

## IV.

## Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung.

Experimentelle Untersuchung aus dem pathologischen Institut in Greifswald.

Von Prof. Dr. P. Grawitz und Dr. W. de Bary.

Die Forschung im Gebiete der Entzündungslehre, und der eitrigen Entzündung im Besonderen hat in den letzten Jahren eine vollständige Wendung eingeschlagen, da der Schwerpunkt, welcher längere Zeit hindurch wesentlich in der Frage nach der Herkunft und Abstammung der Eiterkörperchen lag, nunmehr gänzlich auf die ätiologische Frage nach den Entstehungsursachen des Eiterungsprozesses selbst verlegt worden ist. Die ältere Lehre, dass thermische, mechanische, chemische und elektrische Reize Eiterung bedingen können, ist erschüttert, die Erfahrung der Chirurgen lehrt, dass in dem Eiter jeder acuten Phlegmone, jedes heissen Abscesses Bakterien als Entzündungserreger aufgefunden werden können, und so hat sich dann bald auch theoretisch aus der Nachprüfung älterer Angaben über eitererregende Arzneimittel die ganz moderne Lehre herausgebildet, dass chemische Mittel überhaupt nicht eitererregend wirken könnten, dass vielmehr nur gewissen Bakterien diese eigenthümliche Wirkung auf die Gewebe zuzuschreiben sei. Es würde somit dieser so überaus schwierige Gegenstand völlig gelöst sein, und für manche Untersucher ist er in der That in dem Sinne gelöst, dass Eiterkörperchen ihnen gleichbedeutend sind mit ausgewanderten farblosen Blutkörperchen, Eiterung als Prozess eine spezifische Bakterienwirkung bedeutet. So richtig dieser Standpunkt für die klinische Betrachtung vieler Fälle von eitriger Entzündung sein mag, so möchten wir doch dieser bequemen Formulierung die Bedenken, welche die pathologische Anatomie dagegen zu erheben hat, nicht opfern, denn dieselbe exacte Behandlung, welche die Bakterienuntersuchung verlangt, muss die Betrachtung

tung der entzündeten Gewebe gleichfalls für sich in Anspruch nehmen.

In dieser Beziehung ist vor Allem zu berücksichtigen, dass die sämmtlichen bisher bekannt gewordenen Bakterien, welche durch Culturen aus verschiedenartigem Eiter gewonnen und rein dargestellt worden sind, nicht in dem gleichen Sinne Eitererreger sind, wie etwa die Milzbrandbacillen auf Mäuse geimpft Milzbranderreger sind, sondern dass man bisher immer nur dann Eiterung mit diesen pyogenen Spaltpilzen erzielt hat, wenn man ganze Reinculturen den Versuchsthieren einverleibt, oder ihnen andere schwere Gewebsverletzungen beigebracht hatte. Wie wesentlich es auf das Resorptionsvermögen der Gewebe, auf etwa vorhandene Wunden oder andere Factoren ankommt, ja dass das Zustandekommen einer eitrigen Entzündung des Bauchfells bei Anwesenheit von Eiterkokken im Bauchfellsack lediglich von diesem Verhalten der Gewebe abhängig ist, findet sich in einer Arbeit „P. Grawitz, Statistischer und experimentell pathologischer Beitrag zur Kenntniss der Peritonitis“<sup>1)</sup> bereits des Ausführlicheren dargelegt.

Wenn aber das Hineingelangen von Eiterbakterien in die Gewebe eines Thieres nicht ausreicht, um daselbst eine Eiterung zu erzeugen, so kann daraus doch nur geschlossen werden, dass die eingeführten Bakterien entweder für die verwendete Thierart nicht pathogen sind, oder dass anderen Factoren, also Reizen im Sinne der Cellularpathologie ausser den Bakterien noch eine entscheidende Mitwirkung dabei zukommt.

Nachdem wir die Erfahrungen, welche sich bei den Versuchen über die Peritonitis ergeben hatten, weiter verfolgten, sind wir einerseits zu dem Entschluss gekommen, die Verhältnisse, welche bei der Pathogenese der Pleuritis in Frage kommen, gesondert zu bearbeiten<sup>2)</sup>, und andererseits in die Erörterungen über die eitrige Entzündung des subcutanen Binde- bzw. Fettgewebes auch Nachprüfungen solcher Abhandlungen einzuflechten, deren Resultate wir in der früheren Mittheilung bereits als feststehend acceptirt hatten.

<sup>1)</sup> Charité-Annalen. XI. Jahrg. 1886.

<sup>2)</sup> Herr Cand. med. Kracht wird über diese seine Arbeit in diesem Archiv berichten.

Wir haben uns demnach die Aufgabe gestellt, unter voller Anwendung der Koch'schen bakteriologischen Methoden, aber gleichzeitig unter möglichst aufmerksamer Beachtung der thierischen Gewebe, diejenigen Umstände zu ermitteln, welche zusammenwirken müssen, wenn eine subcutane Eiterung entstehen soll.

Da wir uns auf diejenigen Prozesse beschränken, welche im subcutanen Gewebe unter vollständigem Ausschluss offener Wunden verlaufen, so beginnt die Literatur des vorliegenden Gegenstandes mit der Einführung des subcutanen Injectionsverfahrens durch A. Wood, mit der Erfindung der Injectionspritze durch Pravaz (1853) oder vielmehr durch die allgemeinere Verbreitung des Verfahrens durch A. Gräfe u. A. im Anfang der 60er Jahre. In diesen älteren Mittheilungen handelt es sich wesentlich um Berichte über die subcutane Injection wässriger Morphiumlösungen, und wenngleich die Angaben naturgemäss keine Rücksicht auf die heutigen Bakterienfragen nehmen konnten, und manche derselben ohne Nachprüfung nicht Geltung beanspruchen können, so folgt daraus doch noch nicht, dass jene präbakteriologische Periode für uns nur werthlose Früchte gebracht hätte. Man findet in der Bearbeitung der „Percutanen, intra- und subcutanen Arznei-Applicationen“ von A. Eulenburg<sup>1)</sup> ein sehr reichhaltiges Literaturverzeichniss, aus welchem nicht nur hervorgeht, dass eitrige Phlegmonen- und Abscessbildung nach subcutaner Morphiumeinspritzung überhaupt nicht vorgekommen oder bekannt geworden ist, sondern dass Eulenburg selbst in einem Falle von Mastodynie in einem Zeitraum von 2½ Jahren in der Nähe der einen Mamma über 1200 Morphiumeinspritzungen gemacht hat, ohne dass durch diese immer an denselben Stellen wiederholte Operation jemals eine Entzündung eingetreten wäre. „Wo solche dennoch auftritt, sagt Eulenburg weiter, da wird man sie meiner Ueberzeugung nach fast ausschliesslich dem reizenden Charakter des eingespritzten Medicaments, bezw. der zur Injection dienenden Flüssigkeit zuzuschreiben haben. Dass in dieser Beziehung noch viel gesündigt wird, ergiebt der tägliche Blick in die Praxis der Injectionstherapie; und auch die betreffende literarische Casuistik enthält, soweit ich sie kennen zu lernen vermochte, nirgends Widerlegungen, vielmehr zahlreiche directe Be-

<sup>1)</sup> Handbuch der Allgem. Therapie in Ziemssen's Sammelwerk.

stätigungen der obigen Ansicht. Nirgends wird man finden, dass Injection von reinem Wasser oder auch von einer klaren wässerigen oder glycerinigen, nicht angesäuerten, filtrirten Morphinlösung Phlegmonen und Abscesse hervorgebracht habe. Dass aber andererseits durch Lösungen von Morphin in Creosot (Rynd), durch trübe Lösungen von Extracten, wie Extr. Belladonnae (Garrison), durch die in der Regel sehr mangelhaft bereiteten, leicht schimmelnden Chininlösungen — wie Gualla, Fischer, Steinhaus, von Fillenbaum, Mitchell u. A. berichten — mehr oder minder umfangreiche Abscedirungen und Ulcerationen entstanden, kann ebenso wenig befremden, wie das Auftreten ähnlicher Zufälle nach Injection heftig reizender Substanzen. Als Beispiele der letzteren, die in manchen Fällen zu örtlichen Irritationserscheinungen und Abscedirungen Veranlassung gaben, mögen hier nur Veratrin, Saponin, Chloroform, Chloralhydrat, Terpenthinöl, Cantharidentinctur, Argentum nitricum, Tartarus stibiatus, concentrirte Lösungen von Chlornatrium, Jodkalium u. s. w. erwähnt werden.“

Wenn man diese Angaben nun vom Gesichtspunkte der modernen Bakteriologie aus betrachtet, so lässt sich doch das Eine nicht verkennen, dass alle diejenigen früheren Beobachtungen, bei welchen negative Erfolge verzeichnet sind, auch heute noch ihre volle Beweiskraft behalten. Da früher Niemand ein besonderes Gewicht auf die Sterilisirung seiner wässerigen oder glycerinhaltigen Arzneilösungen noch auf die Desinfection seiner Spritze und Einstichnadel legte, so ist es wohl erlaubt anzunehmen, dass in den hunderttausenden von Fällen, in welchen keine Eiterung folgte, sowohl die eingespritzte Flüssigkeit als auch die unberechenbare Zahl von verunreinigenden Bakterien ohne Schaden von der Subcutis aus resorbirt worden ist.

Formuliren wir also die erste Frage in dem uns vorliegenden Gegenstande,

#### A. Wie verhält sich die Resorption vom subcutanen Gewebe aus bei indifferenten Flüssigkeiten?

so enthält schon die ältere Literatur ganz entscheidende Beläge für die Antwort, dass indifferente Flüssigkeiten ohne Weiteres durch die Lymph- und Blutbahn aufgesogen werden. Es ist

allgemein bekannt, dass Uskoff (dieses Archiv Bd. 86. S. 150) diesen Satz auf Grund von sehr massenhaften Injectionen, welche er an Hunden mit destillirtem Wasser, Olivenöl und Milch vornahm, dahin zu modificiren suchte, dass kleine Mengen dieser Flüssigkeiten zwar unschädlich seien, dass aber bei grösseren (200—300 g) Gaben und wiederholter Einführung dennoch Eiterung entstehen könnte, wobei sich übrigens Bakterien vorfanden. Orthmann (dieses Archiv Bd. 90. S. 549) hat unter Rosenbach's Leitung diese Versuche wiederholt, und ist zu dem Ergebniss gelangt, dass selbst mehrere hundert Cubikcentimeter destillirten Wassers, sowie grosse Massen von Milch und Olivenöl bei jungen Hunden in die Subcutis gebracht werden konnten, ohne Eiterung zu erzeugen — vorausgesetzt, dass jede zufällige Verunreinigung ausgeschlossen wurde. Hiermit war die Frage, soweit sie für die praktische Chirurgie Bedeutung hatte, in dem schon früher durch Hüter u. A. vertretenen Sinne entschieden, und Orthmann hat sich hierbei begnügt, ohne der weiteren Erörterung sich zu unterziehen, weshalb durch die Beimischung einiger weniger Bakterien bei den Uskoff'schen Versuchen denn eine Eiterung eingetreten sei, während dieselbe doch bei den zahllosen, gewiss weit weniger sorgfältigen Morphinumjectionen früherer Autoren ausgeblieben war. Uskoff selbst hat ja bei Injection von 25 ccm destillirten Wassers, einmal sogar bei 300 ccm ganz ungestörte Resorption erlebt, und seine Tabelle (l. c. S. 153), welche über die Versuche mit Olivenöl berichtet, zeigt nur in 2 unter 8 Fällen einen Ausgang in Eiterung, und bei diesen beiden handelte es sich um die Injection von 220 ccm, während ein dritter Hund mit gleicher Menge behandelt, als gesund vermerkt ist. Unter Berücksichtigung dieser Thatsachen erscheint der Schluss, den Uskoff selbst aus ihnen zieht, durchaus nicht gerechtfertigt, denn seine Experimente ergeben gar nicht, dass die Gefahr für die Entstehung der Eiterung proportional der injicirten Flüssigkeitsmenge ist, sie ergeben vielmehr bei genauer Betrachtung dasselbe, was Orthmann's Versuche ebenfalls, aber nur zum Theil beweisen, dass nemlich bei Hunden sehr grosse Mengen indifferenter Flüssigkeiten ohne Schaden resorbirt werden können, dass aber, wenn dabei Eiterung entsteht, allemal Bakterien im Eiter zu finden sind.

Wenn wir also nur das bisher Feststehende zusammenstellen, so sind 1) an Menschen unzählige subcutane Injectionen mit kleinen Flüssigkeitsmengen (Wasser, Morphiumlösung) mit nicht desinficirten Instrumenten gemacht worden, ohne Eiterung zu bewirken. 2) Es sind bei Hunden bis 350 ccm Wasser und über 200 ccm Oel und Milch bei absolut sorgfältiger Sterilisation ohne Schaden resorbirt worden. 3) Wenn bei Hunden auf die Injection indifferenten sterilisirter Flüssigkeiten Eiterung gefolgt ist, so hat man Bakterien im Eiter nachweisen können.

Hieraus allein geht schon hervor, dass das Hineingelangen von Bakterien in die Subcutis nicht ausreichen kann, um Eiterung daselbst zu verursachen; uns schien es vielmehr hier, wie bei den Untersuchungen über die Peritonitis weit weniger darauf anzukommen, ob mit der Wassermasse ein paar vereinzelte Bakterien in's subcutane Gewebe gelangen, als darauf, dass dieselben irgendwo vor der Resorption sichergestellt sich aufhalten, und sich ansiedeln können. Wir haben grössere Mengen  $\frac{1}{2}$ procentiger Kochsalzlösung absichtlich mit einigen Oeisen von rein cultivirtem *Staphylococcus pyog. aur.* versetzt, und davon Hunden 5 bis 10 bis 25 bis 300 bis 500 ccm injicirt, also Mengen, welche bei dem sorglosesten Experimentator doch gewiss niemals „zufällig“ sich dem sterilisirten Wasser beimengen, ohne dass daraus je eitrige Entzündung hervorgegangen wäre.

Hiermit ist die scheinbar so einfache und naheliegende Deutung, welche zuerst Orthmann und nach ihm alle anderen Untersucher den Befunden Uskoff's gegeben haben, hinfällig, denn das Hineingelangen von Eiterkokken mit der indifferenten Injectionssäure hat gar nicht den allgemein angenommenen Effect einer heftigen Irritation an sich. Diejenige Vorsicht vielmehr, welche hierbei zu beobachten ist und auf die allein es ankommt, ist die, dass man eine feine Einstichnadel wählt, und diese gehörig reinigt, und nach dem Einstich durch die sauber desinficirte Haut mit Jodoformcollodium die Stichöffnung verschliesst. Der Einstichkanal ist das Gefährliche, weil hier in der Wunde die Kokken haften bleiben, sich vermehren können, und von hier aus im Gewebe sich ausbreiten, während sie aus den Maschen des subcutanen Gewebes resorbirt werden, bevor es zu einer erheblichen Vermehrung gekommen ist. Deshalb ist es

auch vielleicht zu erklären, dass Uskoff bei seinen häufiger wiederholten Injectionen am leichtesten Eiterung erzielte, und es ist zu bedauern, dass er nicht angegeben hat, ob er bei den Injectionen von 300 ccm einen oder ebenfalls mehrere Stichkanäle angelegt hat, ob ihm Luft mit in die Gewebe eingedrungen ist, oder ob die Canüle etwa eine gröbere Verletzung bedingt hat.

Die Menge der Flüssigkeit spielt in so fern eine Rolle, als bei kleinen Dosen auch aus dem Stichkanal etwa hineingelangte Bakterien so schnell resorbirt werden, dass eine Vermehrung ganz ausgeschlossen ist, während bei ganz übertriebenen Mengen diese Resorption natürlich etwas verzögert wird.

Die Angabe der eingespritzten Menge allein gewährt übrigens keinen sicheren Maassstab für die Zeitdauer, innerhalb deren die Aufsaugung stattfindet, da hierbei die Grösse, die Blutmenge und die Herzthätigkeit des Thieres einen Einfluss üben. Eulenburg a. a. O. erörtert ausserdem mit vollem Recht den Unterschied in der Geschwindigkeit der Resorption an Stellen mit straffer oder lose ansitzender Haut, und Feilchenfeld (dieses Archiv Bd. 106. S. 479) liefert in seiner Arbeit über subcutane Infusion bei Hunden und Kaninchen einen lehrreichen Beitrag über die Allgemeinwirkung bei reichlichen, bis 900 ccm betragenden Kochsalzmengen. Die beiden hier mitgetheilten Infusionen bei Menschen von 1000 bzw. 1200 ccm  $\frac{3}{4}$  procentiger Kochsalzlösung sind ebenfalls ohne entzündliche Erscheinungen resorbirt worden.

#### B. Wie verhält sich die Resorption differenter, in Wasser löslicher Flüssigkeiten vom subcutanen Gewebe aus?

Ueber diese Frage herrschte, wie man in dem oben angeführten Citat aus Eulenburg's Werk ersieht, bis vor wenig Jahren eine grosse Einmüthigkeit unter den Autoren, da man einer Reihe chemischer Substanzen, welche dem pharmakologischen Gebiete der Acria angehören, auf Grund älterer Beobachtungen die Fähigkeit zuschrieb, in thierischen Geweben eitrige Entzündung hervorzurufen. In dieser Anschauung wurde ein durchschlagender Umschwung eingeleitet durch den von chirurgischer Seite zuerst durch Ogston, alsdann durch J. Rosenbach, Kocher u. A. erbrachten Nachweis, dass sich bei allen

acuten Eiterungen bei Menschen Bakterien und zwar eine beschränkte Anzahl verschiedener Species durch das Culturverfahren heranzüchten liessen. Es entstand nunmehr der Zweifel, ob denn überhaupt ausser den „Eiterkokken“ etwa noch chemische Substanzen, natürlich „absolut sterilisirt“, im Stande seien, Abscesse und Phlegmonen einzuleiten, und hierüber ist alsbald ein Kampf entbrannt, der im Augenblick beinahe allgemein zu Gunsten der Bakterien und gegen die Acria entschieden zu sein scheint. Auf eine historische Darlegung der einzelnen Phasen dieses Streitfalles können wir um so eher verzichten, als dieselbe sich mehrfach in den jüngsten Abhandlungen<sup>1)</sup> aufgezeichnet findet, es sei nur darauf aufmerksam gemacht, dass sich die Frage „Kann ein chemisches Reizmittel, z. B. Terpenthinöl, Eiterung unter Ausschluss von Bakterien bedingen?“ welche von Uskoff, Orthmann, Passet, Brewing bejaht wird, allmählich so verschoben hat, dass Strauss, Klemperer, Scheuerlen u. A. nur noch fragen: „Muss die Einführung von Terpenthinöl in's subcutane Gewebe unter allen Umständen Eiterung nach sich ziehen?“ Begreiflicher Weise ist die Verneinung der letzten Frage noch keine Widerlegung der ersten, und darauf beruht die Täuschung, welcher zur Zeit Jedermann ausgesetzt ist, welcher sich in dieser Sache sein Urtheil nur aus den literarischen Berichten zu bilden sucht.

Zu den differenten Flüssigkeiten zählen wir alle diejenigen, welche nicht ohne Weiteres in die Lymphbahnen übergeführt werden können, sondern vorher einer Verdünnung oder Vertheilung unterliegen, gleichgültig ob sie die Gewebe dabei merklich verändern oder nicht.

#### 1) Concentrirte Kochsalz- oder Zuckerlösung.

##### a) Sterilisirt<sup>2)</sup>.

Aus den Untersuchungen von Georg Wegner geht hervor, dass bei Einführung concentrirter Salz-, Zucker- oder Glycerin-

<sup>1)</sup> Brewing, Experimentelle Prüfung der Bedeutung chemischer Reizmittel für das Entstehen von Eiterung. Diss. Berlin 1886. G. Klemperer, Ueber die Beziehung der Mikroorganismen zur Eiterung. Ztschr. f. klin. Medicin. E. Scheuerlen, Die Entstehung und Erzeugung der Eiterung durch chemische Reizmittel. Langenbeck's Arch. Bd. 32. S. 500.

<sup>2)</sup> Wir haben es uns zur Regel gemacht, bei Injection jeder Flüssigkeit



lösungen in die Bauchhöhle zuerst eine Transsudation eintritt, durch welche die Lösungen verdünnt werden, und dass sie alsdann in die Lymphbahnen aufgenommen werden. Bei aseptisch ausgeführter subcutaner Injection von concentrirter sterilisirter Salzlösung 1:6 bei Kaninchen und Hunden ist eine solche Unterscheidung zweier Stadien bei Einspritzung von 1—2 ccm äusserlich nicht wahrzunehmen; die Vorgänge der Diffusion vollziehen sich so schnell, dass bei Kaninchen schon nach  $\frac{1}{4}$  Stunde, und bei Hunden nach etwas längerer Dauer an der Einstichstelle nichts Abnormes mehr zu sehen und keine Schwellung oder Röthung zu fühlen ist.

Dennoch wirken diese starken Lösungen irritirend auf die Gewebe ein, wie sich sofort ergibt, wenn man entweder grössere Mengen von 5 ccm und darüber injicirt, oder die Einspritzungen an ein und derselben Hautstelle wiederholt. Hierbei zeigt sich, dass Kaninchen durchschnittlich erheblich schneller resorbiren als Hunde, dass man also 3—4 ccm bei ihnen ohne jede nachtheilige Wirkung einführen kann, während bei Hunden gelegentlich schon bei 3 ccm eine partielle Nekrose der Haut beobachtet wurde. Wenn man aber später bei Kaninchen die Injectionen von 3 ccm an denselben Stellen wiederholt, so zeigt sich, dass die Subcutis nicht mehr normal resorbirt, dass sich die Flüssigkeit länger am Ort der Einspritzung aufhält, dass eine fühlbare Anschwellung entsteht, und dass dann sehr leicht einzelne Stellen der Haut nekrotisch werden. In dieser Beziehung bereitet das Studium der Resorptionsvorgänge vom subcutanen Gewebe aus weit öfter störende Misserfolge als dasjenige der peritonäalen Verhältnisse, da bei verzögerter Resorption die Hautstellen offenbar schmerzhaft sind, so dass die Thiere dieselben scheuern oder wund kratzen oder gar anbeissen, und so aus der subcutanen Beule eine offene Wunde herstellen. Gelingt es solche Störungen fernzuhalten, so bewirkt die subcutane Injection concentrirter Kochsalzlösung allein ein Oedem, eine Schwellung der subcutanen Fascie aber weder bei Hunden noch Kaninchen eine Eiterung. Die Injection von

mindestens 2 Agargläser mit derselben zu beschicken, um dann durch Aufstellung derselben im Brütöfen eine Controle darüber zu haben, ob und welche Bakterien in der Injectionslösung lebend vorhanden waren.

5 ccm concentrirter Zuckerlösung wirkt bei Hunden und Kaninchen weit milder, die Flüssigkeit wird ohne Schaden resorbirt.

Histologisch sind Reizzustände in dem losen Bindegewebe der Hautfascie schon bei  $\frac{3}{4}$ procentiger Kochsalzlösung zu beobachten. Der Bezirk, durch welchen die Aufnahme erfolgt, lässt an frischen, mit der Scheere entnommenen Flachschnitten deutlich eine Vergrösserung der Bindegewebszellen wahrnehmen, dieselben werden stärker körnig, und zeigen hie und da Kerntheilung. Setzt man nach Ehrlich dem Kochsalz etwas Methylenblau zu, so erhält man schöne Blaufärbung der Nerven, in deren Scheiden man deutlich sehen kann, dass die Flüssigkeit darin aufgenommen ist, woraus nebenbei bemerkt folgt, dass narkotische Substanzen unzweifelhaft eine locale Wirkung ausüben müssen. Bei starker Kochsalzlösung steigert sich die Reizung zu einer deutlichen Proliferation der Bindegewebskörperchen, an welcher auch die Zellen der Capillaren, der kleinen Gefässe, und etwas tiefer die Zellen des Sarcolemms der Muskelfasern theilnehmen.

b) Concentrirte Salzlösung mit Zusatz von *Staphylococcus aureus*.

Bereits in der erwähnten Abhandlung über die eitrige Peritonitis haben wir Versuche in dieser Richtung angeführt, denn unserer Auffassung nach ist man noch nicht berechtigt, wie es mehrere der citirten Autoren in übermässiger Strenge gethan haben, allen früheren Versuchen, bei welchen nach Injection „sterilisirter“ Acria Eiterung beobachtet wurde, den Vorwurf der Unsauberkeit im bakteriologischen Sinne zu machen, wenn man nicht prüft, wie sich die gleichzeitige Wirkung chemischer Reizmittel und wirklich anerkannter Eiterkokken denn thatsächlich gestaltet. Aus der ganzen uns bekannten Literatur hat ausserdem nur H. Knapp im New-Yorker Medical Record (26. Dec. 1886) Versuche in gleichem Sinne gemacht, indem er bei Kaninchen die Wirkung sterilen Crotonöls mit solchem verglich, dem *Staph. aureus* beigemischt war; die überwiegende Mehrzahl der Autoren nimmt es als selbstverständlich an, dass bei Injection irritirender Flüssigkeiten etwa zufällig mit eingebrachte Bakterien Eiterung erregen können, vielleicht sogar erregen müssen.

Wir haben für die concentrirten Salz- oder Zuckerlösungen gefunden, dass der Zusatz von einer oder einigen mohnkorngrossen gelben Klümpchen einer Agar-Agar-Reincultur des aus Osteomyelitis er aufgezüchteten *Staphylococcus pyog. aur.* zu der Injectionsflüssigkeit keine nennenswerthen Aenderungen in dem soeben beschriebenen Ergebniss hervorruft. Bei 5 Kaninchen wurden 2—3 ccm ganz ebenso prompt und ohne locale Störung resorbiert, als wenn die sterilisirte Salzlösung benutzt worden wäre, bei Hunden wurden 1—2 ccm ebenfalls ohne Zwischenfall resorbiert. Bei grösseren Mengen sahen wir bei Hunden und Kaninchen Entzündung und Eiterung entstehen, aber nicht derart, dass etwa eine Anschwellung und in ihrem Centrum die eitrige Einschmelzung entstanden wäre, sondern überall, wo Eiterung erfolgte, liess sich eine kleine Wunde oder Nekrose der Haut nachweisen, während die Hauptmasse der äusserlich fühlbaren Geschwulst nur Oedem des subcutanen Gewebes mit Proliferation der Zellen ergab. Ein Unterschied zwischen solchen Kochsalzinjectionen 1:6, welche mit sterilisirter Flüssigkeit gemacht waren, und solchen, welche einen Zusatz von *Staphyl. aur.* erhalten hatten, war nicht zu finden.

Daraus ergibt sich, dass der Zusatz von reichlichen *Staphylokokken (aur.)* zu den Salzlösungen bei Hunden und Kaninchen irrelevant ist, etwa entstehende Eiterung kommt nur durch Nekrose der Haut zu Stande.

## 2) In Wasser lösliche Acria bezw. Caustica.

Dieser Abschnitt unserer Aufgabe ist vielleicht im Augenblick am schwierigsten zu übersehen, da ein grosser Theil der älteren Versuche von Luton u. A.<sup>1)</sup> zu chirurgischen Zwecken an Menschen gemacht worden ist, und keine Rücksicht auf Bakterien noch auf die pathologischen Prozesse nimmt, während unter den späteren Autoren oft ganz widersprechende Resultate nach scheinbar gleichen Eingriffen verzeichnet sind. In der Dissertation von Dembezak, welche 1876 unter Hüter in

<sup>1)</sup> Luton, *Traité des injections souscutanées etc.* Paris 1874. Moore, *Brit. med. Journ.* 1865. Anger, *De la cautérisation dans le traitement des maladies chirurgicales.* Dissertation. Paris 1869. Richet, *Gazette des hôp.* 1869.

Greifswald gearbeitet worden ist, ist es schon schwer die 4 einzelnen Fälle mit einander zu vergleichen, da der Verfasser Argentum nitr.-Lösungen von verschiedener Concentration an verschiedenen Körperstellen bald subcutan, bald intramusculär injicirt, und bald reactionslose Aufsaugung, bald Abscessbildung verzeichnet. Bekanntlich war Hüter einer der ersten und eifrigsten Vorkämpfer der modernen Chirurgie, welcher für alle praktisch vorkommenden Fälle von Abscessen und Phlegmonen beim Menschen annahm, dass Monaden die Ursache dieser Entzündungen seien, allein Hüter erkennt hier vollkommen an, dass bei den aseptisch angestellten Versuchen das Argentum nitricum die Eiterung bewirkt habe, dass diese aber im Gegensatz zu den Bakterieneiterungen keinen progressiven Charakter zeige.

Mit den Experimentatoren dieser unvollkommen aseptisch arbeitenden Periode machen nun die ganz modernen Autoren wenig Umstände, da die theoretisch gewiss unbestreitbare Möglichkeit einer Bakterienverunreinigung in ihren Argumentationen als ein Factum eingeführt wird, welches man nicht bezweifeln kann, wenn man anders den Verdacht einer mangelhaften bakteriologischen Schulung vermeiden will. So schreibt Scheuerlen (a. a. O.) in seiner übrigens sehr sorgfältig unter Fehleisen angefertigten Arbeit wörtlich: „In den Versuchen von Uskoff und Orthmann können mit den zur Prüfung bestimmten Flüssigkeiten gar zu leicht auch Bakterien eingeführt worden sein, so dass das Ergebniss derselben anfechtbar bleibt. Auch der Umstand, dass unter dem Mikroskope in dem durch die Terpenthin- oder Crotoninjection erzeugten Eiter keine Bakterien gefunden wurden, beweist noch nicht deren Abwesenheit. Es ist ja bekannt, dass hierfür die Resultate der Cultur und Züchtung herbeigezogen werden müssen. Selbst diese können werthlos sein. Suchte doch Koch in dem Eiter der progressiven Abscessbildung bei Kaninchen vergeblich nach Bakterien, während sie in den, dem Eiterherde angrenzenden Geweben in überraschender Menge sich fanden. Es giebt nur ein Mittel, den Einfluss der Bakterien in den uns beschäftigenden Versuchen auszuschliessen: die Wahl einer Methode, welche sicher bei Einführung der zu prüfenden Substanzen jeden Bakterienkeim ausschliesst, und weiterhin dem nachträglichen Eindringen eines solchen wirksam begegnet.“

Diesem Vorwurf, welchem man auch bei anderen Bearbeitern dieses Capitels begegnet, schliesst sich Ruys<sup>1)</sup> nicht an, er stellt vielmehr die Hypothese auf, dass in den Abscessen, welche durch Injection stark reizender Flüssigkeiten beobachtet wurden, zwar nicht die chemische Substanz, sondern Bakterien den Abscess veranlasst hätten, dass aber diese Bakterien nicht direct bei der Operation, sondern indirect aus der Blutbahn an jenen locus minoris resistentiae gelangt seien. Da aber auch Ruys dieses Aperçu nicht weiter auf seine Stichhaltigkeit geprüft hat, so müssen wir uns später noch einmal mit demselben beschäftigen, und die Frage bisher noch offen lassen.

Unsere eigenen Versuche haben uns dazu geführt, in der grossen und schwer zu begrenzenden Klasse der in Wasser löslichen Acria drei wesentlich verschiedene Gruppen aufzustellen, je nachdem diese chemischen Substanzen die Eiterkokken (*Staphyl. pyog. aur. albus, citreus*) tödten, oder sie nur am Wachsthum hindern, oder sich indifferent gegen sie verhalten.

I. Gruppe. Injection keimtödtender, in Wasser löslicher Acria.

a) Sublimat.

In diese Gruppe gehört z. B. das Sublimat 1:1000, das Chlorzink 1:100, das Argentum nitr. 1:100 oder in noch weiterer Verdünnung. Ueber das Einzelne dieser Zahlen wird Herr Cand. med. Martens genauere Angaben veröffentlichen.

Vom Sublimat ist es bekannt, dass seit seiner Einführung in die Behandlung der Syphilis durch G. Lewin unzählige Injectionen davon bei Menschen gemacht worden sind, ohne dass Phlegmonen oder Abscesse danach entstanden wären. Die jetzt bei dieser Praxis als zuverlässig befundene Art der Einverleibung beruht auf dem Einstossen einer langen Hohnadel tief in die Musculatur der Glutaealgegend, so dass das Sublimat direct in die Muskeln eingespritzt wird. Soviel wir beurtheilen können, beruht der Vorzug dieses Vorgehens vor der subcutanen Anwendung darin, dass die Haut durch das Aetzmittel leicht nekrotisch wird, und dass alsdann schmerzhaftes Abstossung, vielleicht mit

<sup>1)</sup> J. A. Ruys, Ueber die Ursachen der Eiterung. Deutsche medicin. Wochenschr. 1885. No. 48.

Eiterbildung die Folge ist. An 2 Kaninchen und 4 Hunden haben wir bei 1 ccm einer 1 ‰ Sublimatlösung einfache Resorption, bei 5 ccm nur vorübergehende Schwellung, aber keine Eiterung beobachtet, und soviel steht wohl fest, dass wenn man etwa einmal eine Eiterung nach Sublimatinjection 1:1000 beobachten sollte, Niemand auf den Verdacht kommen wird, dass dem Sublimat die Bakterienkeime beigemischt gewesen seien, denn eine solche Lösung ist eo ipso steril für Eiterkokken.

b) *Argentum nitricum*.

Ganz ebenso verhält es sich nun in diesem Punkte mit Lösungen von Argent. nitr. Wir begannen diese Versuche mit einer sorgfältig ausgekochten 5procentigen Lösung, von welcher wir einem Hunde allein, einem andern mit Reincultur des Staph. aur. vermischt 1 ccm subcutan injicirten. Da wir von jeder der injicirten Flüssigkeiten grundsätzlich 2 Agar-Agargläser zur Cultur anstellten, so waren wir einigermaassen überrascht zu sehen, dass die Gläser steril geblieben waren. Bei weiterer Prüfung ergab sich alsdann, dass schon weit dünnere Höllensteinlösungen die Keimfähigkeit der Eiterkokken (*Aur. citr.*) vernichten, so dass selbst bei einer weiteren Verdünnung derselben durch die Gewebsflüssigkeiten an eine Bakterienwucherung nicht zu denken war.

Trotzdem entwickelte sich an beiden Injectionsstellen ein Abscess, der am dritten Tage eröffnet wurde, und auf Culturen ergab, dass der aseptisch aufgefangene und auf Agar-Agargläser übertragene Eiter keinerlei Bakterien aufgehen liess; er war vollkommen frei von Keimen.

In der Folge haben wir an Hunden, Kaninchen, Ratten und Mäusen weitere Injectionen mit dünneren und concentrirten *Argentum-nitricum*-Lösungen gemacht, und haben gefunden, dass Lösungen von 0,5 pCt. einfach resorbirt werden, während starke Lösungen 5 pCt. bei Hunden, zur Abscedirung der entzündlichen Schwellung führten, während bei Meerschweinchen nur die letztere entstand. Nachdem wir soeben angeführt haben, dass das *Argentum nitr.* noch weit mehr verdünnt die Eiterkokken noch tödtet, so ist also nicht der leiseste Grund vorhanden, die Angaben der älteren Beobachter zu bezweifeln, denn wenn bei

ihren Injectionen auch ganze Milliarden von Eiterkokken mit eingeführt worden wären, so würde die Argentum-nitricumlösung diese ganz ebenso sicher sterilisirt haben, wie die neueren Autoren ihre schon an sich antiseptischen Acria durch stundenlanges Kochen steril machen.

Luton, welcher sein Argt. nitricum zu 10 und 20 pCt. in Wasser löste, also sehr concentrirte Arznei anwandte, von welcher er 0,25 bis 1,0 g injicirte, sagt: „Die parenchymatösen Injectionen einer Lösung von Silbernitrat bringen in dem betroffenen Gewebe eine so grosse Reizung hervor, dass es hier fast mit Bestimmtheit zur Abscessbildung kommt. Doch wird diese Entzündung durch eine Zone von coagulirtem Eiweiss begrenzt, und somit an der weiteren Ausbreitung verhindert.“ Natürlich kommt es auf die Concentration und die Menge des eingeführten Mittels an, wie sich in den Hueter-Dembczak'schen Versuchen gezeigt hat, und damit ist denn auch wohl ersichtlich, dass mit den äusserst subtilen „Methoden“ der Einbringung absolut nichts erreicht worden ist, da Dembczak mit seinen einfachen Injectionen schon dieselben negativen Ergebnisse erzielt hat, wenn er wenig injicirte, während derselbe Experimentator Eiterung folgen sah, wenn er viel injicirte. Nach Scheuerlen u. A. müsste man annehmen, dass nur in den concentrirten Lösungen bei Dembczak Bakterien mit eingeführt seien während seine schwachen Lösungen allemal absolut steril waren; Ruys seinerseits würde annehmen, dass nur bei Anwendung starker, also ganz antiseptischer Lösungen Bakterien, welche im Blute circuliren, sich an dem Entzündungsheerde niedergelassen hätten.

So ist denn dieser Punkt wohl als klargestellt zu betrachten, dass die Eiterung eine Reaction der thierischen Gewebe ist, welche nicht auf eine einzige bestimmte Qualität von Schädlichkeiten oder Reizen im Sinne Virchow's erfolgt, sondern durch eine ganz bakterienfreie chemische Substanz, die sogar bakterientödtend wirkt, hervorgebracht werden kann, vorausgesetzt, dass diese Substanz in der erforderlichen Menge und Concentration in die Gewebe eingeführt ist.

Es bedarf danach keiner besonderen Erwähnung, dass man bei Injection sehr dünner Lösungen, etwa 1:5000, wie sie

Thiersch und Nussbaum 1865—66 zur Heilung von Krebsgeschwüren benutzt haben, zumal wenn man mehrere Spritzen Kochsalzlösung hinderein spritzt, nicht mehr auf die antiseptische Eigenschaft des Silbernitrats rechnen kann, da dieses mit den Eiweisskörpern sofort weitere Verbindungen eingeht.

c) Alkohol absol.

In dieselbe Gruppe der löslichen Acria, welche bakterien-tödtend wirken, gehört u. a. der absolute Alkohol, das Chloroform, Jodtinctur, Chlorzinklösungen stärkerer Concentration, concentrirtere Mineralsäuren, kaustische Alkalien, Carbonsäure etc.

Ueber die subcutane Einführung des absoluten Alkohols und namentlich der Jodtinctur besteht bereits eine reiche Erfahrung, aus welcher hervorgeht, dass die heftigen Entzündungen, welche diese alkoholischen Substanzen in den Geweben hervorrufen, nicht zur Eiterung führen — wenn nicht etwa durch Nekrose der bedeckenden Haut Wunden gesetzt werden, welche dann allerdings ganz anderen Gesetzen unterliegen, als die uns hier beschäftigenden subcutanen Heerde.

Soviel können wir bestimmt behaupten, dass man Hunden einige ccm absoluten Alkohol mit Eiterkokken vermischt subcutan injiciren, ja sofort noch eine Pravaz'sche Spritze voll wässriger Kokkenaufschwemmung hinterdran spritzen kann, ohne eine Eiterung zu bekommen. Luton (l. c.) hat bei Menschen Dosen bis zu 5 ccm von 90procentigem Alkohol subcutan injicirt, ohne dass Eiterung eintrat<sup>1)</sup>.

d) Chlorzink.

Ueber Chlorzink hat Rausche<sup>2)</sup> an Kaninchen Versuche mit 1, 2, 4, 5 pCt. Verdünnung angestellt, welche eigentlich nur als Injectionen in die tieferen Gewebe, namentlich die Muskeln beabsichtigt waren, aber doch zuweilen unter die Haut gelangten. Alsdann bildete sich ein trockener Aetzschorf in dem ganzen bedeckenden Hautstück, die nächste Umgebung setzte mit einer heftigen reactiven Entzündung ein, es entstanden rothe

<sup>1)</sup> Vgl. Nelke, Untersuchungen über parenchymatöse und subcutane Alkoholinjectionen. Diss. Greifswald 1880.

<sup>2)</sup> H. Rausche, Experimentalstudien über parenchymatöse Injectionen von Chlorzink. Diss. Greifswald, März 1877.



Granulationen, welche wenig Eiter absonderten, das Stück wurde losgestossen, und nun erfolgte Heilung. Diese Reihe von Vorgängen spielte sich aber nur dann ab, wenn die Chlorzinklösung subcutan gemacht wurde, während in den Muskeln eine Gerinnung der Albuminate entstand, welche später durch Resorption verschwand, ohne dass in der Nachbarschaft mehr als höchstens ein leichtes Oedem beobachtet wurde. Rausche wirft an dieser Stelle die Frage auf: „Worin ist nun der Unterschied zwischen jenen beiden so abweichenden Erscheinungsreihen begründet? Die Antwort auf diese Frage lautet: dass das entzündungserregende Moment in den betreffenden Fällen im unbehinderten Zutritt der atmosphärischen Luft gesucht werden muss.“ Diese Antwort muss nun unter strenger Kritik mindestens in 2 weitere Fragen gespalten werden, ob nemlich durch das nekrotische Hautstück Bakterien in die Gewebe eingedrungen sind, und die reactive Entzündung in der Tiefe eingeleitet haben, oder ob thatsächlich der Zutritt der Luft das Entscheidende ist. Wir haben deshalb bei 2 Kaninchen an 4 auf einander folgenden Tagen je 4 Chlorzinkinjectionen von 1, 2, 4, 5 pCt. in die Muskeln gemacht, und an dieselben Stellen einen Tag nach der letzten Injection eine dünne Aufschwemmung des Staph. aureus + citreus eingespritzt. Es war demnach zur Zeit der Kokkeneinführung ein Zeitraum von 1—5 Tagen seit der Chlorzinkwirkung verstrichen, und daher anzunehmen, dass dieses Salz mit den Albuminaten bereits seine Verbindungen eingegangen wäre, und nicht mehr keimtödtend wirken könne. Dennoch bewirkte die nachträgliche Kokkeneinführung an keiner einzigen der 8 Stellen einen Abscess. Eins der Thiere starb, bei der Section fand sich Nekrose der Muskeln mit scholligem Zerfall, Trübung mancher Fasern, aber kein Eiter.

## II. Gruppe. Injection löslicher Acria, welche nicht sicher keimtödtend wirken.

### a) Injection von Säuren.

Wenn man die Mineralsäuren oder die Essigsäure auf ihre keimtödtende Fähigkeit prüft, so erzielt man bei Anwendung concentrirter Lösungen schon nach kurzer, bei weniger starken nach längerer Einwirkung ein Absterben der Eiterkokken. Ameisen-

säure wirkt schon bei 0,5 pCt. fäulniswidrig, wie G. Hoffmann (Diss. Greifswald 1884) in seiner unter H. Schulz gearbeiteten Dissertation dargethan hat. Nun liegt aber bei der subcutanen Einführung von Säurelösungen, 1:100 oder 1:500, welche weder die Gewebe ätzen, noch die Keime abtödten, der Resorptionshergang so, dass diese injicirten Lösungen so lange aus dem Lymphstrom neutralisirt werden, bis sie gänzlich mit demselben aufgesogen und in die Blutbahn übergeführt sind. Es kommt daher sehr wesentlich darauf an, ob während der Zeit, welche bis zur vollständigen Aufsaugung vergeht, die Säuren die Wucherung der Kokken gestatten, oder nicht. Versuche auf diesen Punkt hin ergeben, dass schon äusserst geringe Zusätze von Säuren zur Nährgelatine oder zum Agar-Agar das Auskeimen der Eiterkokken durchaus verhindern. Als wir darauf an Thieren (Kaninchen, Ratten und Mäusen) Versuche anstellten, da ergab sich, dass wir weder mit starken, noch mit schwachen Mischungen Eiterung erzielen konnten, und noch mehr, dass der Zusatz einiger Brocken von Reinculturen des Staph. aur. citr. oder albus zu diesen dünnen Lösungen (1:100 Acid. sulf. dil. Acid. muriat., Acid. acetic.) nicht die geringste Veränderung in der einfach und ungestört erfolgenden Resorption hervorbrachte<sup>1)</sup>. Von der Salzsäure (1:100) kann man Kaninchen recht erhebliche Dosen einführen, ohne eine schädliche Wirkung davon zu erhalten, so dass sich dieses Mittel als wachsthumshindernd für die Eiterkokken, dagegen als relativ indifferent gegenüber den normalen Geweben zeigt, ob sich dies Verhalten zu therapeutischen Versuchen als fruchtbringend erweisen wird, soll hier nicht weiter untersucht werden.

#### b) Kali- und Natronlauge.

Die ätzenden Alkalien wirken in 5 pCt. im Reagensglase nicht tödtend auf die Eiterkokken, und dünnere Mischungen von 1:100 haben auch keine sichere hemmende Wirkung auf das Wachsthum derselben. Dennoch erhielten wir nur negative

<sup>1)</sup> Dass auch bei diesen Versuchen Störungen vorgekommen sind, soll nicht verschwiegen werden, denn auch durch Säuren, durch starke Alkalien und Ammoniak kommen leicht partielle Nekrosen der Haut zu Stande, bei Hunden vielleicht noch leichter als bei Kaninchen.

Resultate. Nach Injection sehr starker ätzender Laugen wird das Gewebe in einen weichen hämorrhagischen Brei verwandelt, ohne dass jemals eine Eiterung erfolgt, so lange die bedeckende Haut diese Aetzherde (intermusculär) gegen die Aussenwelt abschliesst. Bei Verwendung dünner Laugen 1:100 erfolgt ungetrübte Resorption.

Auch bei diesen Versuchen (Hunde, Kaninchen) macht der Zusatz von einer ganzen Portion gelber Eiterkokken zu der Injectionsflüssigkeit keinen merklichen Unterschied. Vgl. Eulenburg l. c. S. 101, wo ersichtlich, dass auch die früheren Experimentatoren mit den ätzenden Laugen keine Eiterung erzielten; vgl. Brewing, welcher bei aseptischer Einheilung von Glaskapseln nach dem Zerbrechen ebenfalls keine Abscessbildung auftreten sah. Man muss daraus schliessen, dass die Laugen zwar die thierischen Gewebe quellen lassen, sie zerstören und abtöden können, allein nicht jene Bedingungen schaffen, welche den Eiterkokken das Wachsthum darin möglich macht; wenigstens ist es uns nicht gelungen eine hierfür geeignete Concentration herauszufinden.

#### c) Ammoniak.

Der officinelle Liq. ammon. caustici tödtet Eiterkokken durchaus nicht, selbst wenn sie Tage lang darin verweilen, dagegen wirken kleinere Mengen in Nährgelatine und Agar-Agar entschieden hemmend auf das Wachsthum ein.

Mit Ammoniak hat Bourguet reizende Injectionen zur Verheilung von Pseudarthrosen beim Menschen gemacht, Eiterung scheint bei den geringen Mengen von 6—7 Tropfen seiner Injectionsflüssigkeit (Liq. ammon. caust. 1,0, Aq. dest. 2,0) nicht eingetreten zu sein. Auch Brewing erzielte bei Kaninchen mit 0,5 ccm in Glaskapsel eingeheilten Liq. ammon. keinen Abscess. Wir haben gerade diesem Mittel eine höhere Aufmerksamkeit zugewandt, da es scheint, als wenn unter den chemischen Spaltungsproducten mancher Bakterien dem Ammoniak eine besondere Rolle zufallen dürfte. Brieger<sup>1)</sup> fand, dass der Staphy-

<sup>1)</sup> L. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine. Berlin 1886. Vgl. auch den Vortrag auf dem Congresse für innere Medicin. 14. April 1886.

lococcus pyog. aur. nur viel Ammoniak, der Streptococcus dagegen vorwiegend Trimethylamin bildet, und Brieger hält es für möglich, dass diese einfachen Ammoniakbasen in statu nascendi entzündungserregend wirken können. Bei Hunden wirkt nun thatsächlich das Ammoniak unter Umständen eitererregend, und zwar in einer Weise, welche aufs Entschiedenende dafür spricht, dass nur die chemische Substanz das Wirksame dabei sein kann. Injicirt man nemlich sterilisirte Ammoniaklösung in kleiner Menge und dünner Lösung (1 ccm von Liq. ammon.: 5 aq. destill.), so wird diese ohne entzündliche Erscheinungen resorbirt; nimmt man dagegen 4—6 ccm einer etwas stärkeren Lösung (2 Liq. ammon. 8 Wasser dann gekocht), so erzielt man bei Hunden Abscessbildung mit Gasgehalt im Eiter, während Culturen dieses Eiters auf Agar-Agargläsern durchaus steril bleiben. Stärkere Gaben bewirken Nekrose.

Da nun die in Gelatineröhren beobachtete wachsthumshemmende Wirkung des Ammoniaks keine irgendwie sichere Gewähr dafür giebt, dass das Gleiche auch im subcutanen Gewebe eintreten müsste, so haben wir die Versuche wiederholt, indem wir der Injectionsflüssigkeit absichtlich Eiterkokken zusetzten. Der Erfolg war genau so, als wenn wir das sterile Material benutzt hätten, d. h. die schwachen Lösungen wurden schlank resorbirt, bei den starken gab es Eiterung. Nun aber fand sich der Unterschied, indem nemlich in den Culturen dieses Eiters sehr reichliche Colonien der mit eingeführten Kokken aufgingen.

Es geht daraus mit überzeugender Klarheit hervor, dass das Ammoniak in einer Concentration, welche an und für sich heftig entzündungs- oder eitererregend wirkt, den Eiterkokken im subcutanen Gewebe den Boden für ihre eigene Entwicklung vorbereitet, dass aber bei schwächeren Lösungen diese Schädigung der Gewebe fehlschlägt. Auch bei Kaninchen sahen wir nach Injection von sterilisirtem Ammoniak sowohl Abscesse entstehen, deren Inhalt auf Agarröhrchen übertragen steril blieb, als auch Nekrosen der Haut eintreten, doch lässt sich die genaue Concentration nicht bestimmen, da beim Kochen ein Theil des Ammoniaks verdampft.

### C. Wie verhält sich die Resorption differenter öliger Substanzen?

#### a) Versuche mit Terpenthinöl.

Aus der ganzen Reihe von Substanzen, welche in der älteren Literatur als eitererregend geschildert sind, ist keine zweite, an welche sich eine so anhaltende Debatte geknüpft hätte, wie an das Terpenthinöl. Uskoff hält dasselbe für eitererregend ohne Dazwischenkunft von Mikrokokken; Rosenbach<sup>1)</sup> und Orthmann bestätigen diesen Theil von Uskoff's Beobachtungen vollkommen; Strauss, Klemperer, Scheuerlen stellen diese Angaben in Zweifel, erklären die Resultate von Uskoff und Orthmann durch Bakterienverunreinigung und liefern den Beweis, dass unter gewissen äusserst subtilen Anordnungen der Versuche nach Terpenthininjection die Eiterung ausbleibt. Passet und Brewing bedienten sich ebenfalls, um jede Möglichkeit einer Kokkenbeimischung auszuschliessen, einer von Cohnheim ersonnenen Methode, indem sie Glaskapseln von ca. 0,5 gr. Inhalt bei Kaninchen unter die Haut brachten, diese einheilen liessen, nach erfolgter Verheilung zerbrachen, und den Erfolg durch Culturen controlirten. Passet erhielt unter 7 Versuchen 6mal, Brewing bei einem Hund und einem Kaninchen je 1mal Eiterung, der Eiter erwies sich durch Culturen als keimfrei. In der Arbeit (Grawitz) über Peritonitis sind Versuche verzeichnet, nach denen Injection von Terpenthinöl mit Zusatz von Eiterkokken in die Bauchhöhle von Kaninchen ganz ohne üble Folgen verlief. H. Knapp sah nach Einführung sterilisirten Terpenthinöls in die vordere Augenkammer bei Kaninchen blossе fibrinöse Ausschwitzung ohne Eiterung entstehen. Sonach ist ungefähr jede theoretisch denkbare Möglichkeit von den verschiedenen Autoren behauptet worden, und es gilt also in diesem Labyrinth den richtigen Ariadnefaden aufzufinden.

Zunächst haben wir in einigen weiteren Versuchen an Kaninchen erprobt, dass man, wie soeben aus der früheren Arbeit über Peritonitis angeführt ist, Aufschwemmungen von Eiterkokken mit 1—2 ccm Terpenthinöl versetzt in die normale Bauchhöhle

<sup>1)</sup> Rosenbach, Ueber die Wundinfectionskrankheiten des Menschen. Wiesb. 1885.

einspritzen kann, ohne dass Peritonitis danach erfolgt. Bei der schnellen Resorption dieser immerhin stark reizenden Flüssigkeit beobachteten wir schwere hämorrhagische Nephritis, ja bei einzelnen jungen Kaninchen und Meerschweinchen acute Vergiftung. Bei Anwendung von 4 ccm Terpenthinöl entstand fibrinöse Peritonitis, wachstümlicher Zerfall der Zwerchfellmuskeln, Tod in kaum 2 Tagen.

In allen Fällen hatten wir, wie oben schon erwähnt, vor der jedesmaligen Injection von der Flüssigkeit auf Agar-Agar gelegentlich auch auf Gelatineröhrchen übertragen — aber niemals ging davon irgend eine Cultur an. Wir glaubten anfangs, wenn wir Eiterkokken (*Staph. aur.*) mit Wasser vermischt dem Terpenthinöl zusetzten, und schüttelten, so könne die schlechte mechanische Mischung daran die Schuld haben, allein wir konnten ganze Tropfen in unvorsichtigster Weise aus offenem Reagensglase auf die Agarfläche ausgießen, ohne dass irgend ein Keim im Brütoven aufging. Nunmehr stellten wir methodisch Prüfungen an, wobei sich ergab, dass das Terpenthinöl ein keimtödtendes Mittel ersten Ranges ist, welches in mancher Beziehung dem Sublimat und der Carbolsäure vorzuziehen ist<sup>1)</sup>.

Dieser Befund änderte mit einem Schlage den Gang der Versuche, denn die ganze Summe von Vorsichtsmaassregeln, deren man sich in dieser Beziehung bedient hatte, die eigens ersonnenen absolut sicheren Methoden erwiesen sich als vollständig überflüssig, da die Furcht, das Terpenthinöl könne durch Bakterienkeime verunreinigt sein, völlig nichtig ist. Terpenthinöl

<sup>1)</sup> Instrumente, welche aus Silber oder Nickel hergestellt sind, und durch Sublimat sofort Flecke bekommen, und in Carbolsäure rosten, lassen sich vortrefflich in Terpenthinöl aufbewahren, und sind ganz zuverlässig keimfrei, wenn sie nur 2 Minuten in Terpenthinöl verweilt haben. In der *Revue médicale de la Suisse Romande* 1882 finden wir eine Abhandlung von A. Jeannert, welche über einen von Juillard auf dem Londoner Congress 1881 gehaltenen Vortrag berichtet, welcher die desinficirende Wirkung des Terpenthinöls zum Gegenstande hat. Thatsächlich handelt es sich um Präparate in Pulverform, denen als Grundlage Eisensulfat und Kaliumbichromat dienen, so dass wohl Niemand daneben der Terpenthinwirkung einen Einfluss zuschreiben kann. Der gute Einfluss wird denn auch vom Verf. auf die Verbesserung des Geruchs in Latrinen etc. reducirt.

kann durch Eiterkokken ebenso wenig verunreinigt werden, wie eine stärkere Sublimat- oder Carbollösung dieser Gefahr ausgesetzt ist.

Die Thierversuche, welche wir in grosser Zahl an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen anstellten, richteten sich dann zunächst auch auf die Frage, ob sich irgend ein Unterschied in der Wirkung feststellen liesse, wenn wir reines, zum Ueberfluss noch gekochtes Terpenthinöl mit saubrer Spritze injicirten, oder ob wir dem Terpenthinöl dicke trübe Aufschwemmungen des Staph. aur. zusetzten. In allen Versuchen ergab sich übereinstimmend, dass die Kokken niemals zur Geltung kamen. Nur in einem Punkte beobachteten wir die grösste Vorsicht, nemlich in dem sorgfältigen Verschluss des Einstichkanals durch Jodoformcollodium; denn die Wirkung des Terpenthinöls bringt es mit sich, dass in den leichtesten Fällen ein Oedem, in schwereren eine fibrinöse Entzündung erfolgt, wie G. Klemperer solche eingehend beschrieben hat, und wir konnten nicht sicher sein, ob sich die keimtödtende Eigenschaft des Terpenthins andauernd bewähren würde, wenn wir durch eine Eiterung im Stichkanal eine Verbindung mit der Luft, d. h. eine Wunde zu Stande kommen liessen.

An Kaninchen fanden wir nun in Uebereinstimmung mit Scheuerlen, welcher nur sehr kleine Dosen subcutan injicirte, dass das Terpenthin zwar eine Schwellung und leichte Entzündung aber keine Eiterung bedingt. Bei Anwendung grösserer Mengen von 1—4 ccm erfolgte eine beträchtliche derbe Anschwellung in grossem Umfange um die Einstichstelle, oft mit Senkung in die Nachbarschaft; die Stellen fühlten sich heiss an, waren empfindlich, am 3. Tage oder später fluctuirten sie, — aber beim Einschnneiden entleerte sich nichts als klare wässrige Flüssigkeit, die zuweilen an der Luft gerann, und einen deutlichen Terpenthingeruch erkennen liess. Culturen dieser Flüssigkeit blieben ohne Ausnahme steril. In mehreren Fällen haben wir gleichzeitig an 4 Stellen grössere Einspritzungen von 1—2 ccm Terpenthinöl mit und ohne Zusatz von Eiterkokken gemacht; die Resorption erfolgte so schnell, dass die Thiere an Terpenthinvergiftung starben, eine schwere hämorrhagische Nephritis davontrugen, ohne dass an einer einzigen Stelle Eite-

rung eingetreten wäre. Bei den Sectionen fand sich eine zierliche netzförmige Anfüllung der Lymphgefässe mit weissem fettigen Inhalt, mikroskopisch zeigte sich ausserdem das Bindegewebe aufs dichteste von feinsten Fetttröpfchen durchsetzt, im Gewebe waren an frischen Präparaten sehr reichliche Neubildung von Capillaren, Kern- und Zellentheilung der Bindegewebskörperchen, Wucherung der Zellen in den kleineren Gefässen und im Sarkolemm der Muskeln zu beobachten, soweit das Terpenthinöl vorgedrungen war, also auch in Fascie und Muskeln, der Stichkanal war mit weissem zelligem Inhalt erfüllt, aber nirgends war wirklicher, d. h. flüssiger Eiter zu sehen. Unser Ergebniss würde hiernach lauten, dass Terpenthinöl, mit oder ohne Eiterkokken bei Kaninchen und Meerschweinchen subcutan injicirt, wohl Entzündung, aber keine Eiterung bedingt.

Anscheinend setzen wir uns mit dieser Behauptung in einen offenen Widerspruch gegen Klemperer, welcher bei 1,8 ccm Eiterung erzielte, und ebenso gegen Passet und Brewing, welche sogar bei 0,5 ccm Abscesse beobachtet haben. Allein dieser Widerspruch ist nur scheinbar vorhanden: Klemperer giebt selbst an, dass die Eiterung in seinen Fällen ausblieb, wenn er für einen gründlichen Verschluss der Stichöffnung Sorge trug, er erklärt ausdrücklich, dass der offene Stichkanal einzig und allein die Schuld an der Abscessbildung trage. Wir können diesem Urtheil zustimmen, und hinzufügen, dass bei grösseren Dosen 1,5—2 ccm sehr leicht kleine Hautstellen geradezu verätzt werden, und da sich das Terpenthinöl senkt, also nicht selten die Beule an einer Stelle liegt, welche man nicht rasirt hatte, so entgehen diese Nekrosen dem Beobachter sehr leicht. Sobald wir einem Kaninchen eine Incision machten, die klare Flüssigkeit also entleerten, so entstand regelmässig in der Wunde Eiterung.

Was das Aetzverfahren von Strauss und Klemperer betrifft, so ist dabei eine Wirkung ausser Acht geblieben, welche hierbei nicht gleichgültig ist. Nach unsren Erfahrungen an Kaninchen und Meerschweinchen sowie an einzelnen Hunden wird durch eine kräftige Anwendung des Glüheisens die Resorption des eingespritzten Mittels in ganz eminentem Grade beschleunigt.



Man kann sich hiervon ein Bild machen, wenn man folgendermaassen verfährt: Kaninchen und Meerschweinchen werden an correspondirenden Stellen der Hüften geschoren, gereinigt, erhalten subcutan 1 ccm Terpenthinöl, die Einstichöffnungen werden mit Jodoformcollodium verschlossen. Alsdann wird jedem Thier die eine Seite mit dem Glüheisen verschorft, aber so, dass der Schorf einen Ring bildet, in dessen Mitte die unversehrte Stichöffnung gelegen ist. Alsdann fällt der Grund, um dessen willen Strauss und Klemperer das Glüheisen benutzten, fort, denn der Stichkanal wird, wie gesagt, ganz frei gelassen. Dennoch ist der Effect ein erstaunlicher, da das Terpenthinöl so schnell resorbiert wird, dass es zuweilen zu einer Entfaltung der eigentlichen localen Terpenthinwirkung garnicht kommt, die Stelle vielmehr ohne Schwellung und Fibrinabscheidung heilt, als hätte man überhaupt nur eine Ferrum-candens Läsion gemacht, während an der nicht gebrannten Stelle Tage lang darauf die heftigsten Entzündungserscheinungen sich abspielen.

Wir sind also mit Klemperer einverstanden, dass Terpenthinjectionen bei Kaninchen zur Eiterung führen können, wenn eine Hautwunde oder Nekrose an der Entzündungsbeule vorhanden ist.

Ebenso hoffen wir auch den Widerspruch mit Brewing und Passet zu lösen: Beide Beobachter haben nach Einheilung von Glaskapseln mit verhältnissmässig kleinen Mengen Terpenthinöl Abscessbildung erreicht, und da sie sich bewusst waren, dass nur nach voller Einheilung der Glasröhrchen oder Kugeln den Versuchen ein Werth beizulegen war, so setzen wir nicht den geringsten Zweifel in die ganz exacte Ausführung ihrer Versuche, und haben es nicht für nothwendig befunden, dieselben zu wiederholen. Es ergiebt nemlich eine einfache Ueberlegung der pathologisch-anatomischen Umstände, dass Brewing und Passet ihr Terpinthinöl garnicht in die normale Subcutis von Kaninchen entleert haben, sondern dass sie es in Contact gebracht haben mit jungem Narbengewebe, und obenein unter Zertrümmerung gläserner Behälter, welche ihrerseits nothwendigerweise Zerreissungen machen, und entzündungserregend wirken mussten, wie aus Brewing's Versuchen mit Einheilung der Lombardischen Röhrchen deutlich genug ersichtlich ist.

Wir haben absichtlich bei einzelnen Kaninchen im Narbengewebe zum zweiten Male injicirt, und nun im Centrum trockenen, weisslichen Eiter erhalten, welcher sich bei Culturen als keimfrei erwies.

Auch an Meerschweinchen und Ratten machten wir die Erfahrung, dass selbst viel grössere Mengen, als die citirten Untersucher benutzt haben, ja selbst toxische Dosen keine Eiterung bedingen, sondern unter heftigen Entzündungserscheinungen, Transsudation eiweissreicher Flüssigkeiten, Zellenproliferation etc. resorbiert werden.

Dennoch sind wir nicht der Versuchung erlegen, aus diesen Befunden den Schluss herzuleiten, welchen unsre Vorgänger gezogen haben, dass Uskoff und Orthmann unvorsichtig gearbeitet hätten, dass Terpenthinöl keine Eiterung bedingen könne, und dass alle Eiterung an die Anwesenheit von Bakterien geknüpft sei.

In einer kleinen Studie über den *Bacillus der Acne contagiosa*<sup>1)</sup> wird man finden, dass dieser Pilz ein höchst gefährlicher und energischer Eitererreger ist, wenn er bei Pferden oder Kaninchen in die Haut gerieben wird, dass er subcutan in Reincultur bei Hunden zu 0,5 g injicirt, die schlimmsten oftmals tödtlichen Phlegmonen bedingt, dass dagegen Meerschweinchen bei Einreibung der Haut oder subcutaner Einspritzung sterben, ohne dass es zuvor zu einer nennenswerthen Gewebsreizung gekommen ist. Auf diesen Unterschied in der Wirkung ein und desselben Entzündungserregers auf verschiedene Thierklassen, sei hier verwiesen, denn wenn man über die Vorgänge bei der Eiterung Untersuchungen anstellt, so darf man nicht die an einer bestimmten Thierart gewonnenen Sätze auf die ganze Pathologie verallgemeinern.

An Hunden wirkte das Terpenthinöl bei subcutaner Einspritzung als eitererregendes Mittel *par excellence*.

Viel kleinere Mengen als Uskoff und Orthmann anwandten (1 ccm, 0,6 ccm) brachten constant einen Abscess zu Stande,

<sup>1)</sup> Dieckerhoff und Grawitz, Ueber die *Acne contagiosa* des Pferdes. Dieses Archiv Bd. 102. S. 148.

und erst unter dieser Grenze wurden die Versuche unsicher, da manche elende Hunde schon nach 0,2 am folgenden Tage grosse Eiterungen bekamen, während bei anderen 0,4 noch resorbiert wurden, nachdem eine heftige Schwellung, Exsudation eiweiss- und mucinreicher Flüssigkeit in die Gewebe vorangegangen war. Bei 4 Hunden hatten wir Gelegenheit an 12 verschiedenen Körperstellen die Folgen der Einspritzungen nach 1, 2, 3, 4 Tagen durch die Section zu beobachten. In der Hälfte der Injectionen, also an 6 Stellen hatten wir Terpenthinöl mit Aufschwemmung von Staph. aur. vermischt, an den anderen 6 Stellen reines Terpenthinöl injicirt. Der Eiter wurde aus allen 12 Abscessen unter Beobachtung strengster Vorsicht entnommen, und erwies sich auf 36 Agar-Agargläsern als keimfrei, von starkem Terpenthingeruch.

Wurde das Terpenthinöl mit Olivenöl verdünnt, so wurde die Reizwirkung gemildert, so dass mehrfach 1 ccm ohne Abscessbildung resorbiert wurde.

Diese Ergebnisse stimmen mit allen Angaben aus der Literatur überein, sofern überhaupt Hunde zur Verwendung kamen, und wir wollen hinzufügen, dass offenbar die Terpenthinwirkung bei Menschen derjenigen bei Hunden viel mehr ähnlich ist, als der bei Kaninchen und Meerschweinchen beobachteten, da Luton nach Anwendung von 1 ccm die umfänglichsten Eiterungen erzielte, und das Terpenthin als werthvolles Medicament in seinen Arzneischatz zum Hervorbringen der Substitution parenchymateuse aufgenommen hat.

Ueber die histologischen Vorgänge der durch Terpenthinöl erzeugten Entzündung wollen wir uns kurz fassen, da in neuester Zeit sich die Zahl der Autoren mehrt, welche sich von der Cohnheim'schen Lehre lossagen, und zu der Lehre von der activen Proliferation der Bindegewebszellen zurückkehren, an welcher Virchow bekanntlich andauernd festgehalten hat <sup>1)</sup>. Scheltema untersuchte die Terpenthinreizung durch subcutane Injection an Kaninchen, indem er nach Eintritt der Reizung die Thiere tödtete, die Hautstücke aufschnitt und durch Injection der Flemming'schen Flüssigkeit (Chromsäure 0,25, Osmiumsäure 0,1,

<sup>1)</sup> Giovanni, Fortschr. d. Med. 1885. S. 565. Scheltema, Deutsche med. Wochenschr. 1886. No. 27.

Essigsäure 0,1, Wasser 100) an den ausgeschnittenen Stücken künstliches Oedem erzeugte; nach Ausspülen mit Wasser wurden die Schnitte gefärbt und in absolutem Alkohol gehärtet. An den so gewonnenen Schnittpräparaten fand Scheltema in der Hauptsache die Wucherungsvorgänge, wie sie Virchow vor nunmehr fast 40 Jahren gesehen und beschrieben hat, bestätigt, und fügt noch eine Anzahl bemerkenswerther Einzelheiten über indirecte Kertheilung und das Verhalten der farblosen Blutkörperchen hinzu. Wir selbst haben zwar auch gehärtete und gefärbte Schnittobjecte untersucht, sind aber zu viel schöneren Bildern von der Zellenwucherung durch einfache Flachschnitte mit der Scheere gekommen, welche wir von der frischen Subcutis entnahmen, und höchstens mit Methylgrün, Jodlösung oder Essigsäure behandelten. Man sieht dabei mancherlei Einzelheiten, welche nach eingetretener Härtung und Schrumpfung nicht mehr gut zu unterscheiden sind, dass z. B. bei intensiver Terpenthinwirkung eine vollständige Aetzung wie bei Schwefelsäure in den kleinen Gefässen zu Stande kommt, so dass die Blutkörperchen wie in Chromsäurepräparaten gehärtet hinter einander liegen. Ferner lassen sich die Wucherungen der Bindegewebszellen mit ihrem granulirten Zellenleib und körnigen dunklen Kern leicht unterscheiden von der Wucherung anderer Gewebszellen, z. B. blasser, kugliger, mucinhaltiger Elemente mit scharfem rundem hellem Kern und Kernkörperchen, welche vielfach aus Capillaren und kleinen Blutgefässen hervorzugehen scheinen. Namentlich in dem Eiter bei Hunden fanden wir diese grossen aufgebläht aussehenden Zellen so häufig, dass die gewöhnlichen mehrkernigen Eiterkörperchen dagegen ganz in den Hintergrund traten; an gefärbten Deckglaspräparaten konnten wir solchen „Terpenthin-eiter“, der recht acut entstanden war, durch die blassen, mit Gentiana undeutlich gefärbten Kerne leicht von dem gewöhnlichen Eiter mit seinen intensiv dunkelblauen mehrfachen Kernen unterscheiden. Damit soll aber durchaus nicht gesagt sein, dass das Terpenthinöl ganz eigenartige Zellenreizungen bedinge, denn ganz ähnliche Bilder von Zellenproliferation haben wir auch an frischen Objecten von Phlegmone beim Menschen gesehen, wenn wir weit aus der Peripherie von dem ödematösen Bindegewebe an der Grenze der Entzündung untersuchten.

## b) Crotonöl.

Gleich dem Terpenthinöl kann auch das Crotonöl im Gegensatz zu den löslichen Acria nicht durch einfache Diffusion resorbiert werden, sondern es geht der Aufnahme eine feinste Vertheilung der Fetttröpfchen voraus, so dass eine Emulsion in die Lymphgänge aufgesaugt wird. Auch beim Crotonöl ist es bekannt, dass dieses feinvertheilte Oel auf die Gewebe irritirend, ja sogar ätzend einwirken kann, nur darüber herrschen Widersprüche, ob es auch Eiterung bedingt, wie Councilman und Passet durch Einheilen von Glaskapseln gefunden haben, oder ob es an und für sich keine Eiterung macht, wie Brewing. Klemperer, Scheuerlen und Knapp es annehmen.

Für uns kam es vor Allem darauf an festzustellen, dass das Crotonöl ein Mittel ist, welchem keineswegs eine abschwächende Einwirkung auf das Wachsthum und die Vermehrung der Eiterkokken zukommt. — Man kann einer Nährgelatine Crotonöl zumischen, bis eine trübe gelbe Emulsion entsteht, und wenn man alsdann Einstiche mit Staph. aur. macht, so sieht man ebenso rasch und ebenso vollständig Verflüssigung der Gelatine eintreten, wie in dem unvermischten Nährmittel. Aus diesem Grunde muss man allerdings recht behutsam sterilisiren, wenn man keine störenden Beimischungen von Bakterien haben will, und man muss ausserdem das Crotonöl mit anderem indifferentem Oel vermischen, um Vergiftung der Thiere zu vermeiden. Wenn diese Vorsichtsmaassregeln aber von zuverlässigen Beobachtern angewandt werden, so ist es wirklich nicht nothwendig, aus theoretischen Gründen diese Resultate anzufechten, wie es Councilman<sup>1)</sup> gegenüber Orthmann gethan hat, und die Zurechtweisung, welche Rosenbach (a. a. O. S. 35) in diesem Punkte ertheilt, können wir nur unterschreiben. Wohin dieses Misstrauen schliesslich führt, wird wohl am besten dadurch beleuchtet, dass die Resultate, welche Councilman selbst erzielt hat, später wieder von Anderen als ungenügend zuverlässig bemängelt worden sind, so dass Passet und Brewing dieselben genau wiederholt, und nur zum Theil bestätigt

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. 92. S. 127.

haben, während Scheuerlen nach seiner Versuchsanordnung dieselben direct für wiederlegt hält. Sehr vorurtheilsfrei ist H. Knapp (a. a. O.) verfahren, welcher bei Kaninchen Crotonöl in die vordere Augenkammer injicirt hat. Als er dabei immer Eiterung von der Corneawunde aus bekam, ging er mit seiner Hohlnadel von hinten durch den Bulbus vor bis er durch die Pupille in die vordere Kammer gelangte, entleerte das Gemisch von Croton- und Olivenöl, und erzielte, da er vorsichtig sterilisirt hatte, eine gelinde fibrinöse Ausschwitzung, während in Parallelversuchen, in denen dem Oel Eiterkokken zugemischt waren, eitrige Panophthalmitis folgte.

Wir sehen, wie gesagt, keinen Grund, irgend einen Autor in seinen Beobachtungen zu bezweifeln. Wenn Scheuerlen, welcher 3 Kaninchen je 1 Tropfen, und 2 Kaninchen je 4 Tropfen Crotonöl beibrachte, nur einmal Eiterung eintreten sah, wenn Klemperer und Knapp bei subcutaner Injection bei Kaninchen ohne Hautnekrose keine Abscessbildung beobachteten, wenn Brewing bei 4 Meerschweinchen und 1 Kaninchen durch Einheilung von Glaskapseln eher Vergiftung als Eiterung folgen sah, so ist dies kein Grund, die positiven Angaben von Councilman und Passet zu bezweifeln, zumal auch diese Experimente durch das Einheilen von Glaskapseln complicirt sind. Wir haben bei Hunden nach Injection einiger Tropfen Croton-Olivenöl eine einfache fibrino-mucinöse Exsudation beobachtet, in dem Exsudat waren keine Bakterien durch Cultur festzustellen. Bei grösseren Mengen trat Nekrose der Haut ein, im Eiter fanden sich Kokken, bei Kaninchen setzten wir dem Crotonöl absichtlich Eiterkokken zu, es entstanden Abscesse mit massenhaften Kokken; warum sollen wir nicht glauben, dass Passet bei seinen Culturen ebenfalls Kokken gefunden haben würde, wenn solche im Eiter seiner Fälle vorhanden gewesen wären?

Nach Allem ist das Crotonöl ein entzündungserregendes Oel, welches bei Kaninchen in kleinen Mengen wässrige oder fibrinöse Ausscheidung in die Gewebe bedingt, in grösseren Dosen ätzt, toxisch wirkt, und unter Umständen, z. B. im Narbengewebe um Glaskapseln Eiterung bedingen kann. Unter Anwesenheit von Eiterkokken erfolgt die Eiterung sicher.

Was etwa Luton über die Wirkung dieses Mittels bei Men-

schen sagt, ist natürlich nicht zu verwerthen, da hier die Möglichkeit einer Bakterienbeimischung sehr nahe liegt, wenn weder die Spritze noch das Oel sterilisirt worden ist.

#### D. Wie verhalten sich bei subcutaner Injection die Eiterkokken?

Nachdem wir (unter A) gezeigt haben, dass eine grosse Menge von Eiterkokken, in Wasser aufgeschwemmt, bei Hunden und Kaninchen ohne Schaden resorbirt werden, so leiten wir daraus den Schluss ab, dass bei diesen Thierarten Eiterkokken allein im normalen subcutanen Gewebe eine Entzündung nicht bedingen können<sup>1)</sup>.

Nachdem wir unsere Versuche mit Argentum nitricum, Ammoniak (B) und Terpenthinöl (C) auf verschiedene Thierklassen ausgedehnt und mit verschiedenen grossen Gaben wiederholt haben, so schliessen wir daraus: dass chemische Substanzen verschiedener Art, frei von Bakterien, in der Subcutis unter Umständen Eiterung bedingen können, und in richtiger Menge und Concentration bei der richtigen Thierart angewandt ausnahmslos bedingen müssen.

Während ein Theil der eitererregenden Acria geradezu keimtödtend wirkt, so dass es ganz gleichgültig ist, ob mit der chemischen Substanz zusammen Eiterkokken mit eingespritzt werden oder nicht, so geht aus den Versuchen mit Ammoniak und Crotonöl hervor, dass gewisse chemische Mittel in gewisser Concentration in die Subcutis gebracht, daselbst die Gewebe für das Wachsthum der Eiterkokken geeignet machen.

Daraus folgt, dass überall, wo unter völliger Integrität der Haut in der Subcutis Eiterungen mit Kokken oder Bakterien vorkommen, vor oder mit diesen Kokken Einwirkungen stattgefunden

<sup>1)</sup> Nach den Wegner'schen Principien mussten wir nunmehr versuchen durch Verzögerung der Resorption ein Ankeimen der Kokken und so nach eine Eiterung zu erzielen. Wir haben Verhältnisse dieser Art durch Umschnürung von Kaninchenohren herzustellen gesucht, allein trotz starken Oedems beobachteten wir keine Phlegmonen, und da eine andauernde Compression regelmässig Nekrose bewirkte, so nahmen wir von weiteren Experimenten dieser Art Abstand.

den haben müssen, welche den Boden für die Kokkenwucherung vorbereitet haben, und dass gewisse chemische Substanzen als solche vorbereitenden Gifte wirken können.

Wenn man flüssige Nährgelatine oder Agar-Agar bei Hunden und Kaninchen subcutan injicirt, so erfolgt nach kürzerer oder längerer Frist Resorption ohne nennenswerthe Reizung. Wenn man also nach Injection ganzer Reinculturen von *Staph. aur.* Abscesse hat entstehen sehen, so müssen in der verflüssigten Gelatine chemische Substanzen gebildet worden sein, welche den Eiterkokken die Möglichkeit, in den Geweben zu vegetiren, durch Schädigung der letzteren, verschafft haben.

Zum Beweise dessen haben wir folgende Versuche angestellt:

Von dem bekannten, in blutrothen Colonien auftretenden *Micrococcus prodigiosus* <sup>1)</sup> haben wir Agar-Agar-Culturen hergestellt, dieselben mit wenig sterilisirter Kochsalzlösung im Reagensglase abgespült, und hiervon Hunden, Kaninchen und Ratten mit Ausschluss fremder Verunreinigungen 1—4 ccm subcutan injicirt. Dadurch erzielten wir vom 3.—6. Tage Abscesse. Der Eiter bei Hunden glich ganz dem gelben Pus bonum et laudabile, welchen man bei Menschen beobachtet, er enthielt meist mehrkernige Eiterkörperchen, und liess auf Agar-Agargläser übertragen, im Brütofen und bei Zimmertemperatur regelmässig die rothen Colonien in unvermischter Reincultur aufgehen. Der Erfolg war um so sicherer, je mehr Material injicirt wurde, und je concentrirter die Masse war; dünne Aufschwemmungen erregten Schwellung und Wucherung der Gewebe, hie und da reichliche Zellanhäufungen, welche mikroskopisch kleinen Abscessen glichen, und bald aus mehrkernigen, bald aus den oben erwähnten endothelartigen Zellen zusammengesetzt waren, aber keine Verflüssigung der Heerde. Die Wirkung war also am ähnlichsten derjenigen der Ammoniakinjektionen.

Um nun ganz sicher zu gehen, dass wir es mit einer chemisch wirkenden Substanz zu thun hatten, wurden die Versuche in der Weise wiederholt, dass wir nach Koch's Vorgange die

<sup>1)</sup> Wir wollen der Sicherheit wegen sagen, einem *Staphylococcus*, welchen wir für die *Monas prodigiosa* halten, da es möglicherweise mehrere sehr ähnliche Pilze dieser Gattung geben kann.



Reagenzgläser mit den rothen Belägen an 3—5 auf einander folgenden Tagen auf ca. 60° C. eine Stunde lang erwärmten, und so die Kokken tödteten. Sobald Probeculturen zeigten, dass keine lebenden Keime mehr vorhanden waren, wurden die Injectionen wiederholt. Der Erfolg war derselbe wie vorher, als die Kokken mit eingeführt waren, nur mussten wir etwas mehr Material nehmen, um die gleiche Intensität in der entzündlichen Wirkung zu erzielen, höchst wahrscheinlich deshalb, weil von den flüchtigen ammoniakalischen Substanzen ein Theil verdampft war. Sobald Verflüssigung und Eiterbildung eintrat, wurde der Eiter jedesmal ausgesät, und erwies sich als keimfrei.

In ähnlicher Weise gelang es auch hierbei die keimtödtende Fähigkeit des Terpenthinöls zu bewähren. Eine Agar-Reincultur des *M. prod.* wurde mit 0,5 ccm Terpenthinöl übergossen, nach einiger Zeit die rothe Mischung einem Kaninchen am Rücken injicirt. Hier bildete sich ein Abscess, in dessen Eiter die Controlcultur keine Kokken nachwies. Da das Terpenthin allein diesen Effect niemals hatte, so muss er der rothen „Ptomainlösung“ zugeschrieben werden.

Hiermit ist wiederum eine keimfreie chemische Substanz gefunden, welche bei Hunden, Kaninchen und Ratten sich als eiterbildend erwiesen hat. Diese Substanz, welche wir kurzweg als *Prodigosussaft* bezeichnen, stört das Wachsthum der ächten Eiterkokken nicht im Geringsten; wenn man also einer Injection derselben eine kleine Menge von *Staph. aureus* zusetzt, so beginnt bei Hunden eine eitrige Entzündung, welche im Eiter den gelben Traubencoccus enthält, der sich ohne Mühe in Culturen nachweisen lässt. Der *Prodigosussaft* wirkt also derart schädigend auf das Gewebe ein, dass die Keime des goldgelben Coccus nunmehr vegetiren und fortan auch ihre eigenen Spaltungsproducte bilden können. Daraus geht hervor, dass eine Bakterienart, welche unter günstigen Ernährungsbedingungen wächst (z. B. an der Oberfläche des Pharynx oder der Tonsillen), Spaltungsproducte bilden kann, welche bei ihrer Resorption anderen Bakterien das Wachsthum ermöglichen, so dass dann in anderen Geweben oder Organen Heerde entstehen können, welche gar nicht die ersten Giftbildner zu enthalten brauchen. Diese ersten Ansiedler,

welche das Gift bilden, brauchen andererseits selbst gar nicht in Geweben vegetiren zu können.

Von dieser Erfahrung ausgehend sterilisirten wir nunmehr Culturen des goldgelben Eitercoccus in derselben Weise, und fanden in einzelnen Fällen, wenn wir 1 oder 2 ccm bei Hunden injicirt hatten, dass die starke entzündliche Schwellung sich nach 6—10 Tagen wieder zurückbildete. Bei Einführung von 4 ccm dagegen sahen wir vom 3. Tage an Abscessbildung auftreten, der Eiter war frei von Kokken.

Es ist bei Mittheilung dieser Versuche leider nicht möglich, die Mengen, welche sicher wirken, genau anzugeben, weil die Erfahrung lehrt, dass es hier wie bei den anderen reizenden chemischen Substanzen nicht sowohl auf die Anzahl der Cubikcentimeter als auf die Concentration der chemischen Substanz ankommt. Wird der Aureussaft stärker verdünnt, so erregt er nur Schwellung und leichtere Wucherung im Gewebe, welche wieder verschwindet. Hiermit ist es denn wohl begreiflich, dass bei Passet u. A. so sehr ungleiche Erfolge verzeichnet sind, dass manchmal ganze Reinculturen ohne jede örtliche Reizwirkung resorbirt worden sind, dass namentlich die in Wasser stark verdünnten Aufschwemmungen ganz wirkungslos geblieben sind, während bei anderen Versuchen die Injection von Reinculturen Phlegmonen und Abscesse nach sich zogen. Wir besitzen eben noch kein gutes Reagens, um die Stärke der in jeder Cultur vorhandenen chemisch reizenden Substanz, also des Pilzgiftes zu erkennen, und da dieses unerlässlich ist, um in der Subcutis den Kokken selbst den Boden vorzubereiten, so ist man hierbei dem Zufall überlassen, ob nach dem Eingriff Eiterung eintreten wird oder nicht. Die Kokken selbst können den Effect wohl steigern und weiterhin unterhalten und ausbreiten, aber nicht allein einleiten.

Zum Verständniss, wie dieses Einleiten zu Stande kommt, mag hier kurz erwähnt sein, dass wir den *M. prodig.* in flüssigem Blutserum bei Brutwärme cultivirt haben, wobei er am Boden der Reagenzgläser reichliche weisse Niederschläge von Pilzmassen bildete, ohne die charakteristische rothe Farbe, welche auf den der Luft ausgesetzten freien Flächen der Agar-Agargläser entstehen. Wenn wir von diesem Bodensatz eine Probe auf solche

freien Nährflächen übertragen, so entstand wiederum die prachtvolle blutrothe Färbung. Wurde nun nach gründlicher Sterilisierung die Wirkung jenes Blutserums geprüft, in welchem die Pilze bei ganz minimalem Luftzutritt gewachsen waren, so zeigte sich an 4 Ratten, welche 0,5—2 ccm davon subcutan erhielten, nicht die geringste entzündliche Schwellung, während 4 andere Ratten, welche gleiche Mengen des mit Wasser verdünnten sterilisirten rothen Prodigiosussaftes erhielten, sehr starke derbe Entzündungen davontrugen.

Mit diesen Versuchen ist der Hinweis gegeben, dass es durchaus nicht genügt, diese oder jene Kokken in dieser oder jener Menge in thierische Gewebe einzuführen, sondern dass man mit ein und derselben Pilzgattung ganz verschiedene Erfolge erhalten kann, je nachdem die Spaltpilze unter Bedingungen gewachsen sind, unter denen sie ihre eigenartigen Producte voll ausbilden konnten, oder nicht, und je nachdem man alsdann diese Ptomaine in concentrirter Lösung mit einspritzt oder nicht.

Von praktischer Bedeutung dürfte es sein, dass die Anwesenheit von freiem Sauerstoff zur Ausbildung dieser vollwirksamen chemischen Körper nothwendig ist. Schon an mehreren Stellen dieser Arbeit haben wir die Wichtigkeit der Sauerstoffzufuhr kurz gestreift. Wir erinnern an die Aetzwirkung des Chlorzinks, bei welchem Rausche behauptet hatte, es sei der Zutritt der Luft, welcher bei seinen Versuchen den grossen Unterschied zwischen den subcutanen und den intermusculären Injectionen bewirkt habe. Nachdem wir seine Injectionen in die Tiefe der Muskeln in der Art wiederholt haben, dass wir später an diese geätzten Stellen Eiterkokken eingespritzt haben, so hat sich herausgestellt, dass die Anwesenheit dieser Kokken durchaus nicht zur Eiterung führte, dass also das Chlorzink den Boden nicht in der erforderlichen Weise vorbereitet hatte, sondern dass in der That, wie Rausche es richtig getroffen hat, der Zutritt der Luft der entscheidende Factor gewesen ist. Darin sind wir freilich anderer Meinung als Rausche, dass es nicht der Luftzutritt allein ist, welcher die Eiterung seiner oberflächlichen Aetzstellen bedingt hat, sondern dass es Bakterien sind, welche, von der Luft begünstigt, hier ihre Pilzgifte bilden konnten.

Wenn also die Kokken selbst eine Eiterung wirklich einleiten sollen, so müssen sie dazu freien Sauerstoff haben, wie es z. B. bei einer äusseren Wunde der Fall ist, denn nur unter dieser Bedingung sind sie im Stande, jene concentrirten Pilzgifte zu bilden, welche durch die Lymphwege in die Tiefe eindringen, und daselbst jenen schwer definirbaren, vielleicht reducirenden Einfluss auf die Gewebe ausüben, unter welchem diese ihren Sauerstoff an die Pilze abgeben, während sie selbst aufgezehrt werden oder einschmelzen, und mit den Wucherungsproducten der Umgebung den Eiter bilden.

Der Therapie endlich erwächst aus den hier mitgetheilten Resultaten die Aufgabe, nicht allein, wie es bisher geschehen, auf Mittel zu sinnen, welche die Bakterien tödten, die Gewebe aber intact lassen, sondern zu versuchen, ob man etwa die Ptomaine unschädlich machen kann, da ohne sie die sogenannten Eiterkokken durchaus keine Entzündung oder Eiterung in der Subcutis einleiten können<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Ueber die therapeutische Seite der Eiterungsfrage hat Dr. Ludwig Pernice im Greifswalder pathologischen Institut eine Experimentaluntersuchung angestellt, welche in seiner Dissertation: „Ueber die Wirkung localer Blutentziehungen auf acute Hautentzündungen“ 1887 veröffentlicht worden ist.

---