

Mutterthieres (gelegentlich auf embolischem Wege) in die Hirnsubstanz zu verhüten, bevor jenes schreckliche Bild der partiellen Epilepsie sich entwickelt, wie in meinem Falle, durch welchen die durch Distomen verursachte Lungenerkrankung eine weit grössere Bedeutung erhalten hat. Sie ist wirklich ein ernsthaftes Uebel.

Am Schlusse benutze ich diese Gelegenheit, meinem verehrten Lehrer, Prof. Dr. Miura, für seine treue Leitung und für seinen steten Beistand meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

XXV.

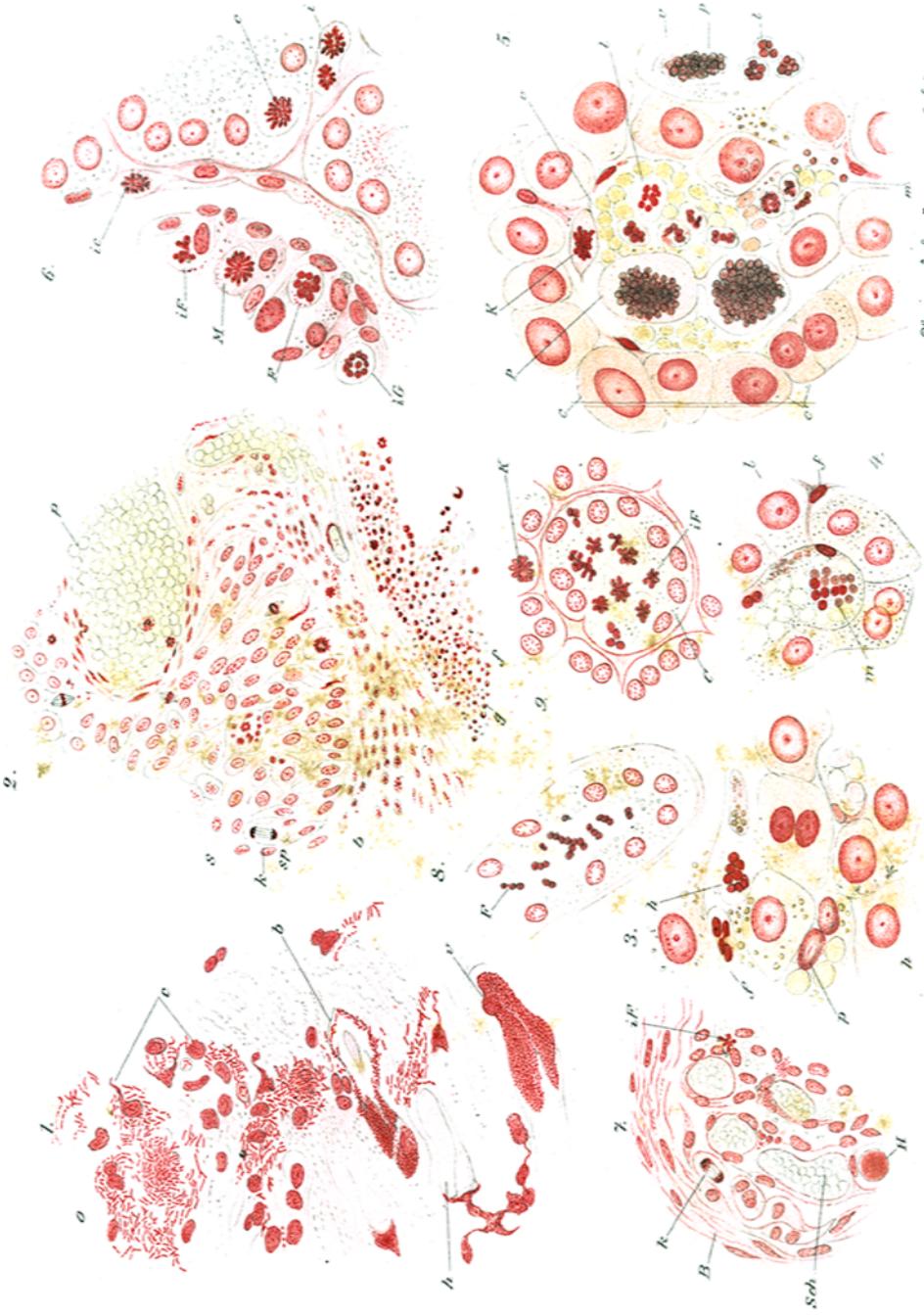
Untersuchungen über den Diphtheriebacillus und die experimentelle Diphtherie.

Von Prof. V. Babes in Bukarest.

(Hierzu Taf. XII.)

Kurz nach Veröffentlichung der grundlegenden Arbeit Löffler's (Mittheilungen aus dem königl. Gesundheitsamte II) brachte ich weitere Beiträge zur Kenntniss des Bacillus (Société anatomique, 26. Jánv. 1886), dessen causale Bedeutung für die menschliche Diphtheritis durch die Arbeit Löffler's sehr wahrscheinlich gemacht war. Durch Impfung aus der Tiefe der diphtheritisch entzündeten Schleimhäute gelang es mir an der frischen Leiche, und in frischen Fällen immer, den Bacillus zu finden; auch in pulpös, nekrotisch erweichten retropharyngealen Lymphdrüsen war derselbe manchmal in grossen Mengen vorhanden. Gewöhnlich war er auf diese Region beschränkt und nur der, denselben in der Regel begleitende Streptococcus wurde oft in allen Organen zerstreut angetroffen. In der letzteren Arbeit hatte ich noch constatirt, dass auch bei der nach Masern und nach Scharlach oft auftretenden wahren Diphtheritis, sowie in Fällen schwerer Diphtheritis der Conjunctiva derselbe Bacillus anwesend ist.

In einer späteren Publication (Zeitschr. f. Hygiene 1888, V) konnte ich noch die Anwesenheit eines sehr ähnlichen oder viel-



leicht selbst identischen Bacillus bei gewissen leichten, pseudo-membranösen Rachenentzündungen des Erwachsenen, sowie in einem Falle von croupöser Pneumonie constatiren.

In allen diesen Fällen stützte sich die Diagnose auf alle von Löffler angeführten morphologischen und biologischen Kennzeichen. Die Fälle Löffler's, ebenso die von mir erwähnten, jene von Roux und Yersin (Ann. de l'Instit. Pasteur. 1888 Dec.), die von v. Hoffmann (Wiener med. Wochenschr. 1888, III, 4) und von Paltauf und Kolischko (W. klin. Wochenschr. 1888) beschriebenen, haben nunmehr unzweifelhaft erwiesen, dass der Löffler'sche Bacillus bei allen Fällen von Croup und Diphtheritis und nur äusserst selten bei anderen Affectionen oder in der normalen Mundhöhle vorkommt, sowie dass derselbe, auf Schleimhäute von Thieren überimpft, regelmässig Pseudomembranen und eine allgemeine fiebrige Krankheit erzeugen kann, während der begleitende Streptococcus erstere charakteristische Eigenschaften nicht besitzt. Durch die Versuche von Roux und Yersin wurde endlich noch erwiesen, dass der Diphtheriebacillus bei Thieren Lähmungen erzeugen kann, ähnlich jenen, welche oft bei der menschlichen Diphtherie zur Beobachtung kommen. Diese For-scher haben noch constatirt, dass das Auftreten dieser Lähmungen auf der Gegenwart löslicher Toxine beruht, welche sich namentlich in älteren Culturen entwickeln. In Bezug auf die Morphologie und die systematische Stellung des Bacillus konnte ich ferner isolirt färbbare Anteile der Diphtheriebacillen nachweisen, welche wahre Sporen vortäuschen können und welchen wahrscheinlich eine Rolle bei der Vermehrung der Bacillen zukommt. Ich habe namentlich eine Gruppe von, Kolben und Scheiben bildenden Bacillen beschrieben, welche vieles Gemeinsame besitzen, sogenanntlich die Form und die Entwicklung der Individuen und der Colonien. Hierher gehören zunächst die Diphtheriebacillen, sowie ähnliche, wahre Sporen bildende Bacillen, welche in einigen Fällen von Diphtherie gefunden wurden, dann ein in 3 Fällen von Lepra aus den Organen gezüchteter Bacillus, ein bei Syphilis der Rachenorgane gefundener Bacillus, ein Bacillus, welcher bei Diphtherie der Vulva, ein anderer, welcher in Fällen membranöser Angina des Erwachsenen vorkommt, ein in einem Falle von Pneumonie gefundener, ein auf der Conjunctivalschleimhaut

entdeckter, der Pseudodiphtheriebacillus v. Hoffmann's, sowie der sogenannte Xerosis-Bacillus.

Ich habe nun zunächst im Verein mit Herrn Assistenten Dr. Eremia einige der erwähnten Versuche, namentlich am Kaninchen, wiederholt, sowie Untersuchungen über die praktische Verwerthbarkeit der bisher erzielten Resultate angestellt¹⁾.

1. Versuche, die Rolle der Bacillen, der gelösten Producte derselben und der bei Diphtherie gefundenen Streptokokken zu bestimmen.

Bekanntlich entwickelt sich der Löffler'sche Bacillus gut in Bouillon: 24 Stunden nach der Beschickung erkennt man an der Wand des Kolbens einen feinen, körnigen Belag und etwa nach 8 Tagen erreicht der Bacillus bei Körpertemperatur den Höhepunkt seiner Entwicklung. Die Nährflüssigkeit ist zugleich etwas sauer geworden, ohne Veränderung der Farbe und des Geruches, und der Bacillus selbst zeigt seine bekannten morphologischen und physiologischen Charaktere.

Nach Filtration der Bouillon durch das Pasteur-Chamberland-sche Filter erhält man ein bakterienfreies, citrongelbes Filtrat, welches, auf Thiere geimpft, je nach dem Alter der Cultur und der Quantität der eingebrachten Flüssigkeit, in verschiedenen grossen Intervallen den Tod der Versuchsthiere herbeiführt. Bei der Section dieser Thiere finden sich ähnliche Organveränderungen, wie nach der Impfung des Diphtheriebacillus in die verletzte Schleimhaut. Nach Injection von etwa 30 g des Filtrats unter die Haut von Kaninchen gingen dieselben nach 24—48 Stunden zu Grunde unter Erscheinungen einer progressiven Lähmung der Musculatur, der Respiration und des Herzens. An der Injectionsstelle findet man gewöhnlich ein wenig hämorrhagisches Oedem.

Nach subcutaner Injection von 5—10 ccm Filtrat lebten die Kaninchen gewöhnlich mehrere Wochen, gehen aber häufig unter Erscheinungen einer charakteristischen Paralyse zu Grunde. Dieselbe entsteht allmählich unter Erscheinungen, welche an jene der paralytischen Wuth erinnern. Zunächst bemerkte man eine

¹⁾ Da hier in Bukarest Meerschweinchen sehr selten sind und es mir auch sonst vortheilhaft erschien, mit einem weniger empfänglichen Thiere zu experimentiren, so wurden die meisten Versuche an Kaninchen ausgeführt.

Schwäche der hinteren Extremitäten, welche in einem Zeitraum von mehreren Stunden zu völliger Lähmung derselben, sowie der Respirationsmuskeln und des Herzens führt.

Bei der Section der auf diese Weise zu Grunde gegangenen Thiere fanden sich ähnliche Organveränderungen, parenchymatöse Veränderungen der Leber und der Niere, wie bei den an Diphtheritisinfection erlegenen Thieren. Mikroskopisch erkennt man in den erwähnten Organen stellenweise Zellenanhäufung in der Umgebung kleiner Gefässe, Ansammlung von Leukocyten im Inneren, Schwellung der Endothelien, trübe Schwellung und stellenweise fettige Entartung an den Parenchymzellen, ja, hie und da selbst den Beginn hyaliner Entartung. Es war nun unsere weitere Aufgabe, die toxische Substanz möglichst zu isoliren.

Zu diesem Zwecke wurden von dem Chemiker des Instituts, Herrn Dr. Aurel Babes, Versuche angestellt, welche zwar noch nicht abgeschlossen sind, doch auch bisher die Gegenwart eines von den bisher bekannten Ptomainen verschiedenen giftigen Körpers nachgewiesen haben, welcher wahrscheinlich mit dem von Roux und Yersin in unreinem Zustande erhaltenen identisch ist.

Es ist uns bisher nicht gelungen, durch das Filtrat oder durch das eingeengte Product der Bacillen Pseudomembranen auf Schleimhäuten zu erzeugen, so dass es in Folge dessen uns wahrscheinlich geworden ist, dass die Gegenwart des Bacillus zur Erzeugung der charakteristischen Schleimhauterkrankung nothwendig ist, während die Allgemeinerkrankung mit der Diffusion und der Anhäufung des vom Bacillus erzeugten giftigen Princips in causalem Zusammenhang steht. Nachdem der den Bacillus begleitende, einmal selbst vor Ausbruch der Diphtherie im Rachen nachgewiesene Streptococcus nicht im Stande war, die charakteristischen Pseudomembranen zu erzeugen, wohl aber in manchen Fällen Entzündung und selbst Nekrose der Schleimhaut, sowie fieberhafte Allgemeinerscheinungen, ist es uns sehr wahrscheinlich geworden, dass derselbe den Boden für die Diphtheritisinfection vorbereiten und auch bei der Allgemeinerkrankung eine Rolle spielen kann.

Wir wollen an dieser Stelle zur Erhärtung unserer Ansicht eine Versuchsreihe anführen.

Am 5. Februar 1889 seirte ich ein an Diphtheritis in der Ab-

theilung des Herrn Prof. Dr. Petrini (Galatz) verstorbenes Kind; es wurden auf Blutserum Culturen aus den Pseudomembranen des Pharynx und Larynx, sowie aus dem submucösen Gewebe, ferner aus den inneren Organen angelegt. Aus den ersteren Culturen entwickelten sich die Bacillen in einigen Röhrchen zugleich mit einem Streptococcus, während aus den inneren Organen blos der Streptococcus herangezüchtet werden konnte. Der letztere entwickelt sich am besten in der Tiefe der Nährsubstanz in Form von, nach der Tiefe zu immer grösser werdenden, weisslichen Kugelchen. Auf Gelatine bemerkt man in der Regel nichts an der Oberfläche, während auf Agar-Agar und Blutserum auch hier einige zerstreute, flache, rundliche, durchscheinende, in der Mitte etwas erhabene, miliare, oft kaum wahrnehmbare, immer klein bleibende Colonien aufgehen. Der aus den Schleimhautculturen wachsende Bacillus entwickelt sich gut an der Oberfläche des Blutserums, viel weniger auf Agar-Agar. Die Colonien desselben bedecken mit der Zeit in Form ziemlich erhabener, weissgelblich glänzender, an der Peripherie etwas dünnerer und feiner gezackter, ziemlich trockener Plaques einen grossen Theil der Oberfläche. Sie sind nunmehr leicht zu isoliren. Sie verlieren aber in der Regel bald ihre specifisch-pathogenen Eigenschaften, so dass etwa nach einem Monate mittelst derselben keine Pseudomembranen erzeugt werden können, während in der That das Nährsubstrat bedeutende toxische Wirkung hervorbringt. Bald nachher ist es nicht mehr möglich, den Bacillus weiter zu züchten. 48 Stunden nach der Ueberimpfung der ersten Culturen wurden folgende Thierversuche angestellt:

Am 8. und 9. Februar wurde der Bacillus je 3 Kaninchen in die kaum verletzte Conjunctivalschleimhaut eingeimpft. Nach 24 Stunden ist die Schleimhaut zum grossen Theil mit einem weisslichen, dicken, weichen Exsudate bedeckt, welches leicht abhebbar ist, mit Ausnahme an der zu Anfang verletzten Stelle. Das Lid selbst ist geschwollen, geröthet, warm, und nach weiteren 24 Stunden ist das Thier nicht mehr im Stande, das Auge zu öffnen. Die Impfung des Exsudates in die Conjunctiva eines anderen Kaninchens erzeugt von Neuem ähnliche Pseudomembranen, aber die Abimpfung auf ein drittes oder von einem dritten auf ein vierthes Kaninchen gelingt gewöhnlich nicht mehr.

Der Löffler'sche Bacillus wurde in den Pseudomembranen des Kaninchens noch 48 Stunden nach der Impfung nachgewiesen, während er später nicht mehr gefunden wurde.

Von den sechs, am 8. und 9. Februar geimpften Kaninchen gingen nach 8—15 Tagen vier zu Grunde, ohne ausser hohem Fieber und nervösen Erregungszuständen, anderweitige Erscheinungen gezeigt zu haben. Am 27. Februar Morgens trat bei einem fünften Kaninchen eine charakteristische Parese der hinteren Extremitäten auf; gegen Abend war das Thier nicht mehr im Stande, sich aufrecht zu halten. Die Respiration war beschleunigt und erschwert, die Herzfunctionen unregelmässig und das Thier ging unter fortschreitender Paralyse zu Grunde.

Bei der Section constatirten wir Volumsvergrösserung und Hyperämie der Leber und der Nieren, und unter dem Mikroskopе stellenweise eine Erblassung und schlechte Färbarkeit des Parenchyms, sowie geringe Zellenanhäufung um die Gefässe. Aus den inneren Organen der zu Grunde gegangenen Thiere gelang es uns nicht, den Diphtheriebacillus, den Streptococcus oder einen anderen pathogenen Mikrokokken heranzuzüchten.

Dieselben Versuche wurden in verschiedenen anderen Fällen und mit demselben Resultate wiederholt. Eine ausgesprochene Paralyse fand sich in der Regel nicht, oder nur in den letzten Stunden vor dem Tode der Thiere.

Ich hatte schon früher (*Les Bactéries* 1886) hervorgehoben, dass ein grosser Theil der mit dem Löffler'schen Bacillus in der Conjunetiva geimpften Thiere zu Grunde geht und dass dies besonders bei jungen Kaninchen der Fall ist.

Auch die subcutane Injection einer etwas grösseren Menge von Culturflüssigkeit tödtet gewöhnlich junge Kaninchen. An der Inoculationsstelle entsteht zugleich ein hämorrhagisches Oedem. So gingen 2 Kaninchen, welche am 24. März 10 g einer Bouilloncultur injicirt bekamen, am 19. April zu Grunde.

Bei einem dieser Kaninchen haben wir wieder die Lähmung der hinteren Extremitäten beobachtet, welche sich auf die Rumpf- und Herzmusculatur fortsetzte, so dass nach 3 Stunden der Tod eintrat.

Am 12. Februar wurden 2 Kaninchen subcutan mit 7 tägiger Diphtheriebacillencultur geimpft; nächsten Tages trat in der Um-

gebung der Impfstelle ein hämorrhagisches Exsudat auf, und nach 7 Tagen ging eines der Kaninchen bei Gegenwart dieses Exsudates zu Grunde, während das andere nach 20 Tagen ohne ausgesprochene paralytische Erscheinungen erlag. Mit einer 16-tägigen Cultur desselben Ursprungs konnten keine Pseudomembranen mehr erzielt werden. Das Kaninchen blieb gesund, während ein zweites Kaninchen, auf dieselbe Weise inficirt, ohne diphtheritische Membranen zu zeigen, nach 2 Tagen unter nervösen Erregungsscheinungen zu Grunde ging. Von demselben Material, welches in grossen Kolben in Bouillon während 15 Tage gezüchtet wurde, wurde ein Theil durch ein Pasteur'sches Filter filtrirt, und vom Filtrate 2 Kaninchen, einem $2\frac{1}{2}$ g und einem anderen 4 g, unter die Haut injicirt. Eines der ersten Kaninchen starb nach 6 Tagen, das andere nach 7 Tagen; jenes, welches 4 g erhalten hatte, nach 8 Tagen, ohne Lähmungsscheinungen zu zeigen.

Eine 10tägige Serumcultur wurde 6 Kaninchen in die Conjunctiva eingeimpft. Einem anderen Kaninchen, welches vorher mit einem wenig pathogenen, aus Diphtheriemembranen gewonnenen Streptococcus subcutan inficirt worden war, und einem anderen, welchem vorher eine Streptokokkencultur in die Ohrvene injicirt war, wurde nunmehr eine virulente Diphtherieculatur in die Conjunctiva eingerieben.

Einem dritten Kaninchen wurde der Streptococcus in eine Gelenkhöhle injicirt und hierauf eine Diphtheritiscultur in die unverletzte Conjunctiva eingerieben.

Dieselben Versuche wurden wiederholt, wobei aber zuletzt der Diphtheriebacillus in die verletzte Schleimhaut eingeführt wurde.

Die einfach in die Conjunctiva eingeriebenen Bacillen verursachten keine Membranbildung, während die in die verletzte Schleimhaut eingebrachten ebenso Diphtherie herbeiführten, als ob vorher kein Streptococcus eingeführt worden wäre.

Auch in der Schleimhaut, die zunächst mittelst des Streptococcus und später mit dem Bacillus einfach eingerieben wurde, erschienen keine nennenswerthen Reizerscheinungen, ebenso wenig an der verletzten und mit Streptokokken eingeriebenen Conjunctiva.

Diese letzteren Versuche zeigten, dass keine wesentliche,

nothwendige Beziehung zwischen Streptococcus und Diphtheriebacillus besteht, und dass die Gegenwart von Streptokokken oder eine durch dieselben bedingte geringe Reizung der Conjunctiva des Kaninchens nicht hinreicht, um den Diphtheritisbacillus ohne Schleimhautverletzung zur Wirkung zu bringen.

Zur selben Zeit wurden Tauben unter die Zunge und in den Pectoralmuskel mit einer 10tägigen Diphtheritiscultur geimpft.

Die mit virulenten Bacillen in das Schnabelinnere inficirten Tauben zeigten schon am zweiten Tage gelbe, festhaftende Pseudomembranen; die in die Brustmuskeln inficirten zeigten ein gelatinös-hämorrhagisches Oedem in der Umgebung der Impf-stelle und gingen nach einem oder mehreren Tagen, je nach der Menge der injicirten Substanz zu Grunde.

Aus einer grösseren Anzahl ähnlicher Versuche resultirt, dass die frischen Diphtheritisculturen regelmässig Pseudomembranen auf der Conjunctiva des Kaninchens erzeugen; nach 15—20 Tagen haben dieselben gewöhnlich diese Eigenschaft eingebüsst, gewinnen sie aber oft von Neuem durch Ueberimpfung auf frisches Nährsubstrat. Aeltere Culturen hingegen können durch Uebertragung auf frisches Serum oft nicht mehr virulent gemacht werden und sind oft selbst nicht mehr übertragbar. Eigenthümlicher Weise können auch Culturen, welche keine Pseudomembranen hervorbringen, durch Einbringen in ganz geringer Menge in die verletzte Schleimhaut nach einigen Tagen den Tod der Thiere verursachen. Durch regelmässige Ueberimpfung frischer Culturen gelang es manchmal die Bacillen bis drei Monate lang virulent zu halten, während in anderen Fällen dieselben trotzdem bald die Virulenz einbüßen. Es scheint, dass Meerschweinchen dem Diphtheriebacillus gegenüber die empfänglichsten Thiere sind; auch junge Kaninchen sind derart empfänglich, dass einfaches Bestreichen der verletzten Conjunctivalschleimhaut mit frischer Cultur nicht nur heftige diphtheritische Entzündung der Conjunctival-schleimhaut, sondern oft nach wenigen Tagen auch den Tod der Thiere verursacht.

Subcutanen Injectionen der Bacillen gegenüber sind junge Kaninchen ebenfalls nicht unempfänglich. Die toxische Substanz ist für die verschiedenen untersuchten Thiere nicht gleichmässig giftig. Grössere Mengen derselben tödten Meerschweinchen, Kaninchen, Tauben und manchmal auch weisse Mäuse. Letztere sind auch dem Bacillus gegenüber nicht gänzlich immun, namentlich junge Exemplare gehen nicht selten nach subcutaner Einführung geringer Mengen frischer Cultur zu Grunde. Vögel sind für den Bacillus empfänglich, doch bleibt bei denselben die Reaction öfter und länger local, als bei den früheren Versuchsthieren.

Nach der Injection von etwa 1 g alter Cultur in den Pectoralmuskel entsteht hingegen nebst bedeutenden localen Reizerscheinungen und ausgedehntem gelatinösem hämorrhagischem Oedem eine allgemeine Erkrankung. Die Thiere werden etwa 12 Stunden nach der Injection traurig, lassen die Flügel hängen, die Respiration ist erschwert, Herzschlag frequent und unregelmässig, und die Thiere gehen öfter zu Grunde.

2. Die Gewebsveränderungen bei den an Diphtheritis-infection zu Grunde gegangenen Kaninchen.

Ich konnte mich im Verein mit Hrn. Dctr. Popescu in zahlreichen Fällen überzeugen, dass die inneren Organe der, selbst mit grösseren Mengen von Culturflüssigkeit inficirten Thiere keine Diphtheritisbacillen enthalten, während Organerkrankungen, namentlich parenchymatöse Entartungen, ähnlich den bei der menschlichen Diphtheritis gefundenen, auch bei Thieren constatirt werden können. Dieselben entsprechen mehr der Wirkung gewisser toxischer Substanzen, als jener, welche durch Bakterien-Ansiedelungen entsteht, so dass die Annahme gerechtfertigt erscheint, dass es sich auch in diesen Fällen um die Wirkung einer solchen Substanz handelt.

Es sei uns gestattet, die Organveränderungen, bei auf verschiedene Weise inficirten Kaninchen näher zu betrachten.

Während bei den meisten Infectionskrankheiten die Bakterieninvasion oder die gelösten schädlichen Substanzen in gewissen Organen Entzündung und namentlich Zellanhäufung in der Um-

gebung kleiner Gefäße verursachen, finden wir im Allgemeinen wenig derartige Veränderungen bei den an Diphtheritis oder nach Injection gelöster Producte des Diphtheriebacillus gestorbenen Thieren. Es handelt sich bei denselben zunächst um Veränderungen im Blute selbst, um Fragmentations- und Degenerationserscheinungen von Leukocyten, um Proliferationserscheinungen, namentlich auch Karyokinese im Belage kleiner und kleinster Gefäße, um Hyperämie, um parenchymatöse Veränderungen, und nur in gewissen Fällen um Zellwucherung im Umfange von Gefäßen und um Bildung von Entzündungs- und Erweichungsheeren im Inneren parenchymatöser Organe. Die Ordnung, in welcher wir diese Veränderungen angeführt haben, entspricht dem Grade der Entartung und der Intensität der Infection.

Es sei gestattet, an einigen Beispielen unsere Angaben zu erhärten.

1. Am 6. Februar 1889 wurde ein Kaninchen mit einer frischen Diphtheritiscultur in die verletzte Conjunctiva geimpft. Schon nächsten Tages haben sich charakteristische Pseudomembranen und hohes Fieber entwickelt, welche Erscheinungen unter bedeutender Abmagerung und Schwächung des Thieres, doch ohne deutliche Lähmungserscheinungen in 8 Tagen den Tod des Thieres herbeiführten. Die Section des Thieres ergab bedeutende diphtheritische Entzündung der Conjunctivalschleimhaut, Hyperämie der Meningen, geringere Hyperämie der Lungen, bedeutende Hyperämie und Schwellung der Leber, geringe Milzschwellung, Schwellung und gelbliche Verfärbung der Corticalsubstanz der Nieren mit Injection an der Oberfläche.

Die diphtheritische Conjunctivalschleimhaut lässt an der Oberfläche ein aus rundlichen einförmigen gelblichen Fibrinschollen bestehendes, zu unregelmässigen Zügen verschmolzenes, kaum färbbares Netzwerk erkennen, welches eine dünne Schicht bildet. Im Innern des Netzwerkes findet man hier und da Kernfragmente, doch keinerlei Bakterien. Unter dieser Schicht liegt ein bedeutend dickerer Anteil der Pseudomembran, welcher aus Leukocyten besteht. In den oberflächlichsten Anteilen sind dieselben mit Fibrinschollen gemengt, ihr Protoplasma ist hyalin oder körnig geworden oder überhaupt nicht mehr erkennbar, die Kerne sind zu stark färbbaren rundlichen Körnern zerfallen, und ähnliche Körner, oft einen Hohlraum beherbergend, finden sich auch frei in der albuminösen blassen Zwischensubstanz. In anderen Fällen sind die Kerne der Leukocyten blos in Fragmentation begriffen, aber noch zusammenhängend. Die dicke Zellschicht enthält in der Tiefe unveränderte uni- und multinucleäre Leukocyten und setzt sich in die Schleimhaut fort, ohne dass es gelingt, die Grenze derselben zu erkennen. Allmähhlich wird die Zellinfiltration schütterer, Gefäße mit proliferirter, manchmal hyaliner Wandung, und oft Leukocyten oder Kernfragmente

euthaltend, treten auf; ein Theil der Zellen verdankt hier offenbar einer Proliferation der fixen Elemente seinem Ursprung.

Von besonderem Interesse ist in diesem Falle der histologische Befund der Leber (Fig. 5). Während nehmlich der grösste Theil der Parenchymzellen geschwollen, erblasst und grobkörnig, zum Theil mit kleinen Fettropfen versehen ist, erkennt man an gewissen Stellen auffallende Proliferationsvorgänge. Zunächst enthalten viele Läppchen kleine, rundliche Entzündungsheerde. In denselben sind die Leberzellen mehr oder weniger aus ihrem Zusammenhang losgelöst, mit zum Theil erblasstem, zum Theil proliferirendem Kerne und stark pigmentirtem Protoplasma (C').

Zwischen den Zellen, grössttentheils im Innern der intralobulären Capillaren, finden sich uni- und multinucleäre Leukocyten angehäuft. Der grösste Theil der letzteren hat ganz eigenthümlich veränderte Kerne (e), welche aus einem Haufen hyaliner Kägelchen von etwa $2-4 \mu$ Durchmesser zusammengesetzt erscheinen. Noch sonderbarer erscheinen die in Proliferation begriffenen Endothelzellen dieser Gefässe. Dieselben sind oft ungemein geschwollen (P), indem sie die Leberzellen an Grösse übertreffen; sie sind rundlich oder oval, scharf begrenzt, mit homogenem Protoplasma und sehr vergrössertem Kern oder besser gesagt einer chromatischen Masse, welche aus hyalinen, stark gefärbten, runden oder knospenförmigen Körperchen zusammengesetzt erscheint, die zum Theil, wie abnorme Asterfiguren, radial angeordnet sind. Es scheint, dass in diesen Heerden auch aus Leberzellen ähnliche Gebilde entstehen können. Jedenfalls erkennt man an der Peripherie der Heerde viele Leberzellen, welche kleiner, stärker gefärbt und mit mehreren stark gefärbten Kernen versehen sind.

Andere ähnliche Proliferationsheerde enthalten einige geschwollene und mit schönen karyokinetischen Figuren versehene Zellen (k), welche allem Anscheine nach aus Endothelien hervorgegangen sind und die Capillaren im Verein mit wenigen Leukocyten und gelblicher granulirter Masse ausfüllen, während in den peripherischen Anteilen der Heerde die Capillaren mit Leukocyten gefüllt sind.

Die Nieren weisen weniger manifeste Veränderungen auf. Auch hier sind die Zellen des Labyrinthes zum grössten Theil trübe geschwollen und die Harnkanälchen hier und da mit hyalinen, färbbaren, spiralen, das Epithel unterdrückenden Cylindern oder mit gelblicher, körniger Masse gefüllt; jene der Henle'schen Schleifen kleiner, stärker gefärbt und offenbar proliferirend. In den grösseren Gefässen, sowie im Gebiete mancher Rindengefässer, findet man Anhäufung von Leukocyten, deren Kerne öfters aus hyalinen Kägelchen zusammengesetzt erscheinen. Ausserdem sieht man stellenweise kuglige hyaline Gebilde, welche im Innern einen runden, noch stärker gefärbten Kern erkennen lassen.

2. Am 9. Februar wurde ein Kaninchen mit einer frischen Reincultur des Löffler'schen Bacillus in die Conjunctiva geimpft, welche schon nächsten Tages diphtheritisch entzündet war. Die Diphtheritis bildete sich in der nächsten Woche zurück, und am 20. Februar waren nur noch Spuren

derselben zu erkennen. Allmählich wurde aber das Thier schwächer, zitterte, magerte ab und am 25. Februar kann man deutlich wahrnehmen, dass es sich nur mühsam fortbewegte und namentlich die hinteren Extremitäten nachschleppte. Die Respiration ist beschleunigt und oberflächlich, das Thier frisst nicht. Nächsten Tages besteht eine fast vollständige Paralyse der Extremitäten und am 27. Februar geht das Thier zu Grunde.

Die Conunctiva ist noch geschwollen und injicirt. Im Rückenmark und im Gehirn des verendeten Thieres konnten nebst Hyperämie, allgemeinem Oedem und geringer Erweichung mehrere, unregelmässige, diffuse, röthliche, erweichte Stellen entdeckt werden. Dieselben sind namentlich in den Seitensträngen und Hintersträngen des Lendenmarkes gut erkennbar. Die Brustorgane zeigen keine auffallenden Veränderungen. Das Peritonäum ist auffallend hyperämisch. Die Milz unbedeutend vergrössert, die Leber vergrössert, von gelbbrauner Farbe. Der Dickdarm stark erweitert, die Darmschleimhaut injicirt. Die Nieren etwas vergrössert, braunroth. Die Harnblase sehr bedeutend erweitert. Die Leberzellen blasser, diffuser, ihre Kerne schwach gefärbt. Das interstitielle Gewebe zum Theil in kleinzelliger Wucherung begriffen, namentlich in der Umgebung der Gallenwege. Im Innern grösserer und kleinerer Gefässe finden sich die Leukocyten vermehrt, oft das Lumen des Gefäßes ausfüllend, während auch die Endothelien geschwollen sind und neben den rothen Blutkörperchen Massen homogener, blasser Substanz oder gelblichen gekörnten Pigmentes enthalten. Die Nierengefässen sind erweitert und enthalten mehr Leukocyten, als in der Norm. Die Glomeruli sind zellreicher. Die Zellen des Labyrinthes erscheinen geschwollen und mit blassen Kernen, während jene der Henle'schen Schleifen kleiner und proliferirt erscheinen, indem sie das Lumen oft ausfüllen. Zwischen den Epithelzellen scheinen hier auch zahlreiche uninucleäre Leukocyten vorhanden zu sein. Nach Gram gefärbt, erscheinen im Innern der Endothelzellen, namentlich der proliferirten Glomeruli, stark gefärbte Punkte, welche zum Theil Kernkörperchen entsprechen, zum Theil aber zahlreicher und auch ausserhalb des Kernes gelegen und von einer blassen Zone umgeben sind. In gewissen Gefässen sieht man nach dieser Methode grössere und kleinere zum Theil confluirende byaline Kugeln.

In der Milz constatirt man mässige Hyperplasie des lymphatischen Apparates. Im Innern der venösen Lacunen findet sich freies und in Zellen eingeschlossenes Pigment in grösserer Menge, sowie zahlreiche Kernfragmente. Im reticulären Gewebe finden sich noch hyaline Kugeln von der Grösse eines Blutkörperchens.

3. In anderen Fällen von Diphtherie der Conunctiva sind die Organveränderungen weniger ausgesprochen. So in einem Falle, in welchem der Tod 7 Tage nach der Infection trotz Behandlung der Conunctiva mit Jodoform eingetreten war. Bei der Section fand sich die Conunctiva diphtheritisch entzündet. Organveränderungen waren makroskopisch nicht wahrnehmbar. Unter dem Mikroskop erkennt man aber eine entschiedene Proliferation der Leberzellen: Gruppen derselben sind kleiner und stärker gefärbt

mit einem recht grossen oder 2 kleinen Kernen. Ebenso, erkennt man an den Endothelzellen der erweiterten intralobulären Capillaren Schwellung, bezw. Proliferationserscheinungen. Das Blut enthält hier viel granulirte, gelbliche Substanz und mässige Vermehrung der Leukocyten.

In der Niere sind besonders die Elemente der Medullarsubstanz in einem Zustand der Zellproliferation. Sowohl die Drüsenelemente, als auch die Endothelien erscheinen vermehrt, während die grossen Drüsenzellen des Labyrinthes mässig geschwollen sind, und viele Kanäle, ebenso wie viele Bowman'sche Kapseln, reichlich granulöse albuminöse Masse enthalten.

4. In anderen Fällen erfolgt der Tod mehrere Tage nach Infection mit Reincultur, ohne dass sich an der Conjunctiva deutliche Diphtheritis entwickelt. Man findet hier gewöhnlich starke Injection und oft Schwellung der Conjunctiva, Congestion und Vergrösserung der Leber und mässige parenchymatöse Schwellung der Milz und Nieren.

Die Leberzellen sind pigmentirt, doch im Uebrigen wenig verändert. Besonders auffallend sind hingegen die Veränderungen des Gefäßsystems. In der Umgebung der erweiterten Verzweigungen der Vena portae finden sich hier und da Anhäufungen von Leukocyten. In der Umgebung solcher Heerde constatirt man häufig Gruppen von Leberzellen, welche aus ihrem Zusammenhange gelöst, blass und homogen, gelblich und kernlos erscheinen. Zwischen diesen Elementen erkennt man Anhäufung von multinucleären Leukocyten und Fragmentation der Kerne der geschwollenen Endothelien. Ueberhaupt besteht eine diffuse Wucherung dieser Elemente. Die intralobulären Capillaren sind erweitert, mit Blut, vermehrten Leukocyten und geschwollenen und proliferirten plasmatischen Zellen (Endothelien) erfüllt.

In der Niere findet sich ausgesprochene Schwellung der Drüsen, besonders jener der Rindensubstanz, deren Lumen ebenso, wie der Kapselraum, mit albuminöser granulirter gelblicher Masse erfüllt ist. Auch hier findet sich eine unverkennbare Schwellung und vielleicht der Beginn von Proliferation der Endothelien, namentlich der Glomeruli, sowie Gruppen von Leukocyten in grösseren Gefässen.

5. In manchen Fällen entwickeln sich die Pseudomembranen langsamer und bleiben lange bestehen, indem zugleich heftige Entzündung der angrenzenden Weichtheile auftritt. In einem solchen Falle konnte die Waschung mit schwacher Lösung von hypermangansaurem Kali die Entwicklung des Prozesses nicht hindern und das Kaninchen ging nach 15 Tagen unter Fiebererscheinungen und Abmagerung, doch ohne Lähmungen zu Grunde. Die Conjunctiva war noch stark geschwollen und diphtheritisch, das obere Lid und die Ohrwinkel stark hyperämisch und phlegmonös infiltrirt mit starrem, gelblichem, fibrinösem Exsudat. Die serösen Hämpe, namentlich das Peritoneum, sind hyperämisch, doch ohne Spuren einer exsudativen Entzündung. Die Lungen sind mässig hyperämisch, die Leber vergrössert, fast schwarz-roth, zerreisslich, sehr hyperämisch. Auch die Milz und die Nieren geschwollen und hyperämisch.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber lässt eigenthümliche und

sehr ausgesprochene Veränderungen des Gefäßsystems erkennen. Namentlich die Endothelien der intralobulären Capillaren sind in energetischer Proliferation begriffen. Dieselben sind an vielen Stellen derart geschwollen, dass sie mit Leberzellen verwechselt werden können. Dieselben haben sich grösstenteils von der Wand losgelöst und liegen zum Theil frei im Lumen, welches sie manchmal gänzlich ausfüllen. In anderen Fällen finden sich neben denselben Massen von Leukocyten, welche ebenfalls eigenthümliche Veränderungen des Kernes erlitten haben. Diese Kernveränderungen scheinen wenigstens zum grossen Theil progressiver Natur zu sein. In manchen der vergrösserten Endothelien kann man unschwer die charakteristische Sternform der chromatischen Substanz erkennen, während in anderen viele Sterne aus fast runden oder knospenförmigen Antheilen zusammengesetzt erscheinen. In anderen Zellen ist es schwieriger, sich über die Bedeutung der massigen chromatischen Substanz, welche den grössten Theil der Zelle einnimmt, auszusprechen. Es handelt sich hier um rundliche oder knospenförmige chromatische Gebilde, welche aber unregelmässig und unter einander verschmolzen erscheinen.

Die chromatischen Körperchen von etwa $2-3\text{ }\mu$ Durchmesser haben ein hyalines Aussehen, sind aber in der Regel dunkler gefärbt, als die chromatischen Kernfiguren. Auch gelingt es nicht, deutlich Polkörper und achromatische Figuren zu constatiren. Die kleinen Zellen, grösstenteils multinucleäre Leukocyten, erscheinen wohl oft in ihrer charakteristischen Form, gewöhnlich sind sie aber homogener, mittelst Safranin gleichmässiger färbbar.

In den Nierengefässen finden sich neben den rothen Blutkörperchen zahlreiche gefärbte homogene Kugelchen von $0,2-0,3\text{ }\mu$. Die Labyrinthzellen sind geschwollen, zum Theil pigmentirt, häufig das Lumen der Kanälchen ausfüllend, während an anderen Stellen hyaline, mit Querstreifen versehene, das Epithel comprimirende Cylinder den Kanal einnehmen.

6. Ein mit virulenten Diphtheriebacillen geimpftes Kaninchen, welches hierauf mit Jodol behandelt wurde, starb 5 Tage nach der Infektion mit ausgebreiteter diphtheritischer Entzündung der inficirten Conjunctiva. Die Leber ist vergrössert und hyperämisch, während die übrigen Organe nichts Abnormes erkennen lassen. In der That sind die Lebergefässe erweitert und mit Blut gefüllt; sowohl die Wandung der Blutgefässe, als auch die Leberzellen sind schwer färbbar. Die Niere hingegen zeigt geringe trübe Schwellung und Desquamation der Drüsenzellen des Labyrinthes, die Epithelien der Henle'schen Schleifen scheinen mässig proliferirt zu sein, während andere einen blassen Kern und granulirtes Protoplasma erkennen lassen.

7. In einem anderen Falle starb ein mit virulentem Material inficirtes und hierauf mit 1:3 Alkohol behandeltes Kaninchen 12 Tage nach der Infektion und zeigte in der Umgebung der Impfstelle den Beginn von Pseudomembranbildung, die Milz geschwollen, in geringerem Grade auch die Nieren und die Leber, welche letztere eine auffallend gelblichbraune Farbe zeigt. Die Leberzellen sind in augenfälliger Proliferation begriffen, mit sehr ungleich grossen, stark gefärbten Kernen; neben grossen Zellen mit einem grossen Kerne findet man zahlreiche andere mit zwei kleinen, stark

gefärbten Kernen. Die rothen Blutkörperchen erscheinen normal, während die multinucleären Leukocyten mässig vermehrt sind. Die Kerne dieser Zellen erscheinen aus ziemlich gleich grossen hyalinen Kugelchen von etwa 2μ Durchmesser zusammengesetzt. Diese Kugelchen bilden entweder unregelmässige, oder zum Theil radiär angeordnete Massen, außerdem finden sich im Blute kleiner Gefässe neben den erhaltenen rothen Blutkörperchen granulirte gelbliche Massen, freie hyaline Körperchen von verschiedener Grösse, manche derselben mit Vacuolen versehen. In den Nieren (Fig. 6) erkennt man eine Schwellung der Drüsenzellen des Labyrinth, deren Kerne nur schwer gefärbt werden können. Die Auskleidung der Henle'schen Schleifen und der Sammelkanäle besteht aus proliferirenden, kleineren, gut gefärbten und mit runden, stark gefärbten Kernen versehenen Zellen, welche zum Theil, aus ihrem Zusammenhang gelöst, das Innere der Kanälchen ausfüllen. Zwischen diesen Zellen befinden sich andere kleinere, welche uninnucleären Leukocyten entsprechen, an anderen Stellen erkennt man deutlich karyokinetische Vorgänge am Drüseneipithel in grosser Menge und Ausdehnung (c). Das Lumen der Kanälchen ist oft von einer granulirten und vacuolären ungefärbten Masse ausgefüllt; auch das interstitielle Gewebe ist in Proliferation begriffen, und finden sich hier häufig neben geschwollenen fixen Zellen Endothelzellen mit karyokinetischen Figuren (i). Ebenso finden sich Karyomitosen in den Glomeruli (M), und zwar wahrscheinlich den Endothelzellen entsprechend, während im Lumen der Schlingen zahlreiche Leukocyten angehäuft sind und namentlich Zellen, welche mit, aus hyalinen Körnchen zusammengesetzten Kernen versehen sind (F). Die Kerne der Leukocyten sind hier in sehr deutlicher indirekter Fragmentirung (i F), gewöhnlich in Sternform, begriffen, doch erscheint es nicht wahrscheinlich, dass diese Fragmentirung zur Bildung der oben erwähnten Zellen mit hyalinen Kugelchen führt, nachdem die Grösse und die Reaction der hyalinen Kugelchen nicht jener der Kernfragmente entspricht und keinerlei Uebergänge zwischen diesen beiden Formen bestehen.

8. Einem Kaninchen wurde der Conjunctivalsack mit 2procentiger Carbonsäurelösung bespült und nach einer halben Stunde der Diphtheriebacillus geimpft. Schon nächsten Tages trat Oedem und Membranbildung auf und nach 3 Tagen ging das Thier unter Fiebererscheinungen zu Grunde. Die Conjunctiva war mit dicken Pseudomembranen bedeckt, die Leber und die Milz geschwollen und hyperämisch, die Nieren vergrössert und die Rindensubstanz blass und zerreisslich. Die rechte Pleura ist mit weisslichen, dicken, lamellösen und zerreisslichen Pseudomembranen bedeckt, der untere Lungenlappen hyperämisch und hepatisirt. In den Lebergefassen erkennt man neben den rothen Blutkörperchen grosse Mengen von, in unregelmässigen Haufen angeordneten, runden, gleichmässig runden, etwa 3μ im Durchmesser haltenden glänzenden Körperchen und eine Vermehrung der uni- und multinucleären Leukocyten.

An mehreren Stellen der peripherischen Abschnitte der Leberläppchen sind die Capillaren mit Blut gefüllt, während die Endothelien geschwollen

sind und in der Scheide derselben mässige Rundzellenanhäufung besteht. Die erwähnten glänzenden Körperchen, welche durch Fuchsin intensiv roth gefärbt werden, erfüllen stellenweise das Lumen der erweiterten intralobularen Capillaren und werden auch in grosser Menge, dichte Gruppen bildend, in grösseren Gefässen angetroffen. Die Leberzellen sind sehr unregelmässig gelagert, zum grossen Theil sehr vergrössert, mit sehr grossem oder doppeltem Kern. Auch die kleinen Nierengefässer sind erweitert und zum grossen Theil mit diesen Körperchen erfüllt. Die Glomeruli sind vergrössert und zellenreicher und in den Bowman'schen Kapseln finden sich ungefärbte granulirte Massen. Auch die gewundenen Kanälchen, deren Zellen stellenweise trüb geschwollen sind, enthalten körnige Substanzen. In der Milz erkennt man eine Vermehrung der folliculären Substanz, zugleich mit einer Verdichtung derselben. Ueberhaupt ist die Milz zellreicher und enthält viele grosse, ein- und mehrkernige Elemente.

9. Einem Kaninchen wurde das aus den Organen eines an Diphtherie zu Grunde gegangenen Kaninchens gewonnene Filtrat subcutan injicirt. Nach 5 Tagen starb das Tbier, nachdem in der Umgebung ein fibrinöser, resisterenter, weisslicher Knoten aufgetreten war. Die Leber, die Milz und die Nieren sind vergrössert und hyperämisch. Die Parenchymzellen der Leber und der Nieren sind zum grossen Theil blass, gleichmässig gefärbt, mit kaum wahrnehmbaren Kernen. Die Bindegewebskerne sind etwas geschwollen und etwas besser färbar, die Milzfollikel vergrössert.

10. Einem Kaninchen wurden 75 cg eines zur Syrupconsistenz eingedickten Filtrats einer älteren Diphtheriecultur in die Ohrvene injicirt. Schon nächsten Tags sind deutliche paralytische Erscheinungen der Extremität zu erkennen; die Respiration ist schwer und beschleunigt. Das Kaninchen ging gegen Abend zu Grunde. Bei der Section fanden sich Ecchymosen am Peritonäum: die Milz, die Leber und die Nieren sind vergrössert und namentlich die Leber ist braun und morsch. Im Blute finden sich neben den rothen Blutkörperchen feine pigmentirte Körnchen.

In den grösseren Gefässen der Organe sind die Leukocyten vermehrt, doch findet sich keine wahrnehmbare Proliferation der Elemente der Wand der Gefässe. Die Leberzellen sind kaum als solche zu erkennen: an ihrer Stelle zeigen sich kaum gefärbte, pigmentirte Massen und die schwach gefärbten Contouren zahlreicher Kerne. Hier und da sind die intralobulären Gefässer erweitert und mit Blut oder gefärbten Granulationen gefüllt. Auch die kleineren Nierengefässer und die Glomeruli sind oft hyperämisch, die Parenchymzellen geschwollen, granulirt und die Kerne kaum wahrnehmbar.

Im Innern der Gefässer und im Kapselraum finden sich ungefärbte granulirte Massen.

11. Einem Kaninchen wurde $\frac{1}{2}$ g eines ähnlichen Filtrates in die Ohrvene injicirt. Dasselbe starb innerhalb 24 Stunden unter weniger ausgesprochenen paralytischen Symptomen.

Die Milz und die Nieren sind vergrössert und zerriesslich, die Leber vergrössert, gelblich gefärbt und morsch, die Lungen an der Basis hyperämisch.

In den grösseren Gefässen der Organe sind die Leukocyten bedeutend vermehrt, die rothen Blutkörperchen zum Theil zerfallen oder durch gelbliche, granulirte Massen ersetzt. Das interstitielle Gewebe namentlich der Leber ist wenig verändert, während das Parenchym im höchsten Grade alterirt ist. Blos an der Peripherie der Läppchen erkennt man noch Reste des Leberzellennetzes, während der centrale Anteil desselben hochgradig verändert ist. Die Leberzellen sind aus ihrem Zusammenhang losgelöst, geschwollen, rundlich, gelblich glänzend oder granulirt, ohne nachweisbaren Kern, während die erweiterten intralobulären Capillaren von Leukocyten erfüllt sind, deren Protoplasma im Zerfall begriffen ist. Diese Zell- und Kernmassen bilden den grössten Anteil des zerstörten Lebergewebes. Ebenso augenfällig ist die Zerstörung des Nierenparenchyms, während die Glomeruli und das interstitielle Gewebe wohl blasser gefärbt, doch im Uebrigen wenig verändert sind. Die Kanälchen des Labyrinths sind sehr bedeutend erweitert und von einer gänzlich einförmigen, ungefärbten, granulirten Masse ausgefüllt, in welcher selbst mittelst der besten kernfärbenden Substanzen keine Kerne erkannt werden können. Im Kapselraume finden sich ungefärbte Granulationen und auch die Zellen der Sammelröhren sind geschwollen und granulirt.

Auch das einfache Filtrat älterer Culturen entfaltet toxische Wirkung, welche aber oft erst längere Zeit nach der Inoculation zum Tode führt. So starb ein Kaninchen, welches mit 5 g eines Filtrates (durch das Pasteur-Chamberland'sche Filter) aus einer 24 Tage alten Bacillencultur inficirt war, nach 24 Tagen ohne Fieber, aber mit ausgesprochenen Lähmungen, welche an den hinteren Extremitäten begannen und 2 Tage lang beobachtet werden konnten. Bei der Section konnten keinerlei acute Veränderungen, wohl aber gelbliche Verfärbung und bedeutende Vergrösserung der Leber, Milztumor und Nierencongestion constatirt werden.

Die Nieren zeigen träge Schwellung bis zum Verschluss der gewundenen Harnkanälchen, sowie Fragmentirung des Protoplasma, welches glänzender gelblich erscheint, während die Kerne kaum sichtbar und schwach färbar sind. Ausserdem findet man granulirte, albuminöse Massen im Innern der Kanälchen.

Die Lebergefässe sind bedeutend erweitert und enthalten viel, zum Theil hyalines Fibrin und rothe Blutkörperchen. Die intralobulären Endothelien sind bedeutend geschwollen und oft finden sich in denselben multinucleäre Leukocyten angehäuft. An manchen Stellen finden sich im Innern von Leberläppchen sehr erweiterte Capillargefässer, während die Leberzellen hier isolirt, comprimirt, gelblich verfärbt, glänzend und oft kernlos erscheinen.

An anderen Stellen sind zahlreiche Heerde im Innern der Läppchen zu erkennen, welche aus der Füllung der Capillaren mit Leukocyten und geschwollenen Endothelzelleu hervorgehen. Im Uebrigen sind die Leberzellen fragmentirt, viel gelbliche, glänzende, unregelmässige Schollen enthaltend, während die Kerne kaum erkennbar sind. Im interstitiellen Gewebe findet sich viel Granulationsgewebe um Gefässer und Gallengänge.

Diesen Besunden bei Kaninchen kann ich mehrere Fälle von menschlicher Diphtheritis beifügen, bei welchen ähnliche Veränderungen gefunden wurden, wie bei Thieren, die mit Diphtheritisbacillen inficirt waren. Die eingehenden Untersuchungen Löffler's und Oertel's über dieselben, sowie über das Verhältniss der Bacillen zu Kokken und namentlich zum Streptococcus, lassen es überflüssig erscheinen, dieselben nochmals zu beschreiben; doch ist es wohl gerechtfertigt, einige Worte über die Wege der verschiedenen Bakterien in der diphtheritischen Schleimhaut zu bemerken. An der Oberfläche und in der Tiefe der diphtheritischen Membran finden sich manchmal keinerlei mikroskopisch nachweisbare Organismen, während in anderen Fällen die Bacillen, Kokken oder mehrere Bakterienarten dicke Krusten an der Oberfläche bilden und zum Theil in die Tiefe dringen. In diesen Fällen (Fig. 1) ist die Pseudomembran sehr blass, mit fragmentirten Zellenkernen versehen. Die Kokken, sowohl Staphylokokken als Streptokokken, dringen oft auf dem Wege der Gefässe (v) in die Tiefe des Gewebes, während die Diphtheritisbacillen in der Umgebung der Kerne in unregelmässigen Spalten undeutlich begrenzte Haufen bilden (e). Auch die Streptokokken finden sich oft, lose Knäuel bildend, diffus im Gewebe zerstreut.

An der unteren Grenze der Pseudomembranen haben sich oft Massen von Staphylokokken angehäuft, welche die untere Grenze der Bakterieninvasion bezeichnen. Unterhalb dieses Walles findet sich noch eine Zone erblasssten Gewebes, und hierauf folgt in der Regel dichte kleinzellige Infiltration. Wieder in anderen Fällen, in welchen verhältnissmässig wenig und dünne Pseudomembranen neben bedeutender Rachen- und Mandelschwellung bestehen, konnte deutlich die Schwellung und Zerstörung der Follicularsubstanz, sowie die Fragmentirung der Kerne, wie dieselbe in Oertel's Atlas abgebildet ist, deutlich erkannt werden. Neben diesen Fragmenten, welche oft den von Pfeiffer abgebildeten „Coccidien“ in verschiedenen Entwicklungsstadien ähneln, finden sich grössere kuglige, durch Anilinfarbstoffe kaum färbbare, vacuolenhaltige Gebilde, deren Ursprung nicht deutlich nachweisbar ist, sowie hyaline Kugeln und sichelförmige Gebilde von sehr verschiedener Grösse (Fig. 2 g).

In manchen derartigen Fällen treten mit grosser Deutlichkeit karyokinetische Figuren, sowohl an den Epithelzellen der Mandeln (k), namentlich der Krypten, als auch der Endothelzellen oberflächlicher erweiterter Gefässse (p), hervor. Alle beim Menschen constatirbare Formen, Aster, Diaster, Polkörper und die achromatischen Spindeln sind ganz deutlich zu erkennen. Selbst in den in Zerstörung begriffenen Follikeln findet man nicht nur Formen indirechter Fragmentirung, sondern hie und da indirekte Kerntheilungsfiguren wohl nicht so deutlich, als an den vorerwähnten Geweben, doch gut erkennbar. Es scheint, dass auch in einigen Abbildungen Oertel's Aehnliches zu sehen war, doch zögert dieser Autor, neben Zellfragmentirung und Zerfall, der währen Karyokinese grössere Bedeutung anzuerkennen. Offenbar kommt in den Fällen von menschlicher Diphtheritis, sowie in den tödtlichen Fällen experimenteller Diphtheritis, den von Oertel beschriebenen Formen der Zell- und Kernfragmentirung eine bedeutende Rolle zu, während andere Vorgänge, welche andere acute Infectionskrankheiten charakterisiren, sowie parenchymatöse Entartungen nichts Charakteristisches aufzuweisen scheinen, auch interstitielle Zellwucherung selbst weniger ausgesprochen ist, als bei den meisten anderen bakteriellen Erkrankungen. Hingegen konnte ich bei menschlicher und thierischer Diphtheritis eine ausgesprochene Neigung zu Follicularschwellung und Zerfall erkennen.

Es erscheint mir verfrüh, der Anwesenheit anderer nekrotischer Prozesse oder der Anwesenheit eigenthümlicher kugliger oder blasiger hyaliner oder nicht färbbarer Gebilde in den veränderten Heerden grössere Bedeutung beizulegen; wohl aber konnte ich auch in den Organen der Menschen, sowie in jenen der an Diphtherie gestorbenen Thiere ganz augenfällige Veränderungen des Blutes und der Blutgefässe nachweisen. Besonders verdient in dieser Beziehung die abnorme Hyalin- und Fibrinbildung, die Anhäufung hyaliner Mikrocyten, die Vermehrung von Leukocyten, oft mit fragmentirtem Kern, sowie die bedeutende Schwellung und oft bedeutende Hyperplasie der chromatischen Substanz der Endothelien hervorgehoben zu werden.

Durch die Vergleichung der von Oertel und kurz von mir beschriebenen Gerinnungsprozesse und Zerfallsformen der Zellen mit jenen, welche ich bei experimen-

teller Diphtherie der Kaninchen beobachten konnte, gelangt man zu der Ueberzeugung, dass sowohl die menschliche als die experimentelle Diphtherie zu ganz ähnlichen intimen Gewebsveränderungen Anlass geben, so dass hierdurch der auf seine histologischen Studien basirte Einwand Oertel's, dass die experimentelle Diphtherie mit der menschlichen Diphtherie nicht gleichwertig sei, an Bedeutung verliert.

Sowohl die von Oertel beschriebenen Veränderungen, als auch jene, welche ich noch ausserdem constatiren konnte, finden sich in beiden Formen und stützen durch ihre von Oertel erkannte Eigenart die Lehre von der Specificität des Löffler'schen Bacillus.

Viel weniger sicher konnte der histologische Beweis erbracht werden, dass die toxischen Producte des Bacillus denselben Prozess in den Geweben hervorrufen, wie der Bacillus selbst.

Sowohl Filtrate, als auch Extracte tödteten oft Thiere etwa in derselben Zeit, wie der Bacillus.

Wenn wir aber die Gewebsveränderungen bei jenen Thieren untersuchen, können wir kaum irgend welche Anhaltspunkte für die Identificirung der Krankheitsprozesse finden. Wir sehen im Gegentheil, dass es sich hier wesentlich nur um hochgradige parenchymatöse Veränderungen mit Kernschwund handelt, während die eigenthümlichen Veränderungen der chromatischen Substanz von Endothelien und Leukocyten gewöhnlich nicht beobachtet werden. Selbst wenn die Endothelien geschwollen und die Leukocyten vermehrt erscheinen, finden sich deren Kerne verblasst und ohne jene eigenthümlichen Veränderungen, welche bei den an Diphtheritis zu Grunde gegangenen Menschen und Thieren auffallen.

Diese wesentlichen Unterschiede weisen offenbar auf tiefgreifende Verschiedenheiten in der Wirkung des lebenden Bacillus und der löslichen Producte desselben hin.

Es fragt sich nun ferner, ob die von Oertel für die mensch-

liche und von mir für die experimentelle Diphtherie nachgewiesenen, sehr ähnlichen Zellveränderungen überhaupt für den diphtheritischen Prozess charakteristisch sind oder ob sich derartige Veränderungen auch bei anderen Erkrankungen finden. Dieselben sind in ihrer Gesamtheit bei anderen Erkrankungen offenbar selten. Dennoch konnte ich manchmal bei Thieren und in einem Falle von Scharlachnephritis, welcher in meiner Abhandlung über „Septische Prozesse des Kindesalters“ (Veit u. Comp., Leipzig 1889) mitgetheilt ist und seither nachuntersucht wurde, ganz ähnliche Veränderungen nachweisen. Es finden sich hier in den Nieren (Fig. 7) neben Vermehrung der Leukocyten in den Gefässen, neben deren hyaliner Degeneration und der eigenthümlichen Fragmentirung der Kerne, namentlich in Leukozyten, welche im Inneren von Harnkanälchen lagen (Fig. 8), Veränderungen des Fibrins (kleinschollige Massen), Hyalin in den Schlingen der Glomeruli und endlich Mitosen an manchen Zellen des Labyrinthes (Fig. 8 k).

Andererseits scheinen einige der bei menschlicher Diphtheritis gefundenen Gewebsveränderungen nicht der speciellen Wirkung des diphtheritischen Virus zur Last zu fallen. Wir dürfen eben nicht ausser Acht lassen, dass bei der menschlichen Diphtherie nicht nur in den Pseudomembranen, sondern, wie ich dies schon längst nachgewiesen habe, in den afficirten inneren Organen noch andere Bakterien, so namentlich Pasteur's Lancettbacterium und ein Streptococcus vorkommen können, welche wesentlich andere Gewebsveränderungen einleiten, als der Diphtheriebacillus, z. B. Diapedese von Leukocyten und einfache Nekrobiose der Gewebe. In den von mir untersuchten Fällen menschlicher Diphtherie spielten thatsächlich derartige Prozesse oft eine grosse Rolle, während bei der experimentellen, rein bacillären Diphtheritis dieselben gewöhnlich vermisst wurden.

3. Versuche über Schutzimpfung gegen Diphtherie.

Schon vor längerer Zeit hatte ich¹⁾ Versuche über die Möglichkeit einer Schutzimpfung gegen Diphtherie angestellt. Die-

¹⁾ Babes, Bakteriologia. 1886.

selben haben bisher zu wenig praktisch verwerthbaren Resultaten geführt.

Es wurden zunächst 4 Kaninchen mit diphtheritischen Pseudomembranen inficirt. Drei derselben gingen nach 3 bis 4 Tagen mit ausgesprochener Diphtherie der Conjunctiva zu Grunde. Das vierte Kaninchen überlebte die Infection. Als derselbe Versuch wiederholt wurde, konnten 4 Kaninchen gewonnen werden, welche die Infection überstanden hatten. Dieselben wurden zu gleicher Zeit mit 4 anderen Kaninchen inficirt, und während von den Controlthieren 3 zu Grunde gingen, starb blos eines der schon früher inficirt gewesenen Thiere. Bei letzteren entwickelten sich viel unbedeutendere Pseudomembranen, als bei den nicht inficirten Thieren. Als nun die überlebenden Thiere wieder, zugleich mit anderen 4, inficirt wurden, erhielten wir ähnliche Resultate.

In weiteren ähnlichen Versuchen war das Resultat weniger klar. Es konnte namentlich constatirt werden, dass in manchen Fällen die diphtheritischen Membranen bedeutend mehr virulent sind, als in anderen, so zum Beispiel in einem Falle, wo alle Kaninchen, sowohl die schon früher geimpften, als auch die Controlthiere, zu Grunde gingen.

Ueberhaupt ist die Impfung mit Pseudomembranen viel mehr virulent, als jene mit reinen Culturen, was wohl zum Theil mit einer Association des Diphtheriebacillus mit anderen Bakterien, namentlich mit dem manchmal virulenten Streptococcus oder dem Lancettbacterium zusammenhängt.

Dennoch konnten nur in seltenen Fällen Bakterien in den inneren Organen der Kaninchen nachgewiesen werden.

Versuche mit Reinculturen des Bacillus führten zu ähnlichen Resultaten. Die Pseudomembranen sind bei Thieren, welche schon früher inficirt waren, weniger ausgesprochen; diese Abschwächung bezieht sich aber gewöhnlich nur auf das inficirte Auge, nicht auf das früher intact gebliebene.

Eine vorherige Streptococcus-Infection ändert nichts an dem Verlaufe der Krankheit.

Aus dem Vorhergehenden, sowie aus den Versuchen von Roux und Yersin kann man nun mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die praktische Undurchführbarkeit

einer Schutzimpfung gegen Diphtherie schliessen, so dass wir wohl auf eine rationelle Prophylaxis und Therapie der Krankheit angewiesen sind.

4. Versuche, die Prophylaxis der Diphtherie betreffend.

Wir haben eine Serie von Untersuchungen unternommen, um chemische Substanzen zu finden, welche im Stande wären, die Invasionen der Bacillen hintanzuhalten. Zunächst konnten wir constatiren, dass es nicht gelingt, mehrere Stunden nach Einbringung des Bacillus in Schleimhautverletzungen des Kaninchens die Bildung von Pseudomembranen zu verhüten. Bei Kaninchen entsteht namentlich durch die Anwendung stärkerer Antiseptica eine Reizung, welche die Bildung von Pseudomembranen beschleunigt oder selbst hervorruft. So blieb uns noch der Versuch übrig, der Infection vorzubeugen. Zunächst waren wir bestrebt, uns über die Wirksamkeit verschiedener Antiseptica dem Bacillus gegenüber auf eine Weise zu orientiren, welche den praktischen Anforderungen beiläufig entsprechen möchte.

Wir haben vorausgesetzt, dass indem wir die Oberfläche des schräg erstarrten Blutserums mit antiseptischen Mitteln behandeln und hierauf die Diphtheriebacillen oberflächlich einbringen, beiläufig die Bedingungen gegeben seien, unter welchen sich die mit antiseptischen Mitteln prophylaktisch behandelte Schleimhaut befindet.

Controluntersuchungen an Thieren sollten zeigen, ob das angewandte Antisepticum der Schleimhaut gegenüber sich ähnlich verhält und ob dasselbe keine störenden Reizerscheinungen hervorruft.

Es wurden namentlich wässrige Lösungen angewendet, welche einige Minuten lang auf der Oberfläche des Serum gelassen wurden. Darauf wurde die Flüssigkeit zum grössten Theil abgegossen und hierauf der Diphtheriebacillus oberflächlich eingepfpt.

Nach 48 Stunden konnte constatirt werden, dass eine 5prozentige und eine 3prozentige Lösung von Milchsäure, eine 10prozentige Lösung von Citronensäure, sowie eine solche von 1 : 1000 und 1 : 2000 Sublimatlösung den Bacillus nicht zur Entwicklung kommen lassen, während eine Sublimatlösung 1 : 4000 die Ent-

wickelung des Bacillus nicht unterdrückt. Eine 5 : 100 Lösung Essigsäure hatte denselben Effect, wie die angewendete Citronensäurelösung, während eine 2 : 100 Lösung die Entwicklung des Bacillus nur in der Condensationsflüssigkeit behindert.

Die Belegung der Oberfläche des Serum mit einer Schicht von Zuckerstaub behindert die Entwicklung des Bacillus nicht im Geringsten. Auch auf Serum, welches mit 2-, 4- und 8prozentiger Chlorkaliumlösung gewaschen ist, entwickelt sich der Bacillus gut, selbst in der Condensationsflüssigkeit. Merkwürdigerweise hatte die Waschung mit Carbolsäure nicht die erwartete Wirkung: eine 2prozentige und eine 4prozentige Lösung derselben behinderte nur ganz wenig die Entwicklung des Bacillus.

2- und 4prozentige Chloralhydratlösung hindert die Bacillenentwicklung nur in der Condensationsflüssigkeit, während an der Oberfläche Entwicklung stattfindet. Weinstinsäure hatte keinen Einfluss auf die Entwicklung des Bacillus und auch eine concentrirte Lösung von Salol oder Antipyrin behindern nur wenig diese Entwicklung.

Hypermangansaures Kali in einer Lösung von 2 : 1000 lässt die Bacillen absolut nicht zur Entwicklung kommen, und auch eine Lösung von 1 : 1000 behindert dieselbe auffallend.

In einer anderen Serie von Versuchen wurde die Oberfläche des Serum $\frac{1}{2}$ Stunde nach erfolgter Beschickung mit Diphtheriebacillen mit verschiedenen antiseptischen Substanzen gewaschen; dieselben blieben 5 Minuten in Contact mit der Serumoberfläche. Es wurde gefunden, dass eine Chininlösung von 4 : 100 und 2 : 100, Citronensäure 10 : 100, Sublimat 1 : 1000 und 1 : 2000, Alkohol 1 : 3, hypermangansaures Kali 2 : 1000, Milchsäure 10 : 100, Borsäure 10 : 100 die Auskeimung der Bacillen absolut verhindern. Diese Versuche wurden öfters mit gleichem Erfolge wiederholt. Die an Thieren angestellten Parallelversuche führten zu folgendem Resultate:

Am 2. März wurde einem Kaninchen in die Conunctiva und einem anderen unter die Haut eine mit concentrirter Zuckerslösung bereitete Cultur eingebracht. Am 6. März ging das in die Conunctiva inficirte Kaninchen mit sehr ausgesprochenen dicken Pseudomembranen an der entzündeten Conunctivalschleimhaut zu Grunde.

Das unter die Haut injicirte Kaninchen starb schon am 3. März. Am 4. März wurden einer Serie von Kaninchen Diphtheriebacillen, welche sich auf dem mit verschiedenen antiseptischen Substanzen behandelten Blutserum entwickelt hatten, injicirt. Bei denselben entwickelten sich die charakteristischen Pseudomembranen.

Zwei Kaninchen, welche mit Bacillen inficirt waren, die auf jodol- und hypermangansaurem kalihaltigem Nährboden gezüchtet waren, gingen wenige Stunden nach der Infection zu Grunde.

Am 5. März wurde die Conjunctiva dreier Kaninchen auf folgende Weise mit antiseptischen Lösungen behandelt: Die Conjunctiva wurde während einer Minute mit einem schwachen Strahl von 5prozentiger Citronensäure, 2prozentiger Carbolsäure und 5prozentiger Milchsäure bespült: nach $\frac{1}{2}$ Stunde wurde jedem derselben eine frische Diphtheritiscultur in die verletzte Schleimhaut eingebbracht.

Einem Controlthiere wurde die Cultur ohne vorherige Bespülung eingeimpft, während 3 andere Kaninchen mit einer der erwähnten Substanzen behandelt wurden, ohne hierauf mit Diphtheriebacillen geimpft zu werden. Denselben und den nächsten Tag wurde die Bespülung Morgens und Abends mit den angegebenen antiseptischen Substanzen wiederholt. Das mit Diphtheriebacillus inficirte Controlthier ging nach 2 Tagen mit bedeutender Schwellung und Injection der inficirten Conjunctiva, doch ohne deutliche Pseudomembranen zu Grunde. Die mit einfach antiseptischen Substanzen behandelten Thiere zeigten bedeutende Reizungserscheinungen, ja selbst geringe pseudomembranöse Auflagerungen.

Die so behandelten und zugleich mit Diphtheriebacillen inficirten Thiere boten ähnliche Erscheinungen, und eines derselben, welches mit Citronensäure behandelt war, ging 3 Tage nach der Impfung zu Grunde.

Es scheint demnach, dass die erwähnten Substanzen, welche auf die Conjunctiva des Kaninchens einen sehr bedeutenden Reiz ausüben, dennoch im Stande sind, die giftige Wirkung der Diphtheriebacillen abzuschwächen.

Es wurde nunmehr der Bacillus einer Serie von Kaninchen in die Conjunctiva eingeimpft und nach 2 Stunden, sowie im

Verläufe des nächsten Tages 2 mal täglich, die Schleimhaut mit folgenden antiseptischen Substanzen behandelt: Jodoform, Salicylsäure, Citronensäure und Borsäure in Pulverform.

Unter diesen Substanzen wirkte die Salicylsäure sehr reizend und verursachte auch bei dem Controlthiere Entzündung und Pseudomembranen. Weniger reizend sind Citronensäure und Borsäure, während das Jodoform Entzündung und manchmal geringe und vorübergehende Pseudomembranbildung hervorruft.

Es konnte in Folge dessen die Wirkung dieser Substanzen auf den Diphtheriebacillus nicht controlirt werden. Unter den gelösten Substanzen sind es gerade die Säuren, namentlich 5prozentige Essigsäure, 10:100 Citronensäure, 2:100 Carbolsäure, welche ausgebreitete Entzündung und Pseudomembranbildung verursachen können.

Von den übrigen angewendeten Solutionen wurden 1:1000 hypermangansaures Kali, 1:4000 Sublimat, 1:5 Alkohol, 2:100 Chloralhydrat, 5:100 Borsäure gut vertragen und entwickelte sich auf den mit diesen Substanzen behandelten Schleimhäuten der kurz vorher oder nachher inficierten Thiere keinerlei oder eine nur unbedeutende entzündliche Reaction oder Pseudomembranbildung. Auch die gesunde Schleimhaut der Controlthiere wurde von diesen Substanzen nur wenig angegriffen. Aus den letzteren Versuchen geht hervor, dass es unter den Substanzen, welche im Stande sind, die Entwicklung des Diphtheriebacillus zu verhindern, mehrere giebt, welche, selbst auf die sehr empfindliche Conjunctivalschleimhaut des Kaninchens gebracht, die Ansiedelung und Entwicklung des Diphtheriebacillus, sowie die Bildung der Pseudomembranen und der Allgemeinerkrankung hintanzuhalten vermögen. Da die Rachen-schleimhaut des Kindes viel weniger empfindlich ist, als die Conjunctiva des Kaninchens, wird man die Substanzen, welche die Entwicklung des Diphtheriebacillus verhindern, in grösserer Auswahl und Concentration mit Erfolg anwenden können.

Die Uebertragung des Experimentes in die Praxis wird, nachdem wir auf Grund vergleichender Studien der

menschlichen und der experimentellen Diphtherie diese Prozesse identificiren zu können glauben, gerechtfertigt erscheinen, und wir werden nunmehr mit mehr Vertrauen an die Aufgabe herantreten, auf experimentellem Wege Mittel zur Verhütung und Heilung der Krankheit zu suchen. Die Hoffnung, welche wir auf die Möglichkeit einer Schutzimpfung gegen Diphtheritis gesetzt hatten, erwies sich hingegen bisher in Anbetracht der Versuche von Roux und Yersin, sowie unserer eigenen hier kurz wiedergegebenen, als trügerisch.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XII.

Fig. 1. Diphtheritische Entzündung der Uvula. Die Pseudomembran setzt sich ohne merkbare Grenze in die oberen Schleimhautschichten fort, deren Epithel nicht mehr erkennbar ist. o Oberfläche mit zusammenfliessenden Bacillenballen. e Zellkerne uninucleärer, Bacillen enthaltender Elemente. Die Bacillen verbreiten sich längs der Zellzüge in die Tiefe. Bei b erkennt man Bacillen, die Wand kleiner Gefässe auskleidend, welche überdies mit Kokkenhaufen erfüllt sind. Andere Gefässe sind mit blassen hyalinen Schollen (b) und andere mit Kokkenhaufen erfüllt.

Fig. 2. Schnitt aus den hypertrofischen Mandeln bei Diphtheritis. Bei S sieht man die Auflockerung und schollige Entartung der oberflächlichen Epithelschicht. In den tieferen Schichten erkennt man Vacuolen zwischen den Zellen, welche mit Kerndetritus erfüllt sind. Während ein Theil der Epithelzellen auffallend blasse Kerne besitzt, ist ein grosser Theil derselben in indirekter Theilung begriffen (k). Man erkennt mit grosser Deutlichkeit Sternformen, Spindeln und Tonnenformen. Am häufigsten sind die Figuren in der tiefsten Schicht des Epithels, zwischen dessen Zellen häufig Wanderzellen angetroffen werden. Die oberflächlichste Bindegewebsschicht zeigt mässige Zellinfiltration und Hyperplasie der fixen Elemente (b), hie und da mit karyokinetischen Figuren. Die oberflächlichsten Blutgefäße sind ungemein erweitert, mit Blutkörperchen erfüllt und mit vergrösserten und oft in indirekter Theilung begriffenen Endothelien versehen (p). Die Follikel zeigen die für die diphtheritische Entzündung charakteristische Entartung der lymphoiden Elemente: man findet hier nicht selten indirekte Fragmentation von Kernen, massenhafte freie Kern-

fragmente und hyaline blasige oder halbmondförmige Gebilde (g). Alle diese gefärbten Elemente sind in eine grobgranulirte ungefärbte Masse eingeschlossen.

Fig. 3. Aus der Leber eines 20 Tage nach der Infection mit Diphtheriebacillen zu Grunde gegangenen Kaninchens, oft mit auffallend grossen (h) oder 2 kleinen und dunkel gefärbten Kernen versehene Leberzellen. In den intralobularen Capillaren finden sich in indirekter Fragmentation befindliche Leukocyten, andere mit zu Hyalinkugeln zerfallenem Kern (h), proliferirende Kerne der Endothelien (p), sowie viele gelbliche rundliche Körperchen neben rothen Blutkörperchen.

Fig. 4. Leber eines 4 Tage nach der Impfung mit Diphtheriebacillen gestorbenen Kaninchens. Die Leberzellen und deren Kerne sind von sehr ungleicher Grösse und Färbbarkeit. Die Capillaren erweitert, zum Theil mit vergrösserten fixen Elementen (f) und namentlich mit Haufen gleich grosser hyaliner gefärbter rundlicher Körperchen versehen. Zwischen den rothen Blutkörperchen finden sich gelbliche körnige Massen.

Fig. 5. Leber eines 8 Tage nach der Impfung mit Diphtheriebacillen gestorbenen Kaninchens. c Leberzellen mit blassem Kern und gelblichem homogenem Protoplasma. c' Leberzellen mit röthlichem Protoplasma und gut gefärbtem Kern. v Intralobuläres Gefäss mit hyalinen, Kernfragmente enthaltenden Leukocyten. m Mikrocyten. P grosse Zellen, vielleicht aus Endothelzellen hervorgegangen, mit colossalem, aus hyalinen Kugelchen zusammengesetztem Kern. Dieselben bilden oft Sternfiguren (indirekte Fragmentirung?). k Endothelzelle mit einer deutlichen Mitose.

Fig. 6. Niere eines 12 Tage nach der Impfung mit Diphtheriebacillen zu Grunde gegangenen Kaninchens. Die Glomeruli sind reicher an Zellen und enthalten namentlich Elemente, in Zelltheilung begriffen (i G). Andere Zellen, wohl Leukocyten, sind in indirekter Fragmentirung begriffen (i F), und endlich finden sich auch hier viele Zellen mit zu hyalinen Kugeln zerfallenem Kern (F). In diesem Falle befinden sich überhaupt zahlreiche Zellen in indirekter Theilung, so bei i c eine Epithelzelle der Capsel, bei i Elemente, welche wohl als Endothelzellen eines interstitiellen Capillargefäßes angesprochen werden müssen, sowie in deren Nähe eine Epithelzelle in einem gewundenen Kanälchen (c).

Fig. 7. Niere eines an Scharlachnephritis (ohne Diphtheritis) verstorbenen Kindes. B hyperplastische Bowman'sche Capsel. K Mitose in einer der gewucherten CapselEpithelzellen. Sch gelbliche glänzende Schollen im Innern der hyalinen Schlingen des Glomerulus. H hyaliner Thrombus im Lumen einer Schlinge i F, sternförmige Figur, an anderen Stellen kleine hyaline Kugeln, wahrscheinlich aus Kernfragmenten hervorgegangen.

Fig. 8 u. 9. Harnkanälchen aus derselben Niere. Mitosen des Epithels K, kleine hyaline Schollen, Kernfragmente und im Innern Massen von Sternfiguren mit kolbigen Enden (i F) (indirekte Fragmentirung von Leukocyten?) und zu Ketten vereinigte, dunkelroth gefärbte Kugelchen (F) enthaltend.

XXVI.

Untersuchungen über die Krankheitserscheinungen und Ursachen des raschen Todes nach schweren Hautverbrennungen.

Aus dem pathologischen Institut zu Breslau.

Von Dr. Oscar Silbermann in Breslau.

So zahlreich die bisherigen klinischen, anatomischen und experimentellen Arbeiten über die nach hochgradigen Verbrennungen auftretenden Krankheitsprozesse auch sind, eine einheitliche Auffassung über das Wesen des pathologischen Vorganges besteht zur Zeit keineswegs. Sehen wir von den älteren Theorien Baraduc's und Follin's ab, so sind es gegenwärtig vier Anschauungen, die sich unvermittelt gegenüberstehen, und von denen eine jede für sich den Anspruch erhebt, die wahre Todesursache nach Verbrennungen aufgedeckt zu haben. Die Vertreter der einen Theorie, Edenbuizen¹), Catiano²), Billroth³), Mendel⁴), Foà⁵), erblicken in der Unterdrückung der Hautperspiration und der dadurch bedingten Anhäufung giftiger Stoffe im Blute (Ammoniak, ameisensaures, kohlensaures Ammoniak, Fibrinferment) die Ursache des Todes, die anderen [Falk⁶),

¹⁾ Beiträge z. Phys. der Haut. Henke's Zeitschr. 17.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 87.

³⁾ Archiv f. klinische Chirurgie. Bd. 6.

⁴⁾ Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medicin. 1870. S. 111.

⁵⁾ Rivista speriment. VII. 1881.

⁶⁾ Dieses Archiv Bd. 53.