ursachen, welche hiefür verantwortlich gemacht werden könnten, keiner weiteren Begründung. Nicht so einfach aber ist die Sache, sobald wir uns nach einer Erklärung hiefür umsehen. Fassen wir zunächst die Eiterung in's Auge. Verschiedene Möglichkeiten für ihr Nichtvorhandensein sind hierbei denkbar. In erster Linie die, dass den farblosen Elementen in ihrer Eigenschaft als „Phagocyten“ eine be-



stimmende Rolle dabei zufällt, indem sie ähnlich wie es für andere Infectionsstoffe schon längst angenommen und gemäss von Koch<sup>1)</sup> gelegentlich seiner Untersuchungen über Wundinfectionskrankheiten, neuerdings von Metschnikoff<sup>2)</sup> und Ribbert<sup>3)</sup> wieder betont worden ist, auch auf die Existenz der Milzbrandbacillen zerstörend einwirken. Ich glaube dies jedoch ausschliessen zu müssen, da mir weder bei der Untersuchung am frischen Objecte noch bei der nachträglich vorgenommenen Durchmusterung der Schnittpräparate Stellen aufgestossen sind, die auch nur im Entferntesten darauf hindeuteten. Dagegen dürfte der Hauptnachdruck auf die übrigen Momente, welche bei der eitrigen Entzündung concurriren, zu verlegen sein. Allein schon auf die veränderte Blutcirculation resp. die Stromverlangsamung, welche die Transportation der Bacillen in dem erkrankten Bezirk unstreitig erschweren muss. Für noch wichtiger als dies aber halte ich die damit regelmässig einhergehende Abweichung in der normalen Gas- und Säftemischung, die, wenn sie bis jetzt auch nur für das Exsudat bestimmt nachgewiesen ist, doch bei der innigen Wechselbeziehung, in welcher letzteres gerade hier zum Blute steht, auch auf dieses zu übertragen sein dürfte. Einen welch' deletären Einfluss eitriges Exsudat auf das Milzbrandcontagium ausübt, erhellt noch mehr aus Versuchen, die ich unabhängig davon schon früher angestellt und die ergaben, dass die Bacillen, wenn sie mit derartigen Massen in Berührung gebracht wurden, ihre Lebensfähigkeit wie Structur einbüssten und zwar um so rascher, in je stärkerer Zersetzung dieselben begriffen waren. Es ist dies in eine Parallele zu stellen mit den am abgestorbenen Körper sich abspielenden Fäulnissprozessen, bei welchen neuere Untersuchungen eine ganze Zahl abnormer Stoffwechselproducte ergeben haben, und die, wie ja schon längst aus der täglichen Erfahrung bekannt, auf die Milzbrandbacillen,

<sup>1)</sup> Koch, Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten. Leipzig 1878. F. C. W. Vogel.

<sup>2)</sup> Metschnikoff, Ueber die Beziehung der Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Dieses Arch. 1884. Bd. 97. S. 502 ff. — Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien u. s. w. Dieses Arch. 1884. Bd. 96. S. 177.

<sup>3)</sup> Ribbert, Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus. Deutsche medicinische Wochenschrift 1885. No. 31.

deren Lebensbedingungen dem gerade zuwiderlaufen, einen analogen Effect ausüben. Dabei ist nicht ausser Acht zu lassen, dass das Crotonöl — ich sehe jetzt ganz ab von der immer noch schwebenden Frage, ob es auf Grund seiner chemischen Eigenschaften allein oder durch Vermittlung von Mikroorganismen Entzündung zu erregen im Stande ist — ein Stoff ist, der durch seine Wirkungsweise besonders geeignet erscheint, Zersetzungserregenden Agentien jeder Art alsbald Thür und Thor zu öffnen. Nach alledem wird es nunmehr selbstverständlich erscheinen, dass unter solchen Verhältnissen die Localisation der Milzbrandbacillen im Blute sowohl, wie im Exsudate ausbleiben muss.

Ganz anders ist es bei der Granulationsgewebebildung. Hier ist der Prozess seinem Wesen nach grundverschieden von dem obigen. Hier handelt es sich um Veränderungen, welche darauf hinzielen sich möglichst dem Normalen anzupassen; überall macht sich das Bestreben des Ersatzes für das Zugrundegegangene bemerkbar, allenthalben finden sich zahlreiche Gefässe als Zeichen gesteigerter Blutversorgung, die ihrerseits wieder vermehrte und möglichst günstige Ernährung des Gewebes zur Folge haben muss. Nun wissen wir aber, dass eine Grundbedingung für das erspriessliche Fortkommen der Milzbrandbacillen im lebenden Körper reichliche Zufuhr sauerstoffhaltigen Blutes und ein in der Breite des Normalen sich haltender Stoffwechsel sind. Wir müssen dies wenigstens schliessen aus ihrem massigen Vorkommen in Organen, in denen derartiges Statt hat: in den Lungen, wo die Oxydationsvorgänge gesteigerte sind, in der Milz, wo es sich um eine ausgiebige Blutzufuhr handelt und endlich in der Leber, sowie in der Schleimhaut des Digestionstractus, wo die stofflichen Umsetzungen sehr rege sind. Daraus lässt sich weiter entnehmen, dass sie auch im Gefolge künstlich erzeugter Krankheitsprozesse nur da zahlreicher sich vorfinden können, wo Derartigem Rechnung getragen ist, und darum werden hier, wie dort dieselben Folgen zur Geltung kommen müssen — eine bedeutende Zunahme des Infectionsstoffes, herrührend von einer an Ort und Stelle vor sich gegangenen Vermehrung desselben. Wenn überhaupt, so wäre nun gerade hier die schönste Gelegenheit geboten zu einer Ausscheidung aus den Gefässen, und doch war Derartiges niemals nachzuweisen. Dies

kann nur an zweierlei liegen, entweder den Bacillen selbst oder der Beschaffenheit der Gefäßwand. Bezüglich letzteren Punktes haben wir den besten Fingerzeig an den einzelnen Körperorganen bei dieser Erkrankung. Durch histologische Untersuchungen ist es festgestellt, dass dieselben der Ausscheidung der Milzbrandbacillen gegenüber sich in verschiedener Weise verhalten; in den einen, worunter aufzuführen sind Lungen und Leber, bleiben sie trotz ihrer Reichlichkeit ausnahmslos auf das Innere des Gefäßrohrs beschränkt, bei einer anderen Zahl, deren Function darin besteht, körperlichen Elementen den Durchtritt zu gestatten, so den Nieren, der Brustdrüse, findet regelmässig eine Excretion statt. Da nun aber die Bacillen im Gegensatz zu den farblosen Elementen mit keinerlei activer Bewegung begabt und somit auch nicht befähigt sind, selbständig die Gefäßwand zu durchdringen, und andererseits es sich um eine Aufnahme und Transportation derselben durch andere Gebilde, insbesondere die farblosen Blutkörperchen, nicht handeln kann, so ist für sie auch keinerlei Gelegenheit geboten, um auf diesem Wege das Gefäßlumen zu verlassen. Es werden somit bei dem Gefäßapparate für diese Form der Entzündung dieselben Verhältnisse in Kraft treten müssen, wie für solche Organe, bei denen in Folge ihrer functionellen Eigenschaften die Ausscheidung unterbleibt.

Was endlich die zwischen den besprochenen, liegenden Stadien der Entzündung betrifft, so wird das Verhalten der Bacillen sich darnach richten müssen, ob der Prozess mehr zur Eiterung oder mehr zur Granulationsgewebbildung hinneigt; je weiter er sich von ersterer entfernt, ein um so reichlicheres Auftreten der Bacillen ist zu erwarten und der Erfolg bestätigt dies auch auf das Schlagendste. Besondere Beachtung verdient dies für die ersten Phasen der Entzündung — entzündliches Oedem — wegen ihrer in biologischer Beziehung vielfachen Uebereinstimmung mit den ersten Stadien der auf die Eiterung folgenden Granulationsgewebbildung und der so häufig im Innern des Körpers ohne die Vorstufe der Eiterung sich entwickelnden chronischen Entzündung — reactiv-reparativen Entzündung — bedingt durch Gewebsnekrose jeder Art. (Weigert, Ziegler u. A.)

Aus Vorstehendem dürfte zur Genüge hervorgehen, dass die

Eingangs gestellte Frage von der Möglichkeit der Localisation eines specifischen Krankheitsstoffes — Milzbrandbacillen — auf einem dazu vorbereiteten und in einen bestimmten krankhaften Zustand versetzten Boden — Entzündung — zu bejahen ist: allerdings nur bedingungsweise und unter der einen Voraussetzung, dass ersterer daselbst die zu seinem Fortkommen nöthigen Vorbedingungen findet.

Nicht ohne Bedeutung erschienen mir diese Ergebnisse für die noch immer einer endgültigen Entscheidung harrende Frage von der *Pustula maligna*. Es kann diese Ausdrucksweise nichts weniger als Anspruch auf Einheitlichkeit machen, sondern lässt sich verschiedenartig interpretiren. Im Allgemeinen genommen ist sie mit dem, was man sonst als Anthrax, Milzbrand, bezeichnet, zu identificiren. Häufig hat man dabei jedoch speciell noch eine besondere Form der durch die Uebertragung entstandenen Hauterkrankung im Auge. Dieselbe präsentirt sich aber keineswegs stets, wie man dem Namen nach eigentlich erwarten sollte, als ausgebildete „Pustel“, sondern tritt viel häufiger als schweres, bisweilen von Bläschenbildung begleitetes mehr umschriebenes oder diffuses, entzündliches Oedem auf, ohne dass es jemals zur Eiterung kommt; ja letztere findet sich im Verhältniss dazu so selten vor, dass sie vielfach nur als weitere Complication betrachtet wird. Dementsprechend gestalten sich auch die Folgen für den übrigen Körper. Je mehr der Prozess von Anbeginn an in den Grenzen der serös-fibrinösen Entzündung sich bewegt und erhält, um so grösser die Chancen für eine rasche und starke Propagation des Virus, um so geringer die Aussicht für einen gutartigen Verlauf. Je mehr dagegen das Bestreben zur Eiterbildung in den Vordergrund tritt, je rascher zugleich Hand in Hand damit Demarcation sich geltend macht, um so wahrscheinlicher trifft gewöhnlich das Gegentheil zu oder wenigstens statt der Zeichen der Milzbranderkrankung alle Gefahren der Eitervergiftung und ihrer Consequenzen. Dafür zeugen am Besten einerseits die häufig genug zur Kenntniss gelangenden Fälle von foudroyant verlaufendem, oft in raschster Folge und weiter Ausdehnung sich verbreitendem, Milzbrandödem beim Menschen und Thier, gewöhnlich in Anschluss an eine äusserst geringfügige und deshalb gar nicht

beachtete Verletzung durch eigene Schuld oder durch Vermittlung von Parasiten entstanden, Hier ist es gerade das flüssige Exsudat, welches die Hauptrolle spielt, während dem gegenüber die körperlichen Elemente bedeutend zurücktreten, hier finden sich alle Erscheinungen typischen Milzbrandes zumeist gefolgt von tödtlichem Ausgange, hier sind, was Reichlichkeit und Vertheilung der Bacillen sowohl am Orte der Primäraffection wie in den einzelnen Körperorganen anbelangt, gewöhnlich vollkommen analoge Verhältnisse vorhanden, wie bei der durch Impfung künstlich erzeugten Milzbrandinfection. Scharf davon heben sich ab jene langsamer sich entwickelnden Formen, bei denen von vornherein die Tendenz zu stärkerer entzündlicher Infiltration bis zur ausgesprochenen Eiterung unverkennbar ist mit Ueberwiegen des corpusculären Exsudates, mit Zurücktreten der Bacillenzahl — das Bild der Blutvergiftung beherrscht nunmehr die Scene, der Exitus ist seltener und wenn er eintritt, geschieht dies viel später und zumeist unter den anatomischen und klinischen Zeichen der Septico-Pyämie.

Unsere Versuche legen die Lösung dieses scheinbar so widersprechenden Verhaltens nahe. Sollte hierbei im Wesentlichen nicht Alles ankommen auf den Zustand, in welchem sich das Contagium sowie der Ort, an welchem die Primärinfection statt hat, zur Zeit der Uebertragung befinden? Vom Milzbrandcontagium<sup>1)</sup> — mögen es nun Sporen oder Bacillen sein — wissen wir, dass es, vollkommen rein an der Infectionsstelle solche Reactionerscheinungen hervorruft, welche dem entzündlichen Oedem entsprechen, dagegen mit Eiterung Nichts gemeinsam haben. In unserem Sinne verwerthet, kann dies somit nichts Anderes besagen, als dass ein reines und lebenskräftiges Virus, ein directes Gelangen desselben in Blut- und Lymphbahnen, ein seinen biologischen Eigenschaften conformes Substrat für schnelle Verbreitung und typischen Ablauf der Erkrankung die beste und sicherste Gewähr sein werden — „Rein-infection“. — Sobald dagegen, wie dies eben nicht selten hierbei sich findet, noch Nebenumstände in Betracht kommen,

<sup>1)</sup> Siehe dazu besonders auch betreffs der Vertheilung der Milzbrandbacillen im Körper Weigert l. c. und Koch, Mittheilungen aus dem Reichsgesundheitsamt 1881. I. B. Zur Aetiologie des Milzbrands S. 49 ff.

vor Allem irgendwelche dem Ansteckungsstoffe wie dem Boden zufällig anhaftende Verunreinigungen, mögen sie nun bestehen in was sie wollen, so werden diese selbst wiederum ihrerseits bestimmte Folgeerscheinungen nach sich ziehen müssen. Dieselben können in nichts Anderem als in Entzündung bestehen. Dass dies aber seine Rückwirkung auf die Bacillen nicht verfehlen kann, liegt klar zu Tage und wie dies geschieht, erläutern unsere Versuche am Besten. Das weitere Schicksal der Bacillen an Ort und Stelle und die Gestaltung der ganzen Erkrankung wird somit einzig und allein sich richten müssen nach der Form, unter welche der entzündliche Prozess sich äussert und wer von beiden dabei die Oberhand behält. Das führt uns aber auf ein Gebiet, das in neuerer Zeit Gegenstand vermehrter Aufmerksamkeit geworden ist, der sogenannten „Misch-Infection“.

Schon längst war es einzelnen Beobachtern aufgefallen, dass gewisse wohl charakterisirte Krankheitsprozesse mitunter einen Ablauf nehmen, wie er nicht dem gewöhnlichen Typus entspricht. Der Uebergang der croupösen und lobulären Pneumonie in Abscess und Gangrän, der Ausgang des Erysipels, bisweilen auch der Vaccinepusteln in Phlegmone, die zu käsigen und fungösen Producten bei Tuberculose manchmal sich gesellende eitrige Schmelzung, bieten treffende Beispiele hiefür. Früher begnügte man sich damit, dies schlechtweg als „Complication“ zu bezeichnen, liess es aber im Uebrigen dahingestellt, woran es liegen könnte. Nachdem man aber als häufige Krankheitsursache specifische Organismen kennen gelernt, und die Wirkungsweise einzelner derselben genauer studirt, kam man auf die Idee, ob dies nicht als Ausdruck der gemeinsamen Thätigkeit mehrerer derselben aufzufassen sei. Bestimmte Anhaltspunkte für diese Annahme erbrachte aber erst der in neuerer Zeit geführte Nachweis von dem thatsächlichen Nebeneinander-vorkommen einzelner derselben. Die ersten Mittheilungen hierüber stammen von Brieger und Ehrlich<sup>1)</sup>, welche des Namens „Misch-Infection“ zuerst in der Literatur sich bedienten. Sie bekamen gleichzeitig mit einander zwei, von letalem Ausgang

<sup>1)</sup> Brieger und Ehrlich, Ueber das Auftreten des malignen Oedems bei Typhus abdominalis. Berliner klinische Wochenschrift 1882. No. 44.

gefolgte Fälle von typischem Abdominaltyphus in Behandlung, bei welchen auf eine Moschusinjektion hin an der Wundstelle ein schweres „malignes Oedem“ zum Ausbruch gelangt war. Bei dieser Gelegenheit betonen sie nachdrücklich die Prädisposition, welche eine bestehende Krankheit für die Entwicklung bestimmter, dem gesunden Organismus an und für sich unschädlicher Pilzarten erzeugt und fassen den von Weigert so häufig gemachten Befund von Kokkencolonien in Pockenpusteln, sowie den von Coccen und Stäbchen wie sie Koch und Buchner in Milzbrandcarbunkeln beschrieben haben, gleichfalls als „Mischinfection“ auf. — Auf sie folgte Koch<sup>1)</sup>, der in seiner Arbeit über „Aetiologie der Tuberculose“ weitere Beweise hierfür erbrachte, indem er das gleichzeitige Vorkommen von Tuberkelbacillen und Mikrokokken, ersteren und Milzbrandbacillen beschreibt, sowie auf die Invasion von Mikrokokken bei Abdominaltyphus aufmerksam machte. In ersterem Falle sucht er die Erklärung für die „allem Anschein nach von einem geschwürigen Defect der Zunge“ ausgegangene Deposition in den Capillaren der Lungen und Milz in der zuvor vorhanden gewesenen Tuberculose, die den Organismus in seinem Kräftezustande sehr herabgesetzt und damit wahrscheinlich den Boden für die Einwanderung der Mikrokokken vorbereitet hatte. Er erwähnt zugleich Watson Cheyne, dem gleichfalls ein derartiges Vorkommen von Tuberkelbacillen und Mikrokokkenmassen in den Gefäßen der Nachbarschaft zu Gesicht gekommen. Diesen stellt sich an die Seite die Entdeckung von Samter<sup>2)</sup>, welcher im pneumonischen Auswurf eines 65jährigen Mannes, der zuvor an einem latenten Bronchialkatarrh gelitten, neben Pneumoniekokken reichliche Tuberkelbacillen gefunden. Die Autopsie ergab links ältere, rechts frischere Tuberculose, an letzterem Orte überdies „pneumonische Anschoppung“. In dieser sieht er den „günstigen Boden für die Entwicklung der Bacillen“. Ausser diesem geschieht noch eines anderen derartigen Falles und weiterer schon früher beobachteter Mischinfectionen Erwähnung. Nächst dem an-

<sup>1)</sup> R. Koch (Mittheilungen aus dem Reichsgesundheitsamte. II. Band. 1884). Die Aetiologie der Tuberculose. S. 26 u. 27.

<sup>2)</sup> Samter, Mischinfection von Tuberkelbacillen und Pneumoniekokken, Berl. klin. Wochenschr. 1884. No. 25,

zuföhren ist der bemerkenswerthe Fall von Heubner<sup>1)</sup> und Bahrddt, wo sich bei der Section eines 14jährrigen Jungen, welche ich selbst ausführte, feststellen liess, dass sich im Anschluss an eine vorausgegangene schwere Scharlachdiphtherie eine umschriebene Vereiterung der rechten Tonsille mit Fortsetzung auf das anstossende Gewebe und consecutiver eitriger Thrombophlebitis gebildet hatte, die gefolgt war von foudroyanter multipler eitriger Gelenkentzündung. Es fanden sich dabei sowohl im Eiterheerd auf der Tonsille, wie auf den entsprechenden Massen der Vena jugularis, im Gelenkinhalte, ja selbst im Blute reichliche, „kettenbildende Kokken“, welche in morphologischer Beziehung vollkommen analog waren sowohl einander, wie denjenigen, welche Löffler<sup>2)</sup> aus Membranen von Scharlachdiphtherie züchtete, und deren Reinculturen, unmittelbar in die Blutbahn übertragen, ebenfalls schwere eitrige Entzündung zahlreicher Gelenke, wie in unserem Falle hervorriefen. Sehr gut dazu passen die Angaben von Rosenbach<sup>3)</sup>, der in einer sorgfältigen Untersuchungsreihe bei verschiedenen Eiterungen, einschliesslich einiger Fälle von Pyämie, sowie septischen Prozessen mehrere Male das Beisammensein bestimmter Mikroorganismenformen — hauptsächlich Staphylococcus- und Streptococcusarten — constatiren konnte, und Ogston citirt, welcher vor ihm Derartiges gesehen. Eine willkommene Ergänzung dazu bilden die Mittheilungen von Fränkel und Freudenberg<sup>4)</sup>, welche in drei tödtlich geendeten Scarlatina-Fällen in inneren Organen Reinculturen von Streptococcus pyog. aur. Rosenb. erzielten und diesen Pilz als Träger einer Secundärinfection, ausgegangen von den erkrankten Rachenorganen, ansehen.

Beobachtungen, wie diese legen die Wahrscheinlichkeit, dass es sich in den oben angezogenen Fällen um Aehnliches gehan-

<sup>1)</sup> Heubner-Bahrddt, Zur Kenntniss der Gelenkeiterungen bei Scharlach. Berl. klin. Wochenschr. 1884. No. 44.

<sup>2)</sup> Löffler, Untersuchungen über die Bedeutung der Mikroorganismen für die Entstehung der Diphtherie u. s. w. Mittheilungen aus dem Reichsgesundheitsamte 1884. Bd. II. S. 421 ff.

<sup>3)</sup> Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfectionskrankheiten der Menschen. Wiesbaden 1884.

<sup>4)</sup> A. Fränkel und Freudenberg, Ueber Infection bei Scharlach. Centralblatt für klinische Medicin 1885. No. 45.



delt, mehr wie nahe, und deuten weiter darauf hin, dass Derartiges vielleicht ein häufigeres Vorkommniß bilden dürfte, als man bisher annahm, besonders für eine Zahl anderer, in das Gebiet der Infectiouskrankheiten gehörender pathogener Prozesse. Ich erwähne dazu nur die nicht so selten zu Rachen- und Halsdiphtherie tretenden septischen Erkrankungen, welche Birch-Hirschfeld<sup>1)</sup> bereits in diesem Sinne interpretirt, ferner die häufig zu bestehendem Scharlach sich gesellenden „Diphtherien“, die bisweilen auf tuberculösen, typhösen und andersartigen Geschwüren des Darmkanales und deren Umgebung auftretenden, sogenannten „diphtherischen Auflagerungen“. Ganz besonders aber dürfte dies in Frage kommen für die Krankheitsprozesse differentester Art in mannichfachster Weise complicirenden localen oder generalisirten Eiterungen — Pyämie. — Mischinfection ist allerdings ein sehr dehnbarer Begriff, der eine verschiedene Auslegung erfahren kann. Im Grunde kann es dabei aber immer nur auf die zwei Punkte hinauskommen, einmal wie der Organismus zur Zeit, wo dieselbe erfolgt, beschaffen ist, in wie weit er als gesund anzusehen oder wenigstens in Rückbildung von einer überstandenen Krankheit begriffen ist, andererseits ob er sich in einem noch bestehenden krankhaften Zustande befindet. Unter erstere Kategorie würde mehr der Begriff „Nachkrankheit“, unter letztere der „Complication“ fallen. Als zweites wäre zu berücksichtigen, ob der zu Mischinfection Veranlassung gebende Krankheitsstoff gleich anfänglich gemeinsam mit dem Hauptinfectionsstoffe in den Körper gelangt, oder später erst auf dem Boden von Veränderungen, welche letzterer geschaffen, Veranlassung zum Eindringen gefunden hat. Dazu kommt als drittes noch die Möglichkeit, dass derselbe unabhängig davon, rein zufällig, von irgend einem beliebigen Orte aus übertragen worden (Brieger, Ehrlich). Soviel dürfte aber jedenfalls sicher sein, dass überall da, wo Krankheitsstoffen Gelegenheit geboten ist, auf möglichst leichte und bequeme Weise an bereits erkrankte Stellen zu gelangen, vorzüglich also bei Affectionen der äusseren Bedeckungen, des Darmkanales, der Re-

<sup>1)</sup> Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der patholog. Anatomie. II. Theil. 1884. S. 486.

spirationswege und Genitalorgane auch die Gefahr derartiger combinirter Erkrankungen eine vermehrte ist und damit ist künftighin wohl zu rechnen. Insonderheit gilt dies von solchen Ansteckungsstoffen, welche Eiterungen erzeugen, einmal weil sie weitaus am häufigsten unter ihresgleichen, ja man möchte fast sagen, überall sich vorfinden, vielleicht auch weil ihnen der Organismus leichter, wie anderen derartigen die nöthigen Mittel zur Ansiedelung gewährt. Darauf dürfte zum guten Theil mit zurückzuführen sein die, wie schon erwähnt, so häufige Complication von Eiterungen jeder Art und jeden Grades bei den verschiedensten Infectiouskrankheiten. Vielleicht ist dies noch auszudehnen auf das durch die Bacillen repräsentirte tuberculöse Virus, und diesem ähnliche allseitig und weit im Raum verbreitete Krankheitserreger. Wir kommen auf diese Weise zurück zu dem schon oben ausgesprochenen Satze: je reiner das Virus, je günstiger der Boden, um so typischer die Erkrankung: ob zugleich um so perniciosöser ist damit noch gar nicht gesagt — trotz unserer Milzbrandversuche. Je unreiner dasselbe aber ist, um so mehr Varietäten sind im Krankheitscharakter zu erwarten. In wie weit das eine oder andere für die einzelnen dieser Krankheiten zutrifft, muss künftigen Erforschungen vorbehalten bleiben. Wohl in Betracht zu ziehen ist aber, ob Derartiges nicht auch zur Erklärung für die oft so differente Dauer des Incubationsstadiums bei ein und derselben, wie bei verschiedenen anderen Infectiouskrankheiten in Anwendung zu bringen sein dürfte.

Kommen wir nun wiederum auf unser eigentliches Thema zurück und halten wir Umschau, wie die Untersuchungen der Autoren, die schon auf diesem Gebiete gearbeitet; sich dazu stellen. Dieselben basiren auf ähnlichen Voraussetzungen wie diejenigen sind, welche bei uns ausschlaggebend gewesen waren und schliessen sich gleichfalls an Fälle an, die einzig in ihrer Art dastehen durch den unvermittelten Gegensatz zwischen Krankheitsursache und Krankheitsäusserung. Lebhaftes Interesse hatte dies von jeher bei den Chirurgen erregt im Hinblick auf bestimmte Affectionen des Bewegungsapparates, speciell der Knochen und Gelenke — Pyämie, Osteomyelitis, Tuberculose — die, was Intensität der Erkrankung betraf, in keinem Verhältniss standen zu der angeblichen Ursache: gewöhnlich geringfügigen,

von aussen kommenden Eingriffen traumatischen Ursprungs, ja selbst Erkältungen.

Eingehender beschäftigte sich damit zuerst Rosenbach<sup>1)</sup>, der dadurch der Genese der acuten eitrigen Osteomyelitis näherzutreten suchte. Einen analogen Zweck verfolgten die Arbeiten von Kocher<sup>2)</sup>, ingleichen die von Becker<sup>3)</sup> und Krause<sup>4)</sup>, während Schüller<sup>5)</sup> „die scrofulösen und tuberculösen Gelenkleiden“ als Versuchsobject sich ausersehen hatte. Der Ausführung der einzelnen Versuche lag dasselbe Princip zu Grunde, wie das von uns befolgte.

Zuvörderst galt es an irgend einer Stelle eine Schädlichkeit bestimmter Art einwirken zu lassen, sodann, gewöhnlich kürzere oder längere Zeit hernach, fern davon dem Körper Material, welches zweifellos Krankheitskeime enthielt, einzuverleiben und nun zu verfolgen, unter welchem Bilde die an ersterem Orte zum Vorschein gekommenen Prozesse sich darbieten, und ob sie mit der Infection in einen genetischen Zusammenhang zu bringen sind. Den Ort zur Erzeugung der gewünschten Gewebsstörung bildeten bei Schüller die Gelenke, während Krause und Becker daneben noch den Knochenapparat, Rosenbach und Kocher dagegen letzteren alleinig zum Angriffspunkte nahmen.

- 1) Rosenbach, Ueber das Verhalten des Knochenmarkes gegen verschiedene entzündliche Reize. Centralblatt für Chirurgie 1877. No. 19. — Beiträge zur Kenntniss der Osteomyelitis. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1878. Bd. X. S. 369 ff.
- 2) Kocher, Die acute Osteomyelitis mit besonderer Rücksicht auf ihre Ursachen. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1879. Bd. XI. S. 87 ff.
- 3) Becker, Vorläufige Mittheilung u. s. w. über die, die acute Osteomyelitis erzeugenden Mikroorganismen. Deutsche medicinische Wochenschrift 1883. No. 46.
- 4) Krause, Ueber einen bei der acuten infectiösen Osteomyelitis beim Menschen vorkommenden Micrococcus. Fortschritte der Medicin 1884. Bd. II. No. 7.
- 5) Schüller, Experimentelle Untersuchungen über die Genese der scrofulösen und tuberculösen Gelenkentzündungen. Centralblatt für Chirurgie. 1878. No. 43. — Weitere experimentelle Untersuchungen über die Genese der tuberculösen und scrofulösen Gelenkentzündungen. Centralblatt für Chirurgie. 1879. No. 19. — Experimentelle und histologische Untersuchungen über Entstehung u. s. w. der scrofulösen und tuberculösen Gelenkleiden. Stuttgart, Verlag von Enke. 1880.

In Anwendung gezogen wurde theils einfache mechanische Verletzung — Quetschung (Schüller), subcutane Fractur (Rosenbach, Becker, Krause) —, theils Behandlung mit chemischen Agentien — Aetzkali (Kocher), einmal auch Verbrennung (Schüller) —. Stets wurde so operirt, dass eine schwerere Läsion der Haut, beziehentlich der bedeckenden Weichtheile und ein dadurch bedingtes, unmittelbares Eindringen spezifischer Noxen mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Rosenbach hatte als Infectionsstoff in Fäulniss begriffenes Hundeblood ausersehen, das er unmittelbar in Venen injicirte. Letztere Methode wendeten ausschliesslich Becker und Krause für ihre aus osteomyelitischem Eiter rein gezüchteten Organismen an; Schüller verband damit den Weg der Inhalation in die Lungen, und zwar benutzte er theils tuberculöse Materie — käsige Partien aus den Lungen, Drüsenscrophulose, Lupusmassen und Synovialgranulationen, theils Fäulnisssubstanzen —. Eines anderen, davon etwas abweichenden Verfahrens, der Einverleibung in den Darmkanal, bediente sich Kocher für seine, durch faulige Zersetzung gewonnenen Substanzen. Und das Ergebniss der Versuche entsprach bei sämmtlichen den gehofften Erwartungen. Es liess sich nemlich ohne Ausnahme an dem Orte der primären Gewebsschädigung eine Erkrankung erzielen, typischer Art, welche nicht von den Veränderungen, die durch das Trauma allein bedingt waren, abgeleitet werden konnte, sondern den in den zugeführten Massen suspendirten Infectionstoffen im Wesentlichen Schuld gegeben werden musste. Bei Rosenbach äusserte sich dies in Gestalt einer schweren, mit septischen Erscheinungen verknüpften Eiterung variabler Ausdehnung; ganz dasselbe ergaben die Versuche von Kocher, Becker und Krause, wobei beide letzteren in den Exsudatmassen der Gelenke und Knochen ihren charakteristischen Mikroorganismen wieder begegneten; Schüller dagegen erhielt an den geschädigten Stellen einerseits, neben Tuberculose in Lungen, Leber und Nieren, Ablagerung von Tuberkelgranulationen, andererseits septische Gelenkaffectionen. Damit war in der Frage von der Localisation ein bedeutsamer Schritt vorwärts gethan, aber noch lange nicht war das erwünschte Ziel erreicht. Ich sehe ganz ab davon, ob die erzeugten Krankheitsprozesse ihrer anatomischen

Beschaffenheit so ohne Weiteres auf eine Stufe zu stellen sind mit den gleichnamigen Erkrankungen beim Menschen, der Controversen, welche sich darüber unter den einzelnen Autoren erhoben, gar nicht zu gedenken. Ein anderer empfindlicherer Mangel war der, dass der Befund allein, so wie er vorlag, noch keinerlei bestimmten Aufschluss gab über die Art und Weise, wie man sich das Zustandekommen des Ganzen vorzustellen habe. Der Gedanke, dass gewisse, im Anschluss an den vorausgegangenen Insult entstandene gewebliche Veränderungen den ersten Anlass dazu abgegeben, war nahe genug liegend. Dieser Vermuthung haben auch mehrere der genannten Autoren Raum gegeben, und zwar legten Rosenbach sowohl wie Kocher die Hauptschuld „Circulationsstörungen“ bei, ohne jedoch andere mögliche Gewebläsionen, Blutungen, Nekrose, absolut auszuschliessen. Auf letztere wies ferner Kocher, auf erstere Rosenbach hin. Kocher<sup>1)</sup> sucht diese Hypothese ausserdem zu verwerthen zur Erklärung der hierher gehörigen Fälle von „traumatischer eitriger Strumitis“ auf hyperplastischem Boden, Schüller spricht sich theilweise gleichfalls für Extravasate aus, legt aber den Hauptnachdruck auf „günstige locale Bedingungen“ im Allgemeinen und als Inbegriff derselben den „locus minoris resistentiae“. Dieselben stehen übrigens mit ihrer Ansicht keineswegs isolirt da, sondern vor ihnen war es bereits Lücke<sup>2)</sup>, der, gestützt auf ein zahlreiches Krankenmaterial, die Meinung vertrat, dass nicht so selten Traumen und Erkältungen, indem sie Circulationsstörungen nach sich ziehen, die Ursache der Deposition gewisser, mitunter auf dem Wege der Athmungs- und Verdauungswerkzeuge in den Körper gelangter Contagien, vielleicht Mikrokokken, abgeben. Seinem Vorgange schliesst sich Eberth<sup>3)</sup> in seiner Arbeit über Periostitis an. Auch Volkmann<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Kocher, Zur Pathologie und Therapie des Kropfes (II. Theil). Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1878. Bd. X. S. 189 ff.

<sup>2)</sup> A. Lücke, Die primäre infectiöse Osteomyelitis. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1874. Bd. IV. S. 218.

<sup>3)</sup> Eberth, Primäre infectiöse Periostitis. Dieses Archiv. 1875. Bd. 65. S. 341.

<sup>4)</sup> Volkmann, Chirurgische Erfahrungen über die Tuberculose, Thesen und Controversen u. s. w., als Manuscript gedruckt. Leipzig 1885.

hebt dies neuerdings wieder scharf hervor für die „tuberculösen Knochen- und Gelenkleiden“, von denen er „die grosse Mehrzahl sicher auf traumatische Anlässe“ zurückführt und zugleich den Satz aufstellt, dass man bei der Entwicklung des Tuberkelbacillus hauptsächlich mit dem stärkeren oder geringeren reactiven und reparativen Bestreben des Organismus zu rechnen habe.

Trotzdem konnte dies Alles keinerlei entscheidende Beweiskraft beanspruchen, so lange es nicht gelungen war, eine exactere Begründung dafür zu erbringen, welche der genannten und hiebei möglichen Momente in dem einzelnen Versuche den Ausschlag gegeben, ob eines allein schon für den Endeffect genügt, ob es dazu des Zusammenwirkens mehrerer derselben bedurft. Wie viel gerade hierauf ankommt, lässt sich am besten aus unseren Milzbrandversuchen entnehmen. Halten wir uns deshalb nochmals kurz vor Augen diejenigen Vorgänge, welche unter Verhältnissen, die den hier berührten entsprechen, an Quetschwunden der Weichtheile und Knochen ohne Verletzung der äusseren Bedeckung, sich abspielen. Dieselben sind zur Genüge studirt, und sind so, wie sie sich darbieten, vollständig zu identificiren mit der „aseptischen Wundheilung“. Auf der einen Seite die durch den Eingriff bedingte und unmittelbar an denselben sich anschliessende Nekrose und Blutung, je nachdem begleitet von Thrombose und Oedem, auf der anderen die dadurch angeregte reparative Entzündung nicht eitriger Art, von vornherein als Granulationsgewebe in seinen verschiedenen Phasen mit der Tendenz zur Bindegewebs- resp. Callusbildung auftretend, die im Narbengewebe ihren definitiven Abschluss findet.

Was erstlich die Entzündung betrifft, so konnten wir aus unseren Experimenten wahrnehmen, wie wichtig die einzelnen Formen derselben für die Ablagerung eines Infectiionsstoffes sind. Ausserdem trifft dies aber noch für eine ganze Zahl anderer zu; ich erwähne unter denen, welche hier in Betracht kommen, zunächst die Mikroorganismen der verschiedenen pyämischen Affectionen, einschliesslich der Endocarditis ulcerosa, die Tuberkelbacillen, nächst dem die Mikrokokken des Erysipels, den Actinomyces. Wenn die meisten derselben gewöhnlich auch bei ausgesprochener Eiterung angetroffen werden, so finden sie sich nicht

minder constant, ja nicht selten sogar oft zahlreicher bei den Vorstadien derselben. Es sind dies aber Zustände, die ihrer ganzen Ausbildung nach nicht allein den Erstlingsformen unserer Crotonöl-Entzündung, sowie den aus der Eiterung direct hervorgehenden jüngsten Formen der Granulationsgewebbildung gleichzustellen sind, sondern noch überdies der vielfachen Aehnlichkeit in histologischer, wie biologischer Beziehung halber in eine Reihe zu stellen sein dürften mit denjenigen entzündlichen Prozessen, wie sie unter Ausschluss der Eiterung überhaupt von Anbeginn an schleichend sich entwickeln: Demarcation von Infarcten, Gummata, myocarditische Schwielen u. s. w. Letztere aber decken sich wieder mit den „aseptischen“ Heilungsvorgängen, welche bei unseren Fällen, nach Gewalteinwirkungen, allein in Frage kommen. Aber selbst bei den ausschliesslich chronisch verlaufenden Entzündungsformen in ihren verschiedenen Stadien begegnen wir, wenn auch nicht immer so reichlich, wie bei erstgenannten Arten, specifischen Organismen. Ich erwähne nur die Tuberkelbacillen in Fungis, die Leprabacillen und in seltenen Fällen Pyämiekokken. Für erstere speciell ist ihr constantes Begleitesein von entzündlicher „Ansammlung von Zellen“ von Koch<sup>1)</sup> gegenüber der Nekrose, welche von ihm als ein daraus resultirender secundärer Prozess aufgefasst wird, scharf genug hervorgehoben worden. Von der Nekrose selbst aber steht es nicht minder fest, dass sie, wenn sie auch für die Vegetation der Tuberkelbacillen von untergeordneter Bedeutung ist, für die Existenz anderer Mikroorganismenarten einen keineswegs unwesentlichen Factor bildet. Unter diejenigen, welche dazu gehören, und welche für unsere Frage specieller in Betracht kommen, sind vor Allem zu stellen die pyämischer Affectionen. Häufig finden wir dieselben, noch ehe eine Spur von Entzündung wahrzunehmen ist, im Innern grösserer oder kleinerer kernloser Heerde, welche alle, insbesondere aber auch die frischeren Stadien der Nekrose darbieten, vor, so regelmässig und stets unter demselben Bilde sich präsentirend, dass wir nichts Anderes als annehmen müssen, dass die Nekrose das erste Zeichen ihrer Wirksamkeit darstellt und ihnen zugleich als selbst-

<sup>1)</sup> Koch, Die Aetiologie der Tuberculose. Mittheilg. aus dem Kaiserlich. Gesundheitsamte. 1884. II. Bd. S. 18 ff.

geschaffene Lagerstätte dient und dass hieran, als weitere Folge erst, die Entzündung in der besprochenen Form anschliesst.

Eine wichtige Bestätigung hat dies durch einige auf experimentellem Gebiete gemachte Untersuchungen erhalten. Ich gedenke zuvörderst der Arbeit von Heubner<sup>1)</sup> über Diphtherie.

Derselbe fand, dass es in einer durch temporäre — zweistündige — Ligatur nekrotisch gemachten Harnblasenschleimhaut des Kaninchens zu einer reichlichen Ablagerung von Mikroorganismen — Milzbrandbacillen, sowie Bacillen und Mikrokokken aus Rachenbelegen bei genuiner und Scharlachdiphtherie bei Kindern — kommen kann, das Eine vorausgesetzt, dass „dieselben während der Bildung der diphtherischen Schorfe schon im Blute kreisen“. Er konnte weiter darthun, dass dieselben, in Uebereinstimmung mit unseren Versuchen ausschliesslich im Gefässrohre, und zwar in den noch durchgängigen Theilen desselben, — Capillaren und kleinen Venen — der beschädigten Theile sich etablirten, dagegen niemals in der Umgebung derselben anzutreffen waren, und dass ausser den Schleimhautgefässen selbst auch die der übrigen Blasenwand dabei participirten. Des Weiteren ergab sich, dass der Prozess in der Schleimhaut nicht selten einherging mit „hämorrhagisch-ödematösen“ und „entzündlich-hämorrhagischen“, Metamorphosen, mit welchen gleichfalls eine zahlreiche Ansammlung genannter Gebilde Hand in Hand ging.

Nächst dem anzuführen ist die Experimentenreihe von Orth<sup>2)</sup> „über die Aetiologie der acuten Endocarditis“.

Dieser Autor konnte an den Aortenklappen von Kaninchen, die er zuerst in üblicher Weise mit einer geknüpften Sonde von der Carotis dextra aus verletzt resp. durchstossen hatte, eine reichliche Ablagerung bestimmter specifischer Organismen — *Staphylococcus pyogenus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, Nicolaier's *Coccus sepsis* — mit Gewebstekrose und anschliessender entzündlicher Zellinfiltration erzielen, vorausgesetzt, dass die Pilzmassen „in nicht zu geringer Menge und nicht zu späte nach dem Eingriffe“ — nicht über zwei Tage hinaus — dem Circulationsapparate durch Injection in eine Ohrvene einverleibt waren. Der Erfolg blieb regelmässig aus bei alleiniger mechanischer Verletzung der Klappen oder wenn andere Organismenformen als die genannten — *Micrococcus tetragonus*, *Bacillus pneumoniae* (Friedländer's *Diplococcus*), sowie eine andere bereits in einem Falle im Blute zuvor vorhandene septische Bakterienart — nach Läsion des Klappenapparates eingeführt worden waren.

<sup>1)</sup> Heubner, Die experimentelle Diphtherie. Gekrönte Preisschrift. Leipzig. Veit & Comp. 1883.

<sup>2)</sup> Orth, Neue Untersuchungen betreffs der Aetiologie der acuten Endocarditis. Tageblatt der Naturforscherversammlung zu Strassburg. 1885. S. 58 ff.



In einer neueren Mittheilung fasst er, gemeinsam mit Wyssokowitsch<sup>1)</sup> 2), die gewonnenen Resultate ausführlich zusammen, betont hauptsächlich die durch das Trauma geschaffene „Disposition“ für die Ablagerung genannter Organismen, welche in einer durch ersteres erzeugten „Ernährungsstörung des Gewebes — Endothelzellen — vielleicht Endotheldefect“ zu suchen sei und weist als Ursache für Entstehung für Endocarditiden überhaupt, unter Citation von Virchow, auf das mechanische Moment des „Aneinanderprallens der Klappensegel“ hin.

Hierher zu stellen sind gewiss auch, trotz der anderen Deutung, welche ihnen der Autor giebt, die Versuche von Ribbert<sup>3)</sup>. Dieselben schliessen sich eng an letztere an.

Es ergab sich dabei Aehnliches, wenn statt der genannten traumatischen Einwirkung „Reinculturen von Staphylococcus aureus auf Kartoffelmasse“, mit einander emulgirt in Form gröberer Partikel Kaninchen durch die Ohrvene eingebracht wurden. Dieselben hatten gleichfalls myocarditische Heerde in der angegebenen Weise zur Folge<sup>4)</sup>. Weiter konnte er zeigen, dass Mucorsporen, die er ausserhalb des Körpers zur Quellung, Keimung und dadurch bedingten Vergrösserung gebracht und hernach durch die Ohrvene in das Blut infundirt hatte, in der Musculatur des Rumpfes und Herzens sich weiterentwickelten und als Folgeerscheinung wiederum myositisches und myocarditisches Heerde nach sich zogen, während bei Mucor unter gewöhnlichen Verhältnissen niemals Derartiges der Fall ist. Ribbert misst nun den Hauptantheil dabei der künstlich herbeigeführten Vergrösserung der embolisirten Substanz bei, welche ein leichteres Haften der Pilze bewirkt und dadurch günstige Gelegenheit zur Entfaltung ihrer Lebensthätigkeit geboten. Ich möchte hiebei, ganz in Uebereinstimmung mit Orth, den Hauptnachdruck auf die Veränderung in der Muskelsubstanz, Infarcirung mit Nekrose, welche durch die grobe particuläre Pilz-Kartoffel-Embolie mechanisch geschaffen wurde, legen. Sie ist es, welche die „Disposition“ erzeugt, den günstigen Nährboden zur Vermehrung der Mucorsporen vorbereitet. Der Entstehungsmodus ist derselbe, wie bei embolischen Herz- und Nierenheerden im Anschluss an Herzklappenaffectionen. Daraus erklärt sich auch, wie Orth bereits hervorhebt, die Differenz bei seinen eigenen und Ribbert's Versuchen.

Dass endlich, um auf das Obige wieder zurückzukommen, Mikroorganismen in Blutextravasaten, Thromben und Oedem-

<sup>1)</sup> Wyssokowitsch, Beiträge zur Lehre von der Endocarditis. Dieses Archiv. 1886. Bd. 103. S. 301.

<sup>2)</sup> Orth, Ueber die Aetiologie der experimentellen mycotischen Endocarditis. Dieses Archiv. 1886. Bd. 103. S. 310.

<sup>3)</sup> Ribbert, Beiträge zur Localisation der Infectionskrankheiten (nach einem auf der Naturforscher-Versammlung zu Strassburg 1885 gehaltenen Vortrage). Deutsche medicinische Wochenschrift. 1885. No. 42.

massen eine keineswegs seltene Erscheinung sind, ist eine Tatsache, welche allgemein anerkannt ist.

Fassen wir das Besprochene zusammen, so erscheint im Hinblick auf die so nahen Beziehungen, welche bei obgenannten Versuchen sowohl Local- wie Allgemeinerkrankung mit den citirten Beispielen aus der menschlichen wie experimentellen Pathologie bietet, die Schlussfolgerung zulässig, dass auch dort dieselben Verhältnisse wie hier den Ausschlag gegeben. Die durch das Trauma bedingte Gewebsnekrose, eventuell Blutung und Thrombose, in Verbindung mit der nicht eitrigen Entzündung sind es, welche für das Pyämie- resp. Osteomyelitis-contagium, letztere allein, welche vielleicht mit Unterstützung von Oedem und Blutung, für das „tuberculöse“ Virus den günstigen Boden zur Deposition abgegeben. Als Product der selbständigen Thätigkeit ersteren Stoffes wäre die Steigerung bis zur Eiterung, des anderen die bis zur Weiterentwicklung zu „tuberculösen“ Producten anzusehen.

Es ist nun keineswegs gesagt, dass dieser Modus der Localisation sich genau in derselben Weise und Reihenfolge auch bei anderen Infectionsstoffen wiederholen muss, im Gegentheile, manches deutet darauf hin, dass die eine der genannten Veränderungen vorwiegend dem Wachsthum dieses, eine andere dem jenes derselben Vorschub leistet. Wie wir jetzt schon ausserhalb des Körpers finden, dass einzelne der die Ansteckungsstoffe repräsentirenden Mikroorganismen sich ihren Nährboden wohl auszuwählen verstehen, dass das Blutserum, das dem Tuberkelbacillus passt, nicht so günstig ist für das Fortkommen der Milzbrandbacillen, so wird es künftighin unsere Aufgabe sein müssen, auch innerhalb des Körpers für eine bestimmte Art ihren charakteristischen Zuchtboden nachzuweisen. Eine bevorzugte Stellung darunter nimmt zweifellos die nicht eitrige Entzündung in ihren verschiedenen Entwicklungsphasen ein; nicht minder hiebei in Frage kommen dürfte aber die Nekrose. Ich meine natürlich nicht letzteren Prozess am Ende seiner Entwicklung. Die abgestorbene, vollständig in sich zerfallene Zelle kann einem assimilationsbedürftigen Organismus, wenn er noch so klein ist, wie unsere Gebilde, kein genügendes Nährmaterial mehr darbieten. Nein, ich habe dabei die eben erst, noch frisch, dem

Tode anheimgefallene Zelle, mag sie nun eine präexistente Gewebszelle, oder ein ausgetretenes farbloses oder rothes Blutkörperchen darstellen, im Auge, deren Nährwerth noch keineswegs erschöpft, die vielleicht gerade durch die Vorgänge, die bei ihrem Absterben sich abspielen, für gewisse Gebilde eine erhöhte Ernährungskraft erhalten. Sie muss aber, und das ist noch besonders zu beachten, für den Mikroorganismus ein ganz anderes und weit leichteres Angriffsobject bilden, als die Zelle, die sich im Vollbesitz ihrer Lebenskraft befindet. Nun ist die Möglichkeit geboten, dass in dem beiderseitigen Kampfe um's Dasein, auf welchen Virchow<sup>1)</sup> neuerdings wiederum so scharf hingewiesen hat, der Infectionsstoff die Oberhand gewinnt, und damit ist zugleich das weitere Schicksal für den Körper entschieden. Diese Annahme unterstützen die Untersuchungen von Koch<sup>2)</sup> und Weigert<sup>3)</sup>, die auf frisch abgestorbenes Zellmaterial als Nährsubstrat für bestimmte Organismen — Tuberkelbacillen — hinweisen. Gleichfalls in unserem Sinne dürfte zu verwerthen sein die durch das Trauma bedingte „Ernährungsstörung des Gewebes resp. der Endothelzellen“ in den Versuchen von Orth-Wyssokowitsch.

Genau wie für Nekrose dürfte dies aber zu berücksichtigen sein für Blutungen, wiederum natürlich vorausgesetzt, dass sie möglichst frischen Datums sind. Damit stehen auch im schönsten Einklange die Erfahrungen aus der Pathologie, wonach dieselben eine beliebte Lagerstätte für Organismen verschiedenster Art darbieten. Unwillkürlich erhebt sich der Gedanke, ob nicht die von Litten<sup>4)</sup> beschriebenen „Contusionspneumonien“ croupösen Charakters, welche er selbst ätiologisch in eine Reihe stellt mit der nach Erschütterung der Knochen bisweilen entstehenden Osteomyelitis, derart aufzufassen sind. Dass Blutungen dabei eine Rolle spielen, macht das häufig producirte rein blutige

<sup>1)</sup> Virchow, R., Der Kampf der Zellen und der Bakterien. Dieses Arch. 1885. Bd. 100. S. 1 ff.

<sup>2)</sup> Koch, l. c. S. 48 ff.

<sup>3)</sup> Weigert, Zur Theorie der tuberculösen Riesenzellen. Deutsche med. Wochenschrift. 1885. No. 35.

<sup>4)</sup> Litten, Ueber die durch Contusion erzeugten Erkrankungen der Brustorgane u. s. w. Zeitschrift für klin. Medicin. 1882. Bd. V. S. 26.

Sputum sehr wahrscheinlich. Nicht ausser Acht zu lassen sind hiebei auch die negativen Ergebnisse der Orth-Wyssokowitsch'schen Versuchsreihe mit dem Pneumoniebacillus. Sollte dies nicht an dem für letzteren ungenügenden, weil nicht hämorrhagischen, Nährboden gelegen haben?

Was weiter Oedem resp. entzündliches Oedem für die Ablagerung von Mikroorganismen heissen will, erhellt aus unseren Versuchen zur Genüge, ja es ist nicht abzusehen, dass nicht bei Eiterungen selbst manche derartige Gebilde erst die nöthigen Existenzbedingungen finden. Für einen Zustand endlich ist dies nicht minder ernstlich in Erwägung zu ziehen, das sind die Hyperämien und zwar sowohl die länger dauernden, wie die öfter wiederkehrenden.

Wir sehen, wie viel hierbei ankommt auf die Beschaffenheit des Bodens, von welchem eine Erkrankung ihren Ausgang nimmt. Der Erfolg der Infection hängt selbstverständlich noch von einer Reihe anderer Momente ab, es mögen Grössen-(Ribbert) vielleicht noch mehr Mengenverhältnisse des Contagiums von nicht zu unterschätzender Bedeutung sein, der verschiedenen Wege gar nicht zu gedenken, welche den Eintritt desselben in den Körper erst ermöglichen, und deren Offensein eine nicht weniger unerlässliche Vorbedingung sind. All dies spielt aber schliesslich doch nur eine untergeordnete Rolle gegenüber dem einen Factor: Vorhandensein eines geeigneten Substrates, auf dem die in den Körper gelangten Infectionsstoffe ihre Wirksamkeit entfalten können. Das ist der Punkt, der in Verbindung mit der Kenntniss des Contagium selbst die erste Stellung beansprucht in der Infectionslehre.

Am Idealsten wird dieser Forderung entsprechen eine Beschaffenheit des Organismus resp. einzelner Theile desselben, die nicht eine bestimmte Umänderung in der Constitution voraussetzt, sondern wo den Ansteckungstoffen die normale Configuration allein schon zur Entfaltung ihrer Lebensthätigkeit genügt. Der Effect der Infection ist hier auch am schlagendsten. Wir finden dies verwirklicht bei der Reininfection bei Milzbrand, und müssen dies noch weiter von solchen Infectionskrankheiten annehmen, bei denen der Beginn der Krankheit sich möglichst rasch an die stattgehabte Ansteckung anschliesst. Nun giebt es

aber ausserdem eine andere Zahl von Krankheitsstoffen, deren gedeihliches Wachsthum, wie wir gesehen, an krankhafte Zustände im Körper gebunden ist. Ich führe nur wieder die Eiterung erregenden Organismen an. Hier ist gegenüber den obigen ein Zwischenglied in die Kette eingeschoben, die „krankhafte Veränderung“, welche durch die Selbstthätigkeit des betreffenden Agens entweder erst erzeugt oder durch bereits an Ort und Stelle vor sich gegangene Prozesse im Voraus vorbereitet ist. Im ersteren Falle wird dadurch an die Lebensäusserung des Infectionsstoffes eine vermehrte Anforderung gestellt, eine bestimmte Summe von lebendiger Kraft geht verloren, ehe er überhaupt nur zur sicheren Niederlassung kommt, in letzterem dagegen bleibt demselben die unnöthige Verschwendung seiner vitalen Energie, wenn nicht ganz, so doch theilweise erspart. Von diesem Gesichtspunkte aus gewinnt aber unser „Trauma“, der *locus minoris resistentiae*, als prädisponirende Ursache, noch ganz besondere Bedeutung, indem es bereits vor oder wenigstens zugleich mit der Mikroorganismeninvasion vorhanden, diesen Ausfall wenigstens bis zu einem gewissen Grade deckt und dadurch dem leichteren Zustandekommen der Infection den erwünschtesten Vorschub leistet, zumal wenn es sich um verhältnissmässig geringe Mengen des Infectionsstoffes handelt, von denen man annehmen kann, dass sie unter ganz normalen Verhältnissen von der Resistenzkraft des völlig intacten Organismus hätten überwunden werden können.

Angesichts dessen erhebt sich die Frage, ob dies nicht noch mehr zu verallgemeinern und auch auf ein Theil solcher Infectionsstoffe zu übertragen sein dürfte, von dem es bisher als ausgemacht galt, dass ihnen der gesunde Körper allein als Unterlage dient. Ich meine, um mich anders auszudrücken, ob nicht versteckte oder unbeachtet gebliebene, in den Bereich des Krankhaften fallende und in irgend einer der genannten Formen sich darbietende Heerde als Folgen von Traumen jeder, selbst der unscheinbarsten Art, die Genese derartiger Infectionskrankheiten unterstützen.

So häufig ist ja das Gelingen einer Infection auch am vollkommen normalen Organismus an eine bestimmte Prämisse, die „Disposition“ geknüpft, die bekanntlich keineswegs immer

einen wirklich krankhaften Zustand zu involviren braucht. Von dieser bis zur angeborenen oder erworbenen „Schwäche“ ist aber nur ein kleiner Schritt. Ganz nahe letzterer verwandt ist die „Functionsanomalie“. Dass diese aber die Ursache der Entstehung von Krankheiten werden kann, ist auf Grund täglicher Erfahrung schon längst behauptet worden und hat erst neuerdings durch die schönen Versuche von Koch<sup>1)</sup> zur Erzielung der Cholerainfektion bei Thieren — eine Schwächung der normalen Functionirung, wie sie besser nicht gedacht werden kann — die schönste Bestätigung erfahren. Das reicht doch hart an die Grenze des Krankhaften und gewinnt noch eine ganz andere, viel weittragendere Bedeutung, wenn wir die ganze Reihe der Katarrhe der Schleimhäute, wie sie oft in Folge geringfügigster Umstände so leicht und vielfach entstehen, heranziehen, wenn wir noch ausserdem auf die blossen hyperämischen Zustände unser Augenmerk richten, wie sie nach Temperatureinwirkungen — Erkältungen — ja selbst auf nervöser Basis, entstehen, zumal wenn sie längerdauernd sind, oder öfter wiederkehren. Sollte hier nicht für diese Art von Affectionen das vermittelnde Bindeglied liegen? Manches bisher Unerklärliche, besonders wenn wir die ganze Reihe der angeblichen Gelegenheitsursachen zur Zeit herrschender Epidemien Revue passiren lassen, dürfte dadurch dem Verständniss näher gerückt werden. Für weitere darauf gerichtete Untersuchungen eröffnet sich hier ein weites Feld.

Auf diese Weise erledigen sich die Fälle, von denen wir oben ausgegangen, von selbst. Auch für sie ist, das kann keinem Zweifel mehr unterliegen, das Trauma von der grössten Tragweite. Von diesem Standpunkte aus gewinnt aber jede Verletzung, selbst die anscheinend unschuldigste eine ganz andere Bedeutung in der Pathologie, insbesondere bei bereits im Körper bestehenden Krankheiten, wie unter Verhältnissen, bei welchen eine Invasion ausserhalb des Organismus vorhandener Krankheitskeime mehr zu befürchten ist als sonst. Aber noch mehr — nicht allein für im Innern des Körpers abgeschlossene Heerde gilt dies, sondern auf jede offene Wunde, mag sie ge-

<sup>1)</sup> Koch, Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Deutsche medic. Wochenschrift. 1885. No. 37 A. S. 4 ff.

legen sein, wo sie will, sobald der Verlauf kein „gutartiger“ ist, findet das Besprochene seine Anwendung. Wie es von wissenschaftlich chirurgischer Seite schon längst geschah, sind dabei scharf zu trennen und auseinander zu halten, die Folgen, welche die Verletzung als solche allein nach sich zieht, sowie die Einwirkung, welche die eventuell hinzukommenden Mikroorganismen veranlassen. Je nach dem Charakter und der Beschaffenheit beider Momente und ihrer Wechselwirkung zu einander wird der Fall das einmal ein „reiner“, das andere Mal ein „complicirter“ sein, je nachdem nach der „gutartigen“ oder nach der „bösartigen“ Seite hinneigen. Immer wieder wird es einzig und allein darauf ankommen, ob der *Streptococcus* oder irgend ein anderer Organismus dabei Oberhand gewinnt oder nicht.

Ein Theil der sogenannten „Spontanpyämien“ dürften von diesem Gesichtspunkte aus einer befriedigenden Lösung am nächsten gerückt werden. Ich erinnere unter den vielen hierauf bezüglichen Publicationen nur an die ausführliche Arbeit von P. Wagner<sup>1)</sup> über kryptogenetische Septicopyämie. Sollten nicht auch die so räthselhaften Hirnabscesse, wie sie theils ohne nachweisbare Ursache, theils im Gefolge oder Anschluss an, zu meist nicht tuberculöse Lungenaffectionen, jeder Art, bisweilen zur Beobachtung gelangen, und unter anderen von Huguenin, Naether<sup>2)</sup> und Nauwerk<sup>3)</sup> eingehend geschildert worden sind, hierher zu rechnen sein? Eine Erkrankung giebt es noch, deren Genese sich vollkommen mit dem Auseinandergesetzten in Einklang bringen lässt, das ist die von Haubner zuerst genauer untersuchte und von Johnne<sup>4)</sup> eingehend beschriebene „Hüttenrauchtuberculose“ des Rindes, bei der Johnne auf Grund eigener Untersuchungen und unter Hinweis auf Koch, Sydamgrotzky, Buhl und Rindfleisch die Hauptursache für die Er-

<sup>1)</sup> Wagner, P., Ueber Aetiologie u. s. w. der kryptogenetischen Septicopyämie. Deutsch. Archiv f. klin. Medicin. 1881. Bd. 28. S. 521 ff.

<sup>2)</sup> Naether, Metastatische Hirnabscesse nach primären Lungenheerden. Deutsch. Archiv f. klin. Medicin. 1884. Bd. 34. S. 169 ff.

<sup>3)</sup> Nauwerk, Beiträge zur Pathologie des Gehirns. Deutsch. Arch. f. klin. Medicin, 1881. Bd. 29. S. 1 ff.

<sup>4)</sup> Johnne, Die käsige Pneumonie, speciell die Hüttenrauchtuberculose der Rinder. Fortschritte der Medicin. 1883. Bd. I. No. 21.

krankung in der durch Inhalation des Hüttenrauchstaubes erzeugten Bronchitis sieht, wobei das gestaute Secret den günstigen Boden für die Entwicklung des Tuberkelbacillus abgegeben.

Ich kann unser Thema nicht verlassen, ohne nicht noch kurz auf eine andere Art von Krankheitsstoffen, wie den bisherigen, zu sprechen zu kommen, die, so grundverschieden sie ihrem inneren Wesen nach von jenen sind, doch von den hier vertretenen Gesichtspunkten aus einen Vergleich damit wohl erlauben: das sind die Geschwülste. Auch hier handelt es sich um ein Agens, das zu seinem Fortkommen für gewöhnlich ganz ähnlicher Bedingungen, wie die Milzbrandbacillen, bedarf, vor allen Dingen reichliche Zufuhr dienlichen Ernährungsmateriales. Dasselbe wird aber geliefert von einem Substrate, das in seinen Structurverhältnissen vollkommen den Formen der Entzündung entspricht, wie wir sie als besonders erspriesslich für die Vermehrung der Milzbrandbacillen gefunden haben — acute nicht eitrige Entzündung, sowie Granulationsgewebebildung in ihren verschiedenen Stadien, einhergehend mit ergiebiger Vascularisation. — Unter solchen Umständen drängt sich der Gedanke auf: sollten, wie dort für die Ablagerung und Proliferation des Infectionsstoffes, so hier für die erste Vermehrung der bereits an Ort und Stelle befindlichen Neubildungskeime, ja noch mehr für die erfolgreiche Weiterentwicklung schon bestehender Neubildungsmassen mitunter nicht dieselben Momente von entscheidendem Einflusse sein? Ich sehe jetzt ganz davon ab, ob ihre erste Anlage lediglich auf embryonale Genese zurückzuführen ist oder nicht. Für uns lautet die Frage einfach so: sind accidentelle Momente analoger Art, wie die oben besprochenen — Stoss, Schlag, Druck u. s. w. —, indem sie entzündliche Veränderungen nach sich ziehen und dadurch einen günstigeren Nährboden als zuvor erzeugen, im Stande, die bis dahin latente oder wenigstens beschränkte Wachstumsenergie der betreffenden Keime resp. Neubildungszellen in eine active umzusetzen und dieselben zur Wucherung zu befähigen? Zu jeder Zeit hat diese Annahme begeisterte Vertreter gehabt, nicht minder aber auch, selbst von namhaftester Seite aus, lebhaftes Zurückweisung erfahren. Während die Gründe, welche die Gegner zu Gunsten ihrer Ansicht anführen, zum mindesten sehr anfechtbare sind,



stützen erstere sich auf wohlverbürgte Beispiele aus der täglichen Erfahrung, so zahlreich, dass sie einzeln nicht wiedergegeben werden können: vom Pfeifenraucher- bis zum Schornsteinfeger- und gar Paraffinarbeiter-Krebs; von der Entstehung maligner Neubildungen auf Geschwürsnarben sowie im Anschluss an Traumen gar nicht zu reden! Dass vermehrte Anbildung auch vermehrtes Ernährungsmaterial und vorzüglich reichliche Blutzufuhr erfordert, ist ein Gesetz, das für den normalen Organismus allgemeine und unbestrittene Gültigkeit besitzt. Ein treffendes Beispiel dafür bietet uns das von der Gefäßversorgung so sehr abhängige Wachsthum der Graaf'schen Follikel im Ovarium.

Auf die Bedeutsamkeit dieser verschiedenen Factoren für die Geschwulstentwicklung hat schon vor Jahren Virchow<sup>1)</sup> unter Heranziehung einer beträchtlichen Zahl von Belegen aus der Pathologie aufmerksam gemacht; für die „Carcinome“ speciell hat dies Waldeyer<sup>2)</sup> auf Grund seiner eigenen, eingehenden Studien und unter Citirung von Ranvier<sup>3)</sup> und Volkmann-Klotz<sup>4)</sup> noch weiter betont. Die Betheiligung der Gefäße resp. die Zufuhr ernährenden Blutes haben besonders Ackermann<sup>5)</sup> für die Sarcombildung und C. O. Weber<sup>6)</sup> für Geschwülste überhaupt als unerlässliche Forderung hingestellt. Eine erneute Bestätigung hierfür gewähren die neuerdings publicirten Untersuchungen von Schuchardt<sup>7)</sup>; derselbe konnte nachweisen, dass nicht so selten manche Wangen-, Zungen- und Hautkan-

<sup>1)</sup> Virchow, Die krankhaften Geschwülste. S. 64 ff. Berlin 1863.

<sup>2)</sup> Waldeyer, Die Entwicklung der Carcinome. Dieses Archiv. 1872. Bd. 55. S. 152 u. 153. — Ueber den Krebs. Klinische Vorträge von Volkmann. 1872. No. 33.

<sup>3)</sup> Ranvier, Étude du carcinome etc. Archiv de physiolog. norm. et pathol. 1868. p. 666.

<sup>4)</sup> Klotz, Dissertation unter R. Volkmann über Rachitis carcinomatos. Halle a. S. 1869.

<sup>5)</sup> Ackermann, Die Histogenese und Histologie der Sarcome. Klinische Vorträge von Volkmann. 1883. No. 233—234.

<sup>6)</sup> C. O. Weber, Ueber die Betheiligung der Gefäße u. s. w. an den Neubildungen. Dieses Archiv. 1864. Bd. 29. S. 84 ff.

<sup>7)</sup> Schuchardt, Beiträge zur Entstehung der Carcinome aus chronisch-entzündlichen Zuständen. (Habitations-Schrift.) Sammlung klinischer Vorträge. No. 257. S. 709 ff.

kroide von dem Boden vorausgegangener Erkrankung dieser Theile — Psoriasis buccalis et linguae, Seborrhoea senilis — ihre Entwicklung nehmen, und dass der daselbst vorhandene „meist hyperplastische oder chronisch-entzündliche Zustand es ist, der die spätere Entstehung des Carcinoms zwar nicht ausschliesslich bedingt, aber doch in hohem Maasse beeinflusst“. Er stellt diese Formen in Parallele mit den schon erwähnten von Volkmann<sup>1)</sup> und auch Tillmanns, nach dem Vorgang englischer Autoren genauer beschriebenen Theer- und Paraffinarbeiterkrebsen, welche Volkmann's ausführlicher Begründung nach ähnlichen Verhältnissen ihren Ursprung verdanken.

Dies führt mit zwingender Nothwendigkeit darauf, dass in Wirklichkeit das Meiste dabei ankommen muss auf die Constitution des Bodens, von welchem die Neubildung ihren Ausgang nimmt, d. h. in wie weit derselbe durch die verschiedenen möglichen Reizzustände nach dieser oder jener Richtung hin eine Umänderung erleidet. Kommt es dabei zur Eiterung, so dürfte dies sowohl für erste Entstehung wie Weiterentwicklung bestehender Geschwülste gleichbedeutend sein mit Vernichtung. Handelt es sich dagegen um eine der obengenannten Entzündungsformen, so ist dadurch zu einer wirksamen Propagation die schönste Gelegenheit geboten, und zwar in um so höherem Grade je günstiger sich durch die im Gefolge derselben auftretende Vascularisation — Granulationsgewebbildung — die Umsetzungen und Lebensvorgänge an Ort und Stelle gestalten. Dies dürfte in letzter Instanz auch vielfach für die Gut- oder Bösartigkeit, insbesondere aber für den Uebergang von ersterer in letztere Form das Entscheidende sein. Dass ausserdem, zumal was die weitere Verbreitung betrifft, noch andere Momente, so die anatomische Beschaffenheit der Localität wo die Neubildung ihren Sitz hat, und ihre Beziehung zum lymphatischen resp. Blutcirculations-Apparat von Bedeutsamkeit sein müssen, liegt auf der Hand; dass es aber gegenüber ersterem Factor immer in zweiter Linie in Betracht kommt, kann nach dem Auseinandergesetzten keinem Zweifel unterliegen.

Es steht dies in anscheinendem Widerspruch mit den von

<sup>1)</sup> Volkmann, R., Der Theer- und Paraffinarbeiterkrebs.

Thiersch<sup>1)</sup> vertretenen Anschauungen. Bei ihm ist es allerdings auch der Boden, welcher bei der Genese von Neubildungen — Epithelialkrebs der Haut — eine bedeutsame Rolle spielt, aber nicht in Folge einer durch die gesteigerte Blutzufuhr vermehrten Ernährung, sondern im Gegentheile in Folge von Einbusse der ihm normaler Weise zukommenden Resistenzfähigkeit, einer Art Atrophie, wie sie hauptsächlich höheres Alter bedingt. Durch Wegfall dieses für den Bestand des Deckepithels so wichtigen mechanischen Moments wird letzteres, dem Thiersch unter Berufung auf Beispiele aus der Entwicklungsgeschichte eine länger dauernde, als man gewöhnlich annimmt, unverändert sich erhaltende, histogenetische Energie zumisst, in den Stand gesetzt, die ihm von der Natur vorgeschriebenen Schranken zu durchbrechen und in die Matrix einzudringen. Das Endresultat ist die bösartige Neubildung. Der Vorgang besteht somit in einer „Gleichgewichtsstörung“, welche sich zwischen beiden Gewebeelementen vollzieht, und bei dem schon normalerweise vorhandenen Kampf zwischen Epithel und vascularisirtem Bindegewebe geht nunmehr ersteres, noch im Vollbesitz seiner Lebenskraft, als Sieger hervor.

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, Kritik zu üben für oder wider. Das kann ich mir aber nicht versagen, wenigstens darauf hinzuweisen, dass beide Theorien unstreitig ihre Berechtigung haben, dass sie ganz gut neben einander bestehen können, ja sich unter Umständen sogar, was gar nicht so selten der Fall sein dürfte, ergänzen. Letztere dürfte ihre Gültigkeit haben, wie es ja der Autor selbst hervorhebt, für die in einem vorgerückteren Lebensalter mehr spontan entstehenden Neubildungen oder, um es zu verallgemeinern, für solche, bei welchen das mechanische Moment hauptsächlich in Frage kommt. Die unsrige dagegen wäre auf solche Fälle anzuwenden, bei denen es sich um Reize, welche von aussen kommen, als ersten und wesentlichsten Anlass handelt, zumal wenn dieselben jugendliche Individuen betreffen; kurz wenn es die nutritiven Verhältnisse sind, auf welche der Schwerpunkt zu verlegen ist.

<sup>1)</sup> Thiersch, Der Epithelialkrebs, namentlich der Haut. S. 78 ff. Leipzig, Engelmann, 1865.

Zu Gunsten dieser Ansicht lässt sich sehr gut verwerthen die Beobachtung von Neelsen<sup>1)</sup>, der ein rechtsseitiges Mammacarcinom in rapide Wucherung gerathen sah, nachdem es von zwei, kurze Zeit auf einander folgenden schweren erysipelartigen Erkrankungen befallen worden war. Er sieht in denselben die alleinige Ursache für diese auffallende Erscheinung. Der Beschreibung nach handelte es sich an den betreffenden Stellen wieder um einen acut entzündlichen Prozess mit starkem Oedem ohne wirkliche Eiterung. Dieselbe mag theils direct durch Hervorrufung vermehrter und der Proliferation der Neubildungszellen günstiger Ernährungsverhältnisse, theils mehr indirect, auf mechanische Weise, durch Umwandlung der normalen geweblichen Structur in Folge einer durch das Oedem bewirkten Erweichung des Bindegewebes und Erweiterung seiner Spalten zu dieser massigen Zunahme der proliferationsfähigen, zelligen Gebilde geführt haben.

Wir hätten somit vor uns eine Geschwulstinfection in des Wortes verwegenster Bedeutung, allerdings nicht derart aufzufassen, dass die von Manchen schon längst sehnlichst herbeigewünschten Geschwulstorganismen plötzlich hervorgetreten und sich geführt, sondern in der Weise, dass wohlorganisirte, dem menschlichen Körper aber von Haus aus fremde Krankheitsstoffe es waren, welche durch ihre Lebensthätigkeit den jungen Keimzellen die Bahn geebnet und die zu ihrer Unterkunft passende Stätte bereitet.

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel I.

- Fig. 1. Versuch 2. — 7½ Stunden — Entzündliches Oedem. Vermehrung der Bacillen. × Bacillen in den Blutgefässen. Vergrößerung: Zeiss, Syst. E, Ocul. 2. 355/1.
- Fig. 2. Versuch 6. — 48 Stunden — Eiterung. Vollkommenes Fehlen der Bacillen. Vergrößerung: Zeiss, Syst. E, Ocul. 2. 355/1.
- Fig. 3. Versuch 8. — 10 Tage — Höhepunkt der Granulationsgewebebildung. Massige Zunahme der Bacillen. × Bacillen in den Blutgefässen. Vergrößerung: Zeiss, Syst. E, Ocul. 2. 355/1.

<sup>1)</sup> Neelsen, Rapide Wucherung u. s. w. eines Mammacarcinoms nach zwei schweren Erysipelanfällen u. s. w. Centralblatt für Chirurgie. 1884. No. 44.