

XII.

Ueber die Staphylokokken-Pyämie.

(Experimentelle Untersuchungen aus dem Institut für Pathologie und
chirurgische Klinik in Neapel. Prof. D'Antona.)

Von

Dr. G. Muscatello und Dr. J. Ottaviano.

I. Mittheilung.

Ueber die Pathogenese der Pyämie.

Die localen Eiterherde, die wir bei Kaninchen experimentell durch Injection einer mittel-virulenten Staphylokokken-Cultur in einen peripherischen Theil des Körpers hervorrufen, pflegen — die Fälle ausgenommen, in denen sie ganz klein sind — von fast immer wahrnehmbaren allgemeinen anatomischen oder functionellen Veränderungen begleitet zu sein.

Diese allgemeinen Veränderungen scheinen oft die Oberhand zu gewinnen, übertreffen dann bei weitem die Bedeutung der localen primären Affection, beherrschen das klinische Krankheitsbild und rufen den Tod des Thieres hervor. Diese durch den Staphylokokkus bedingte allgemeine Affection, wie überhaupt alle pyogenen allgemeinen Affectionen, können entweder als einfache Intoxication (Toxämie) auftreten, oder unter der Form von multiplen Eiterherden, die sich metastatisch in verschiedenen entfernten Organen gebildet haben (Pyämie), oder als Intoxication mit Anwesenheit, Entwicklung und Verbleiben von Bakterien im circulirenden Blute, ohne makroskopisch wahrnehmbare Localisationen (Toxikämie und Bakteriämie), oder endlich als combinirte Formen (Pyämie mit Bakteriämie).

Diese verschiedenartigen Manifestationen der experimentellen allgemeinen Affection sind abhängig: 1. von der Menge und Virulenz des eingeführten Materials, 2. von dem Wege, auf welchem dieses eingeführt worden ist, 3. von der Thierspecies als solcher, 4. von den besonderen localen und allgemeinen individuellen Verhältnissen.

Die gleichen Formen können auch beim Menschen bei spontanen Infectionen durch den Staphylokokkus auftreten.

Die häufigste Form ist die in Folge von localen Eiterherden auftretende Toxämie; dieselbe kann sich entweder durch leichte, rein functionelle Symptome (Kopfschmerz, Fieber, Anorexie u. s. w.), oder durch schwere, klinisch wahrnehmbare Alterationen der Organe (Albuminurie, Hämaturie, Diarrhoe, Icterus u. s. w.) manifestiren, und, wenn sie einen chronischen Verlauf annimmt, durch Marasmus.

Die Bakteriämie hingegen, die bei experimentell inficirten Thieren so häufig von Toxämie begleitet ist, tritt beim Menschen verhältnissmässig selten auf. Auch wenn beim Menschen die Mikroorganismen in das circulirende Blut eindringen und in demselben verweilen, vermehren sie sich darin doch nicht so leicht, wie sie es bei den Versuchsthiere thun. Selbst bei der Streptokokken-Infection, bei welcher häufiger, als bei den anderen pyogenen Infectionen, eine Bakteriämie sich entwickelt, ist die Zahl der im Blute circulirenden Streptokokken stets, wenigstens während des Lebens, eine verhältnissmässig spärliche; so dass man, um mit Sicherheit die bakteriologische Diagnose stellen zu können, eine verhältnissmässig grosse Menge Blut zur Untersuchung aus den Venen extrahiren muss. Wenn sich bei der Staphylokokken-Infection beim Menschen zur Toxikämie die Bakteriämie zugesellt, pflegen auch in entfernten Organen Heerd-artige Localisationen in grösserer oder geringerer Anzahl aufzutreten, und es entsteht so eine complicirtere Form, nemlich Toxi-Pyämie mit Staphylokokkämie. Eine reine Form von mit Staphylokokkämie verbundener Toxikämie ohne Heerd-artige Localisationen ist beim Menschen nur in einigen ganz seltenen Fällen beobachtet worden; ja von einigen wurde sie überhaupt in Zweifel gezogen. Viel weniger selten bei der Staphylokokken-Infection, (wenn auch nicht so häufig, wie bei der Streptokokken-Infection), ist hingegen die andere, durch Auftreten von metastatischen Herden charakterisirte Form von allgemeiner Affection, nemlich die Pyämie.

Wir wollen hier nicht auf die Frage näher eingehen, ob dem Begriff „Pyämie“ mehr eine klinische Bedeutung zu geben sei, wie sie durch jene für charakteristisch gehaltenen Symptome

(Schüttelfrost, intermittirendes Fieber, mit den verschiedenen Localisationen in Beziehung stehende functionelle Veränderungen) bestimmt wird, oder eine, ausschliesslich durch das Bestehen von metastatischen Eiterherden bestimmte, anatomische Bedeutung; diese Frage ist an eine andere gebunden, die schon vor längerer Zeit aufgestellt wurde, ob nemlich als Pyämie-Formen auch jene pyogenen Affectionen zu betrachten seien, die durch das Auftreten eines einzigen secundären Eiterherdes charakterisirt sind, d. h. eines Eiterherdes, der durch vom Blute verschleppte Bakterien hervorgerufen worden ist, mag ein primärer Eiterherd nachweisbar sein oder nicht. (So möchten z. B. Jordan und Andere auch die acute Osteomyelitis als in das Gebiet der Pyämie gehörig aufgefasst wissen.) Vor wenigen Jahren, als man von den Infections-Krankheiten bequeme schematische Begriffe hatte, hätte diese Frage absurd erscheinen können; jetzt verdient sie erörtert zu werden; denn mag nur ein secundärer Heerd oder mögen mehrere solche bestehen, — der pathogenetische Process ist wesentlich der gleiche, d. h. er besteht in dem Eintritt der Bakterien in den Blutkreislauf und in deren Localisation an einer entfernten Stelle, wenn auch die klinischen Manifestationen verschieden sind.

Doch wie gesagt, wir wollen hier auf diese Frage nicht näher eingehen und bemerken schon jetzt, — zum besseren Verständniss des weiter unten Gesagten, — dass für uns der Begriff der „Pyämie“ hauptsächlich ein anatomischer ist und bestimmt wird durch das Bestehen von multiplen metastatischen Eiterherden. Diesen Begriff wollen wir feststellen, unbekümmert um andere Fragen, welche aufgeworfen wurden, und welche die Speculation bis ins Unendliche vervielfältigen könnte, wie z. B. jene, ob zwei oder drei oder so und so viele Heerde vorhanden sein müssen, damit die Form als Pyämie angesehen werden könne. Dies sind müssige Fragen, mit denen wir uns nicht befassen wollen; denn nicht aus der mathematischen Zahl der einzelnen Localisationen, sondern aus der allgemeinen Physiognomie des ganzen Krankheitsbildes erlangt man den Begriff der Affections-Form.

Wir wiederholen, dass wir dem Begriff „Pyämie“ eine hauptsächlich anatomische Bedeutung beilegen, da die anato-

tomischen Läsionen die einzigen wirklich charakteristischen Merkmale derselben sind.

Schon seit geraumer Zeit sind nach dem verschiedenen Entstehungs-Mechanismus der Metastasen zwei Pyämie-Formen unterschieden worden¹⁾. Die eine ist die thrombo-embolische Form, charakterisirt durch die Verschleppung von Bruchstücken eines zerfallenen Thrombus in den Blutkreislauf und durch die embolische Fixation derselben in kleinen Arterien. Die andere ist eine Form, bei welcher Thrombose, eiteriger Zerfall des Thrombus und Arterien-Embolien anatomisch nicht nachweisbar sind; diese Form, die von Virchow als „durch Capillar-Embolie hervorgerufene Pyämie“ bezeichnet und von Klebs besonders hervorgehoben und „Endothel-Mykose“ genannt wurde, ist anatomisch durch die Anwesenheit von im Centrum kleiner Eiterherde gelegenen Kokkenhaufen in den Capillaren verschiedener Organe charakterisirt. Neuerdings hat sie Rosenbach als „durch Reincultur hervorgerufene Pyämie“ bezeichnet.

Mit der immer mehr in Gebrauch gekommenen antiseptischen Behandlung und den in derselben gemachten Fortschritten wurde die thrombo-embolische Pyämie, die classische Pyämie-Form, immer seltener. Die älteren Autoren hatten ausdrücklich angegeben, dass die eitrige Infection am häufigsten nach den mit Zerreibungen, Contusionen und Extravasaten combinirten Läsionen entstand. In solchen ausgedehnten, mit primärer oder secundärer Gewebs-Nekrose complicirten Continuitäts-Trennungen entwickelten sich nicht einfache Eiterungs-Processen, sondern wegen Misch-Infection war die Eiterung von fauligem Zerfall der Gewebe begleitet, mit nachfolgenden eitrig-gangränösen Processen von invadirendem Charakter, die zu ausgedehnten Venen-Thrombosen, eiterigem Zerfall der Thromben und zur thrombo-embolischen Pyämie-Form führten. Die Localisationen fanden alsdann vorzugsweise in der Lunge statt (Billroth 90 pCt., Sédillet 99 pCt.); und die klinische Form, die gewöhnlich in Tod ausging, war durch wiederholte Schüttelfröste und durch mehr oder weniger typisches, intermittirendes Fieber charakterisirt. Diese classische

¹⁾ Virchow, Gussenbauer, v. Recklinghausen, Klebs, Rosenbach.

Form ist jetzt so selten geworden, dass nicht wenige moderne Chirurgen noch keine Gelegenheit hatten, sie zu beobachten.

Die andere Form, die nach Rosenbach durch Reincultur hervorgerufene Pyämie, die wir besser als reine bakterielle Pyämie-Form bezeichnen, hat in unserer Zeit nicht das gleiche Schicksal gehabt, wie die thrombo-embolische Form. Während sie in vor-antiseptischer Zeit im Vergleich zu der thrombo-embolischen Form, die damals die Oberhand hatte, relativ selten war, ist sie heut zu Tage, wenn auch absolut genommen selten, doch häufiger, als jene. Sie tritt am häufigsten nach kleinen, peripherisch gelegenen, zumeist geschlossenen Eiterheerden (Furunkeln, Osteomyelitiden, Phlegmonen u. s. w.) auf, und die Metastasen werden am häufigsten in den Nieren, im Herzen, in den Muskeln und Gelenken angetroffen, seltener in der Milz, Leber, Lunge, Retina. Sie verläuft ziemlich häufig ohne Schüttelfrost oder mit seltenen und nicht sehr heftigen Schüttelfrösten, sowie mit Fieber, das zwar eine gewisse Intermittenz bewahrt, aber einen meistens unregelmässigen Typus hat. Die Prognose ist hier eine verhältnissmässig weniger ungünstige als bei der thrombo-embolischen Form ¹⁾.

Ueber diese reine bakterielle Pyämie-Form werden immer neue Beobachtungen veröffentlicht (Kocher und Tavel, Jordan, Brunner, Canon, Chudovszky u. A.).

Diese Einleitung hat nicht den Zweck, schon Bekanntes zu lehren, sondern den, die von uns ausgeführten Experimente zu rechtfertigen.

Der Entstehungs-Mechanismus der thrombo-embolischen Form lässt sich leicht begreifen und ist seit Virchow schon genügend erläutert worden, so dass wir uns nicht weiter damit zu befassen hätten. Nicht so ist es mit dem Mechanismus der reinen bakteriellen Pyämie-Form. Durch die zur Deutung dieser Form ausgeführten Untersuchungen suchte man einige Aufgaben zu lösen, die sich von vornherein darboten, und die bisher keine endgültige Lösung fanden; es sind dies folgende: 1. da hier, um

¹⁾ Schon Hüter hatte beobachtet, dass in den Fällen von Pyämie, die mit vorzugsweise an peripherischen Theilen (Muskeln, Gelenken) gelegenen Abscessen und in solchen, die ohne Schüttelfrost verliefen, die Prognose eine günstige war.

die Localisation der Mikroorganismen zu bestimmen, das mechanische Moment (Embolie und deren Folgen) fehlt, muss erforscht werden, welche anderen Momente die Localisation und Colonisirung der Bakterien bestimmen; 2. da die Mikroorganismen, wenn sie einmal in den Blutkreislauf eingedrungen sind, sich durch die Capillaren aller Organe verbreiten, muss erforscht werden, aus welchen Gründen gewisse Organe häufig, fast constant, zum Sitze von metastatischen Heerden werden, während andere dies nie oder fast nie werden; 3. endlich ist zu erforschen, warum eine und dieselbe, durch die gleiche Bakterien-Art hervorgerufene locale Läsion das eine Mal ihren Entwicklungs-Cyclus an der betreffenden Stelle vollzieht und in Heilung ausgeht, ein anderes Mal durch Intoxication, ohne oder mit Bakteriämie, den Tod des Patienten hervorruft, ein drittes Mal zum Auftreten von metastatischen Heerden Anlass giebt.

Durch die in den letzten Jahren ausgeführten experimentellen und klinischen Untersuchungen haben wir viele neue Kenntnisse zur Lösung dieser Fragen erworben; doch bleibt noch Manches zu thun übrig, da deren endgültige Lösung auf grosse Schwierigkeiten stösst. Einerseits lässt sich von den klinischen Fällen nicht verlangen, dass sie unsere Kenntnisse in erheblichem Maasse bereichern: in denjenigen, die in Heilung ausgehen, lässt sich oft nichts Genaueres über die anatomischen Läsionen erfahren, und in den anderen, tödtlich verlaufenden, lässt die Krankheit, die ihren Cyclus schon vollendet hat, selten Merkmale erkennen, die zum Verständniss des Entstehungs-Mechanismus derselben von Nutzen sein könnten. Andererseits lassen sich die Resultate der an Thieren ausgeführten Experimente, (und was die pyogenen allgemeinen Affectionen anbetrifft, eignet sich zu dem Experimente am Besten das Kaninchen), in vieler Hinsicht nicht direct auf die pyogene Infectionen beim Menschen anwenden, da beim Kaninchen die an einer peripherischen Stelle des Körpers (Subcutangewebe, Muskeln) injicirten Staphylokokken-Culturen, je nach ihrer Menge und Virulenz, entweder nur einen localen Eiterheerd hervorrufen oder das Thier durch einfache oder durch mit Bakteriämie verbundene Toxikämie tödten, nie oder fast nie eine der menschlichen ähnliche Pyämie-Form hervorrufen.

Da sich durch einfache Hervorrufung eines localen Heerdes keine experimentelle Pyämie erzielen liess, suchte man sie durch directe Einführung der Mikroorganismen in das Blut zu erhalten. So lange man die Virulenz der Staphylokokken nicht zu steigern vermocht hatte, gab die Einführung derselben in den Blutkreislauf, selbst in grossen Mengen, kein Resultat, weshalb man zu besonderen Auskunfts Mitteln greifen musste: zur gleichzeitigen oder fast gleichzeitigen Einführung von Kartoffelstückchen (Ribbert), von Hollundermark (Bonome), von Korkpulver (Tricomi), um ischämische, nekrotische Infarcte zu erhalten, in denen sich die Mikroorganismen localisirten. Später, als es gelang virulenteren Culturen zu erhalten, liessen sich, jedoch nur durch Injection grosser Culturmengen, multiple Abscesse in den inneren Organen erzielen. Ein eingehendes systematisches Studium der auf diese Weise erhaltenen anatomischen Läsionen wurde von Ribbert unternommen, der auf Grund seiner Resultate eine Erklärung der Pathogenese der metastatischen Pyämie-Heerde gab.

Es braucht nicht hervorgehoben werden, dass die mittelst Einführung von corpusculären, fremdartigen Substanzen ausgeführten Experimente zu grobe künstliche Verhältnisse schaffen, um mit dem, was bei der menschlichen Pathologie stattfindet, verglichen werden zu können. Aber auch durch Einführung grosser Culturmengen, (Ribbert injicirte einen oder mehrere ccm einer mehr oder weniger trüben, wässerigen Aufschwemmung von Agar-Culturschabseln in die Venen) lassen sich nicht die Verhältnisse schaffen, wie sie beim Menschen vorliegen, bei welchem sich während des Lebens nie so grosse Mengen Mikroorganismen im Blute finden, wie bei diesen Experimenten¹⁾. In den oben erwähnten Ribbert'schen Aufschwemmung fanden sich, ausser enormen Kokkenhaufen, Agar-Partikelchen, und die einen wie die anderen konnten, indem sie als Emboli functionirten, wohl eine der thrombo-embolischen ähnliche, aber keine der reinen baktereriellen ähnliche Pyämie-Form hervorrufen.

Nachdem es gelungen war, hochvirulente Staphylokokken-Culturen zu erhalten, sah man, dass sich nach endovenöser

¹⁾ Canon, Brunner u. A.

Injection, auch in Fällen von ziemlich raschem Krankheitsverlaufe, Eiterheerde bilden können, deren Zahl vom Virulenzgrade des Kokkus und von der Dauer der Krankheit abhängt.

Bei Experimenten mit hochvirulenten Staphylokokken nähert man sich, da geringe Culturdosen genügen, um metastatische Heerde hervorzurufen, so weit als möglich den beim Menschen bestehenden Verhältnissen. Ein systematisches Studium der auf diese Weise hervorgerufenen Läsionen ist jedoch noch nicht unternommen worden. Da wir nun einen virulenten Staphylokokkus besaßen, der bei kleinen Dosen Pyämie hervorrief, unternahmen wir es, die zur Hervorrufung der Pyämie erforderlichen Bedingungen und die Pathogenese der metastatischen Localisationen zu studiren.

Zum Studium der experimentellen Pyämie wählten wir den Staphylokokkus und nicht den Streptokokkus, obgleich dieser letztere am häufigsten Erreger der Pyämie beim Menschen ist. Der Streptokokkus eignet sich wenig zu diesen experimentellen Untersuchungen, da er Kaninchen rasch durch mit Bakteriämie verbundene Toxikämie zu tödten pflegt und da sich seine Virulenz schon nach wenigen Hindurchschickungen durch den Thierkörper bedeutend steigert.

Wir begannen unsere Experimente Anfang November 1898 und setzten sie, ohne Unterbrechung, bis Mai 1900 fort. Alle Experimente führten wir mit dem gleichen, im October 1898 aus einem Furunkel isolirten Staphylokokkus aus. Es war ein *Staph. aureus.*, der keine besonderen morphologischen oder culturellen Merkmale aufwies. Schon beim ersten Experiment offenbarte er eine mittlere Virulenz und rief, in den Blutkreislauf injicirt, zahlreiche Eiterheerde in den inneren Organen hervor. Seine Virulenz nahm stetig zu, so dass bei den letzten Experimenten $\frac{1}{200}$ ccm einer 24 Stunden alten Bouilloncultur genügte, um in etwa einer Woche den Tod des Thieres mit dem typischen Bilde der Pyämie hervorzurufen. Doch waren wir im Verlaufe der Experimente stets darauf bedacht, eine Steigerung seiner Virulenz zu verhindern und züchteten ihn deshalb zwischen einem Experiment und dem anderen mehr oder weniger lange Zeit auf künstlichen Nährböden. So gelang

es uns, dem Staphylokokkus während verhältnissmässig langer Perioden eine fast constante Virulenz zu bewahren. Der Uebersichtlichkeit wegen theilen wir hier die ausgeführten Experimente in zwei Reihen: bei einer war die Virulenz so zu sagen eine mittlere, bei der anderen eine hohe (bei dieser letzteren Reihe erfolgte der Tod nach subacuter Injection von $\frac{1}{20}$ ccm in 1—2 Tagen, und nach endovenöser Injection von $\frac{1}{200}$ ccm in 3—7 Tagen); darüber hinaus wollten wir den Virulenzgrad nicht steigern.

Alle Experimente führten wir mit 24 Stunden alten, in Löffler'scher Bouillon angelegten Culturen aus, nur wenige mit 48 Stunden alten Culturen, und einige mit in Serum-Bouillon (Ascites-Flüssigkeit 1 Theil, Bouillon 2 Theile) angelegter Cultur.

Um jeden Zweifel zu beseitigen, dass die Eiterherde durch in der Bouilloncultur enthaltene Partikelchen hervorgerufen sein könnten, filtrirten wir die Bouilloncultur häufig durch schwedisches Papier. Die zu den Experimenten gewählten Kaninchen waren von mittlerem Alter und hatten ein Gewicht von 900—1500 gr.; nur einige waren kleiner und wenige andere grösser.

I.

Zunächst wollen wir die Resultate unserer mit subcutanen Injectionen ausgeführten Experimente mittheilen, da sie interessant sind wegen der diffusen anatomischen Läsionen der inneren Organe, welche die locale Affection zu begleiten pflegen.
a) Experimente mit Culturen von mittlerer Virulenz.

Nie gelang es uns, die Bildung von metastatischen Heerden zu erhalten.

Die Injection von 1 ccm Cultur hatte einen ausgedehnten Abscess zur Folge und rief den Tod des Thieres durch Toxikämie in 8—9 Tagen hervor, ohne dass sich im Blute oder in den inneren Organen Staphylokokken antreffen liessen.

Die Injection von 2 ccm gab ein purulentes Oedem und rief den Tod des Thieres in etwa 2—3 Tagen hervor, mit Anwesenheit von Staphylokokken im Blute und in den inneren Organen (Toxikämie mit Staphylokokkämie).

Die Injection von starken Dosen (4 ccm) gab local eine hämorrhagisch-ödematöse Infiltration und den Tod in 30—36

Stunden, mit den Erscheinungen einer, mit acuter Bakteriämie verbundenen Toxikämie.

Nachstehend theilen wir 3 von diesen Experimenten in aller Kürze mit¹⁾.

1. Kaninchen von 1100 gr Gewicht (No. 13, vom 17. März 1899). Subcutane Injection von 1 ccm Cultur am Rücken. Tod nach 8 Tagen, Ausgedehnter Abscess am Rücken, der sich den Rückenmuskeln entlang bis zum Kreuzbein erstreckt. Lymphadenitis inguinalis et axillaris (ohne purulente Verschmelzung). Leicht bluthaltige Flüssigkeit im Peritoneum, in der Pleura und im Pericard (am stärksten bluthaltig in der Pleura). Herz schlaff; Myocard braunroth mit grauen Flecken. Lungen stark hyperämisch. Retrosternale Lymphdrüsen gross, weich, saftreich. Leber grau-roth mit Flecken (trübe Schwellung), Nieren gross; Rindensubstanz grau; durch die Linse sieht man die Glomeruli als rothe Pünktchen; Marksubstanz braunroth. Die Milz doppelt so gross, als normal, weich, braunroth (acuter Milz-Tumor). Knochenmark (Schenkelbein) intensiv roth, weich, krümelig. Blut: rothe Blutkörperchen gut erhalten, keine Hämoglobin-Diffusion; Leukocytose.

Die gleich nach dem Tode an Schnitten von frischen und von fixirten Stücken vorgenommene mikroskopische Untersuchung gab, ausser der Bestätigung der oben erwähnten Läsionen, folgende Befunde: Körnige Degeneration und leicht fettige Degeneration des Myocards. In der Leber diffuse, trübe Schwellung, hier und da fettige Degeneration, Nekrose einzelner Zellen (Karyorrhesis), Dilatation der Capillaren, Abschieferung und nekrotische Veränderungen der Endothelien, Leukocytose. In der Milz: Nekrose einzelner centraler Zellen und Zellengruppen der Follikel (Karyorrhesis). In der Lunge: Embolie von Markriesenzellen in den Capillaren der Alveolar-Wandungen. In der Niere: starke Hyperämie, besonders die Venen stark angefüllt; die hyperämischen Glomeruli enthalten Leukocyten in den Capillaren; wenige rothe Blutkörperchen in der Kapselhöhle; körnige Degeneration und Nekrose (Karyolysis und Karyorrhesis) in den Epithelien der gewundenen Harncanälchen und der intermediären Portionen; Massen von Eisweisskörnchen, Zellentrümmer und freie Kerne füllen die gewundenen Canälchen, besonders die Henle'schen Schleifen und die gradlinigen Canälchen an, von denen einige damit verschlossen sind. Knochenmark hyperämisch; Vermehrung der Markzellen; Vermehrung der Riesenzellen, von denen viele Pyknose der Kerne aufweisen; viele freie Rieskerne. Im Abscess eine enorme Menge Kokken. In den Organen keine Kokken. Vom Herzblute, von der Milz, der Leber und der Niere gemachte Aussaaten blieben steril.

¹⁾ Wir berichten hier nur über einige Experimente; in folgenden Mittheilungen werden wir alle unsere Aufzeichnungen wiedergeben.

Anatomische Diagnose: Subacuter Abscess. Körnige und fettige Degeneration des Myocards. Trübe Schwellung und Nekrose in der Leber. Acuter Milz-Tumor. Acute parenchymatöse Nephritis. Hyperämie der Lungen.

2. Kaninchen von 1050 gr Gewicht (No. 12 b vom 16. März 1899). Injection von 2 ccm Cultur am Rücken. Tod nach 3 Tagen. Purulente ödematöse Infiltration auf einer breiten Strecke des Rückens; gegen das Centrum kleine gelbliche Punkte von purulenter Verschmelzung. Aehnliche Veränderungen der Organe wie beim 1. Kaninchen; die Flüssigkeit in den grossen serösen Höhlen ist stärker mit Blut versetzt. In den im frischen Zustande von allen Organen angefertigten Präparaten finden sich Kokken; auf den Schnitten erscheinen die Capillaren mit solchen angefüllt. Von den inneren Organen¹⁾ gemachte Aussaaten gaben üppige Staphylokokken-Culturen.

3. Kaninchen von 1200 gr Gewicht (No. 12, vom 9. März 1899). Injection von 4 ccm Cultur am Rücken. Tod nach 35 Stunden. Bluthaltiges, gallertartiges Oedem an der Impfstelle. Reichliche Ergiessung von serös-blutiger Flüssigkeit in die grossen serösen Höhlen. Herz schlaff, braun gefärbt. Lungen sehr anämisch. Leber mit braunrothen und grauen Flecken. Nieren nicht vergrössert, gleichmässig dunkel gefärbt. Milz braun, etwas vergrössert. Knochenmark dunkelroth. Harn blutfarben.

Mikroskopische Untersuchung: Leichte Blutzeretzung; alle inneren Organe mit gefärbtem Serum durchtränkt. Leukocytose nicht vorhanden. Nieren hyperämisch, weisen Hämoglobinurie auf, mit trüber Schwellung und Nekrose der Harncanälchen-Epithelien. Hämorrhagien und trübe Schwellung in der Leber. In den Capillaren der Organe viele Kokken. — Vom Blute und den inneren Organen gemachte Aussaaten gaben ein positives Resultat.

Die gleichen Resultate erhielten wir bei den

b) Experimenten mit hochvirulenten Culturen.

Nach Injection von ganz geringen Culturmengen gingen die Thiere an Toxikämie zu Grunde. Wir theilen hier eines der letzten Experimente mit.

4. Kaninchen von 900 gr Gewicht (No. B, vom 2. Mai 1900). Injection von $\frac{1}{10}$ ccm Cultur am Rücken. Tod nach 24 Stunden. Hämorrhagisches Oedem am Rücken, das sich auf die Bauchwandung erstreckt. Herz und Lungen von normalem Aussehen. Leber aufgeschwollen, braunroth, weich, krümelig. Acuter Milz-Tumor. Nieren angeschwollen, stark hyperämisch. Thymusdrüse gross, ödematös.

Mikroskopische Untersuchung: Leichte Leukocytose. Nichts Auffallendes am Herzen und in den Lungen. In der Leber: starke Hyper-

¹⁾ Wenn wir nur sagen „von den inneren Organen“, so meinen wir damit vom Herzblute, der Leber und Niere, denn in den Fällen von Bakteriämie trifft man hier die Mikroorganismen am leichtesten an.

ämie und beschränkte Zonen von Zellen-Nekrose, Endothelien-Abschilferung. In den Nieren: starke Hyperämie, hier und da Zonen von trüber Schwellung und hydropische Degeneration der Harncanälchen-Epithelien; in den gradlinigen Canälchen und den Schlingen Körnchenhaufen, veränderte rothe Blutkörperchen, Zellentrümmer. In der Milz: kleine Heerde von Zellen-Nekrose in den Follikeln. Knochenmark von hämorrhagischem Typus; sehr diffuse Fragmentirung, Karyorrhexis und Pyknose der Riesenzellen-Kerne (fast keine normale Riesenzelle).

Vom Blute und den inneren Organen gemachte Aussaaten blieben steril.

Die Injection von grösseren Culturmengen ($\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ ccm) rief den Tod in einer etwas kürzeren Zeitspanne (18—20 Stunden) hervor und mit den gleichen Veränderungen der Organe, nur dass sie meistens etwas weniger accentuirt waren, im Blute und in den inneren Organen fanden sich Staphylokokken.

Diese Resultate thun also dar, dass dieser Staphylokokkus auch bei mittlerer Virulenz, ausser der localen eiterigen Läsion, diffuse Veränderungen der Organe hervorruft, die sich als körnige Degeneration (trübe Schwellung), acute fettige Degeneration, Nekrose und mehr oder weniger ausgedehnter Zellen-Zerfall manifestiren¹⁾. Dauert die Krankheit einige Tage, dann treten die diffusen Veränderungen sehr deutlich hervor; ist die Krankheit dagegen von kurzer Dauer, wie bei den Injectionen einer kleinen Menge von hochvirulentem Material, dann sind die degenerativen Veränderungen weniger ausgesprochen und erstrecken sich meistens nicht auf das ganze Organ oder auf grosse Zonen, sondern treten nur hier und da bei einzelnen Zellen oder Zellengruppen auf.

Da in diesen Fällen die mikroskopische und culturelle Untersuchung darthut, dass sich weder im Blute noch in den inneren Organen Staphylokokken finden, so muss angenommen werden, dass die degenerativen Veränderungen durch die von den Staphylokokken im localen Heerde erzeugten toxischen Substanzen her-

¹⁾ Hervorzuheben sind die Läsionen der Milz (locale Nekrose in den Follikeln), die den durch Diphtheriegift hervorgerufenen etwas ähneln und die, soweit uns bekannt, bei durch den Staphylokokkus hervorgerufenen Intoxicationen noch nicht beschrieben worden sind. Auch Flexner beschrieb sie bei seinen Experimenten mit Streptokokken-Toxinen nicht. (In The pathology of toxalbumin-intoxication sagt er p. 342: „the follicles do not react“.)

vorgerufen werden; der Tod des Thieres ist in diesen Fällen durch Toxikämie erfolgt. Dies wird dadurch bestätigt, dass die oben beschriebenen Veränderungen der Organe denjenigen entsprechen, die schon vor längerer Zeit Gianturco und D'Urso, Nannotti, Mosny und Marcano, Lingelsheim u. A. durch Injection von sterilisirten Culturen oder Eiterfiltraten oder der durch Hitze nicht veränderlichen löslichen Producte (Culturen-Filtrate) erhielten. Diese Producte wurden von Einigen in sehr virulentem Zustande erhalten (nach subcutaner Injection von 2—2½ ccm Tod des Kaninchens in 2—3 Tagen, Lingelsheim¹⁾), und sie haben eine nekrotisirende locale Wirkung; van der Velde hat ihre auflösende locale Wirkung auf die Leukocyten und Zellen-Elemente nachgewiesen. In manchen Fällen von solchen sehr acuten Intoxicationen, — wie wir einen solchen bei einem Kaninchen hatten, das 20 Stunden nach Injection von $\frac{1}{8}$ ccm Cultur starb, — sind die anatomischen Veränderungen in den Brust- und Bauchorganen so unbedeutende, dass man, um den Tod zu erklären, eher an eine Wirkung der toxischen Substanzen auf die Elemente des Central-Nervensystems denken muss, mit dessen Veränderungen wir uns jedoch nicht befasst haben. Uebrigens hat van der Velde nachgewiesen, dass die Ganglienzellen des Sympathicus unter der Einwirkung des Staphylokokken-Toxins degenerative Veränderungen erleiden.

Uebersteigt die injicirte Culturmenge eine gewisse Dosis, die wir „Toxikämie erzeugende“ nennen können (die z. B. bei unserem Staphylokokkus in der Periode der mittleren Virulenz etwa 1½ ccm, in der Periode der hohen Virulenz $\frac{2}{3}$ —1 ccm war), dann wird die Krankheitsdauer eine kürzere, und den degenerativen und nekrotischen Veränderungen der parenchymatösen Organe, die die gleichen sind, wie im vorher beschriebenen Falle, gesellt sich die Anwesenheit der Staphylokokken im Blute der

¹⁾ Die toxische Wirkung der löslichen Producte des Staphylokokkus wird durch die Anwesenheit einer Reihe von verschiedenen, chemisch noch unbekannten Substanzen bedingt. Wir halten es deshalb, mit Lingelsheim, für gerechtfertigt, die Gesamtheit dieser toxischen Producte mit dem neutralen Namen „Toxin“ zu bezeichnen, so lange es die Kenntniss ihrer chemischen Zusammensetzung nicht gestattet, ihnen einen passenderen Namen zu geben.

grossen Gefässe und der Capillaren der Organe hinzu: zur Toxikämie, auf welche, — analog den Beobachtungen bei Injection von Toxinen, — die degenerativen Veränderungen zurückzuführen sind, gesellt sich die Bakteriämie.

In diesen Fällen, wenn die Anzahl der Mikroorganismen im Blute eine bedeutende ist, kann mehr oder weniger ausgedehnter Zerfall von rothen Blutkörperchen mit Hämoglobin-Diffusion angetroffen werden (s. Fall 3). Diese partielle Blutzerersetzung haben wir einige Male bei unseren Experimenten beobachtet, jedoch immer in Fällen von Bakteriämie, wie in Fällen von reiner Toxikämie.

Die Kenntniss der durch Staphylokokken-Intoxication bedingten Veränderungen der Organe wird uns in der Folge zur Erklärung der Pathogenese gewisser Pyämie-Formen von grossem Nutzen sein.

II.

Wir wollen nun die Resultate unserer mit endovenösen Injectionen ausgeführten Experimente mittheilen.

Die endovenöse Injection einer Culturdose, die bei jeder Virulenz-Periode des Staphylokokkus annähernd constant war (bei mittlerer Virulenz $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{5}$ ccm, bei hoher Virulenz $\frac{1}{10}$ ccm), rief den Tod des Thieres im Durchschnitt in etwa 18 Stunden (Minimum 13, Maximum 24 Stunden) hervor; bei der Autopsie wurden im Blute und in den inneren Organen constant Staphylokokken angetroffen, ohne dass Heerd-artige Läsionen bestanden.

Bei Injection einer geringeren Dosis ($\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{20}$ ccm bei mittlerer, $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{100}$ ccm bei hoher Virulenz) erfolgte der Tod nach einem etwas längeren, zwischen einem Minimum von 38 Stunden und einem Maximum von 6 Tagen schwankenden Zeitraum; bei der Autopsie wurden multiple Eiterheerde und Staphylokokken im Blute angetroffen.

Bei Injection von noch geringeren Dosen ($\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{50}$ ccm bei mittlerer, $\frac{1}{50}$ — $\frac{1}{200}$ ccm bei hoher Virulenz) erfolgte der Tod nach einem noch längeren, zwischen 2 und 11 Tagen variirenden Zeitraum; bei der Autopsie wurden multiple Eiterheerde in den Organen, aber keine Staphylokokken im Blute angetroffen. Diese Injectionen gaben uns bei 27 Experimenten ein fast constantes Resultat; einige seltene Ausnahmen, die sich darboten, —

und von denen weiter unten die Rede sein wird —, lassen sich theils durch eine Verschiedenheit im Widerstandsvermögen des Thieres (Alter, Trächtigkeit u. s. w.), theils durch eine momentane Modification der Virulenz des Staphylokokkus erklären.

A. Bei der Autopsie eines nach Injection einer rasch tödtlichen Cultur dosirten gestorbenen Kaninchens hat man den Eindruck, als sei der Tod durch acute Vergiftung hervorgerufen. Wir theilen hier nur eines von den Experimenten dieser Reihe mit:

5. Kaninchen von 900 gr Gewicht (No. 5, vom 9. December 1898). Injection von $\frac{1}{2}$ cem Cultur in die Randvene des Ohrs. Tod nach 13 Stunden; Autopsie kurze Zeit nach dem Tode ausgeführt (Leichnam noch warm). Serös-blutige Flüssigkeit in der Pleura und im Pericard; wenig Flüssigkeit im Peritoneum. Herz contrahirt; in den Höhlen dunkles Blut enthalten. Lungen leicht congest. Leber gleichmässig braunroth gefärbt. Milz hyperämisch. Nieren gleichmässig congest. Knochenmark (Schenkelbein) intensiv roth.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ergiebt die Niere den interessantesten Befund: diffuse Hyperämie, Oedem in der Marksubstanz; die Höhlen der Glomeruli dilatirt, enthalten Eiweisskörperchen und rothe Blutkörperchen; hydropische Entartung der Epithelien der gewundenen Harncanälchen; hier und da Nekrose der Epithelien; im Lumen der Harncanälchen Massen von Eiweisskörnern und Zellentrümmer. Kokken werden nur in geringer Menge angetroffen: sehr selten in den Capillaren des Nierenknäuels (auf den die Hälfte der Niere umfassenden Schnitten findet sich 1 oder 2 oder kein Kokken-haltiger Knäuel), in grösserer Zahl im Lumen der Harncanälchen, in verhältnissmässig spärlicher Zahl in den gewundenen Harncanälchen; in den Henle'schen Schleifen und gradlinigen Canälchen sind sie zu Haufen geordnet; auch einige gradlinige Venen enthalten Kokken. Die Kokkenhaufen sind von einer Zone nekrotischen Gewebes (Canälchen) umgeben; keine Leukocyten-Infiltration.

Wichtig sind sodann die Veränderungen der Milz. Ausser Hyperämie constatirt man centrale Nekrose von Zellen und Zellengruppen in den Follikeln (ausgedehnte Karyorrhesis). Die Zellen der Pulpa sind nicht vermehrt. Sehr spärliche, vereinzelte Kokken; auf manchen Schnitten kein einziger Kokkus. In der Leber: Hyperämie; hier und dort einige Zellen in trüber Schwellung. Im Lumen der Capillaren spärliche vereinzelte oder zu 2--4 angeordnete Kokken, meistens in den Endothelien, von denen viele abgeschilfert und nekrotisch sind. Knochenmark hyperämisch, weist keine Veränderungen auf (ist roth, weil ein junges Thier); sehr spärliche Kokken. Leichte Hyperämie der Lungen. Nichts Auffallendes im Myocard. Ausgesprochene Leukocytose nicht vorhanden. Blut morphologisch nicht verändert.

Vom Blute und von den inneren Organen gemachte Aussaaten gaben Entwicklung von Kokken.

Die Veränderungen der Organe in diesen Fällen sind die gleichen, die wir bei nach subacuter Injection an Toxikämie gestorbenen Kaninchen angetroffen haben; nur dass sie hier weniger ausgedehnt und weniger accentuirt sind. Das rührt von der kurzen Krankheitsdauer her; denn bei anderen Kaninchen, denen geringere Culturmengen injicirt worden waren (z. B. beim Kaninchen No. 6, das nach $\frac{1}{10}$ ccm Cultur in 18 Stunden starb, und bei den Kaninchen No. 1b, 2b, 3b, die nach $\frac{1}{5}$ ccm Cultur in 20—24 Stunden starben), waren die Veränderungen der Organe ausgedehntere und deutlichere.

Hervorzuheben ist hier die Anwesenheit von verhältnissmässig spärlichen Kokken in den Organen¹⁾; besonders in den Fällen, in denen $\frac{1}{10}$ ccm Cultur injicirt wurde, lassen sich in den mikroskopischen Präparaten der Organe, die Nieren ausgenommen, Kokken schwer auffinden.

Diese Befunde thun dar, dass in diesen Fällen von endovenöser Injection die Todesursache nicht dem beizumessen ist, dass die Kokken ins Blut und in die Organe eingedrungen sind und sich hier localisirt haben; die Kokken als solche haben weder ausgedehnte Capillar-Embolien, noch Heerd-artige Veränderungen hervorgerufen; die Veränderungen, die man in den Organen antrifft, sind die gleichen, die nach subcutanen Injectionen auftreten und sind also auf die Bakterien-Toxine zurückzuführen, die zum Theil mit der Cultur eingeführt, zum andern Theil von den Bakterien weiterhin erzeugt wurden.

Bemerkenswerth ist hier die Abwesenheit jener Erscheinungen, die man als durch die Reaction der Organe bedingte bezeichnet (Leukocyten-Infiltration, Regenerations-Erscheinungen

¹⁾ Die Autopsie muss gleich nach dem Tode vorgenommen werden, wenn man ein Kriterium über die im Augenblicke des Todes vorhandene Menge Mikroorganismen haben will, da sie sich im Leichnam rasch vermehren. Deshalb haben die Präparate von Organen von an Bakteriämie gestorbenen Menschen, in denen man mit Kokken angefüllte Gefässe, besonders Capillaren, in so grosser Anzahl sieht, keinen grossen Werth, da sie meistens nicht darstellen, was im Augenblicke des Todes bestand, eben weil die Autopsie gewöhnlich erst mehrere Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde.

der Gewebs-Elemente); in der That sahen wir, dass um die nekrotischen Zonen der Niere herum eine Leukocyten-Infiltration, wie wir sie bei anderen Experimenten, nemlich in den Fällen von Heerd-artigen Manifestationen antreffen, fehlt.

Das oben beschriebene Verhalten der Bakterien in den Nieren ist in zweifacher Hinsicht von Bedeutung. Vor Allem thut es dar, dass grosse Mengen von Bakterien durch dieses Organ ausgeschieden werden; denn alle Kokken, die sich im Lumen der Harncanälchen finden, müssen durch die Capillaren des Nierenknäuels hindurch gegangen sein und sind bestimmt, durch die Harnwege ausgeschieden zu werden. Zweitens lässt es uns begreifen, warum bei der reinen bakteriellen Pyämie die Eiter-Localisationen in der Niere so vertheilt sind.

B. Ist die injicirte Culturmenge eine viel geringere, dann entstehen, wie wir schon sagten, die Heerd-artigen, eiterigen Läsionen, ohne dass bei der Autopsie, ausser den Eiterheerden, Bakterien im Körper angetroffen werden. Wir theilen hier einige Experimente mit.

6. Kaninchen von 1150 gr Gewicht (No. d vom 23. December 1899). Injection von $\frac{1}{100}$ ccm Cultur in die Randvene des Ohres. Tod nach 7 Tagen. Bei der Autopsie: seröse Flüssigkeit mit zarten Fibrinflöckchen in der Pleura und im Peritoneum; serös-fibrinöses Exsudat im Pericard. Abscesse in den Mm. psoas und den Adductores femoris, kleine multiple Abscesse in den Muskeln der vorderen Bauchwand und in den Zwischen-Rippenmuskeln. Herz schlaff; Myocard mit grauen Flecken; Abscesse in den Wandungen der beiden Ventrikel. Zwei kleine Abscesse in der linken Lunge. Nieren gross, besät mit zahlreichen Abscessen von allen Dimensionen unter der Kapsel und in der Marksubstanz. Leber gross, braun gefärbt. Acuter Milz-Tumor. Knochenmark grauroth, krümelig. Von dem Blute und den Organen (mit Ausnahme der Abscesse) gemachte Aussaaten blieben steril.

Ist die Krankheit von kürzerer Dauer, dann ist das Bild der Pyämie nicht so ausgeprägt. Beispiel:

7. Kaninchen von 1150 gr Gewicht (No. b vom 4. December 1899). Injection von $\frac{1}{50}$ ccm Cultur. Tod nach 2 Tagen. Peritonitis, Pleuritis und serös-fibrinöse Pericarditis. Herz schlaff; 2 ganz kleine Abscesse in der Wandung der Ventrikel. Lungen hyperämisch. Leber gleichmässig braun gefärbt. Mitteltgrosser Milz-Tumor. Nieren gross, congest; die rechte enthält einen kleinen, subcapsulären Abscess. Acuter Darmkatarrh. Nichts Auffallendes in den anderen Organen. Vom Blute und den Organen gemachte Aussaaten blieben steril.

Obgleich in diesen Fällen in Reincultur injicirt, fanden sich bei der Autopsie doch keine Staphylokokken im Kreislauf, dagegen fanden sich solche ausschliesslich in den multiplen eiterigen Läsionen der verschiedenen Organe.

Um zu erfahren, wie sich die in den Kreislauf eingeführten Kokken in den Organen vertheilen, und wie und warum deren Heerd-artige Localisation erfolgt, führten wir eine Reihe Experimente in der Weise aus, dass wir den Kaninchen eine Culturdosis injicirten, die bei früher von uns ausgeführten Experimenten die Thiere durch Pyämie zu tödten pflegte (eine Dosis, die wir als Pyämie-erzeugende bezeichnen wollen), und sie dann nach verschiedenen Stunden tödteten. Die Befunde waren sehr interessante, weshalb wir sie in aller Kürze mittheilen wollen.

Werden die Kaninchen 2 Stunden nach der in eine Ohr-vene practicirten Injection getödtet, so erscheinen bei der Autopsie alle Organe normal. Durch Anlegung von Culturen constatirt man, dass sich die Staphylokokken, jedoch nicht gleichmässig vertheilt, im Blute und in den Organen finden. Ein zwar nicht genaues, aber doch annähernd zutreffendes Urtheil über ihre Verbreitung kann man sich bilden, wenn man annähernd gleiche Mengen von dem verschiedenen Organen entnommenen Material auf Agar ausstreicht. Bei Anwendung dieses Verfahrens entwickelten sich z. B. vom Kaninchen No. 11 (vom 25. Februar 1899¹⁾ aus je einer Platinöse voll Material: 4 Colonien aus dem Blute, 5 Colonien aus der Niere, unzählige, confluirende Colonien aus der Leber, viele Colonien aus der Milz, jedoch nicht so viele, wie aus der Leber, 16 Colonien aus dem Knochenmark des Schenkelbeins; aus der Lunge blieben 2 Culturröhrchen steril und in einem entwickelte sich eine einzige Cultur. Diese Vertheilung wird durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt. Auf den nach der Gram'schen Methode gefärbten Schnitten vermag man weder in der Lunge, noch in der Niere Kokken zu finden. Dagegen gewahrt man deren viele in der Leber, wo sie sich im Lumen der Capillaren des Acinus finden; fast alle

¹⁾ Diesem Thiere wurde eine verhältnissmässig starke Culturdosis (1 ccm) injicirt, und zwar deshalb, weil bei Injection von geringeren Dosen das Aufsuchen der Mikroorganismen in den Organen sehr schwierig ist.

sind entweder in Leukocyten oder, häufiger, im Protoplasma der Endothelzellen eingeschlossen; mehrere dieser Zellen weisen Karyolysis und Karyorrhesis auf und sind abgeschilfert und ins Lumen der Capillaren gefallen; das Lumen einiger Capillaren ist durch Massen von abgeschilferten Endothelzellen, Leukocyten und Kokken verschlossen; viele von den in den Zellen eingeschlossenen Kokken sind schwach oder kaum gefärbt. In der Milz zahlreiche Kokken, die fast alle in den Zellen der Pulpa eingeschlossen sind; mehrere derselben sind schlecht gefärbt. Nur ganz wenige Kokken gewahrt man im Knochenmark (auf manchen Schnitten gar keine); meistens sind sie endocellulär.

Die gleiche Bakterien-Vertheilung und den gleichen Befund hat man, wenn das Thier nach 6 Stunden getödtet wird; nur in der Niere findet sich eine grössere Menge Kokken, die Lunge ist fast ganz von ihnen frei. Dieses Verhalten der Lunge ist in so fern interessant, als es mit den von Roger mit dem Streptokokkus erhaltenen Resultaten übereinstimmt, nach denen nemlich die Lunge die Fähigkeit besässe, zwei tödtliche Streptokokken-Dosen zu neutralisiren und somit ein gegen die Streptokokken-Infection Schutz verleihendes Organ wäre.

Zwischen 12 und 24 Stunden nach der Injection beginnt, — wenn ein Pyämie-erzeugende Dosis injicirt wurde, — ein Wechsel in der Vertheilung. Die Kokken verschwinden immer mehr aus dem circulirenden Blute, der Leber, der Milz und dem Knochenmark, und nehmen dagegen in der Niere an Zahl bedeutend zu. Indessen konnten wir schon 6—10 Stunden nach der Injection aus dem Harn des Nierenbeckens Staphylokokken züchten. Zu dieser Zeit kommen in der Niere schon die ersten Kokkenhaufen vor, selten in der Kapsel des Nierenknäuels, viel häufiger im Lumen der gewundenen Harncanälchen und der Henle'schen Schleifen.

Am zweiten Tage nach der Injection, — immer wenn eine Pyämie-erzeugende Dosis injicirt wurde, — finden sich keine Mikroorganismen mehr im Blute, und die Heerd-artigen Läsionen in der Niere und den anderen Organen sind entweder schon makroskopisch erkennbar oder lassen sich durch die mikroskopische Untersuchung nachweisen.

Kurz und gut, bei diesen Experimenten lässt sich das allmähliche Verschwinden der Staphylokokken aus dem Blute und deren Localisationen in den inneren Organen verfolgen.

Von grosser Wichtigkeit ist das Studium der einzelnen Heerd-artigen Localisationen und ihrer Genese. Eine eingehende (von Figuren begleitete) Beschreibung derselben werden wir in einer demnächst erscheinenden Publication geben; hier wollen wir die Haupt-Resultate unserer Forschungen nur kurz zusammenfassen.

Wie bereits von Anderen bei der reinen bakteriellen Pyämie-Form beim Menschen constatirt wurde, constatiren auch wir bei unseren Experimenten Heerde am häufigsten in der Niere, weniger häufig im Myocard und in den gestreiften Muskeln, seltener in der Leber und der Lunge, wie in der Milz, sehr selten im Knochenmark (nur 2 mal mikroskopische Heerde).

Die Nierenläsionen sind diejenigen, deren Pathogenese wir am Besten studiren konnten.

In der Niere trifft man immer diffuse degenerative Veränderungen (trübe Schwellung, hydropische Degeneration, Nekrose der Harncanälchen-Epithelien) an, die sich entweder auf die ganze Niere oder auf mehr oder weniger grosse Zonen derselben erstrecken. Es sind dies genau die gleichen diffusen Veränderungen, die wir durch subcutane Injectionen erhielten, und die wir auf die Wirkung der Staphylokokken-Toxine zurückführten.

Bei unseren, — mit Injection von kleinen, stark verdünnten Culturmengen ausgeführten — Experimenten traten die Heerd-artigen Läsionen in der Niere in der grossen Mehrzahl der Fälle unter der Form von kleinen, entweder unmittelbar unter der Kapsel oder in der Marksubstanz gelegenen, zuweilen radiär gegen den Papillengipfel verlängerten Abscessen auf. In seltenen Fällen entstanden grosse Infarcte, entweder in der Rinden- oder in der Marksubstanz. In einem Falle enthielt die Niere mehrere verschieden grosse Infarcte; hier (Kaninchen No. 5b) konnten wir die ausgedehnte Thrombose einer bogenförmigen Arterie constatiren, eine Thrombose, die sich auf die interlobulären

und die geradlinigen Arterien erstreckte. Wir unterlassen hier die Beschreibung der Infarcte und bemerken nur, dass bezüglich dieser Läsionen unsere Beobachtungen die von Passet, Lübbert und Ribbert gemachten bestätigen. Grösseres Interesse bietet die Genese der einfachen Abscesse.

Die Entstehung dieser Abscesse in der Niere wird gewöhnlich durch eine durch Mikrokokken bedingte Thrombose der Capillaren des Nierenknäuels mit nachfolgender Nekrose der umliegenden Partien und Eiterung erklärt.

Unseren Beobachtungen nach ist dieser Entstehungs-Modus der Abscesse ein thatsächlicher, der jedoch selten stattfindet. Er findet statt, wenn durch die Injection eine enorme Menge Bakterien auf einmal in den Kreislauf eingeführt wird, so dass sich leicht grosse Massen davon in den Capillaren des Knäuels anhäufen. Wird dagegen, wie bei unseren Experimenten, eine verhältnissmässig kleine Menge Bakterien im Blute suspendirt, dann steht, in der Mehrzahl der Fälle, die Entstehung der Abscesse in der Niere mit der Aussonderungs-Function dieses Organs in Zusammenhang, d. h. die Eiterheerde sind wesentlich durch Secretion bedingte Abscesse. Aus den in verschiedenen Zwischenräumen nach der Injection vorgenommenen mikroskopischen Untersuchungen geht hervor, dass die ersten Kokken-Localisationen in der Niere zumeist entweder in den Anfangs-Abschnitten der gewundenen Canälchen oder in den Henle'schen Schleifen stattfinden, verhältnissmässig selten in den Capillaren des Knäuels oder in der Kapselhöhle. In der Folge trifft man Bakterien-Anhäufungen auch in den geradlinigen Venen an, die häufig jene von Orth beschriebenen varicösen Dilatationen aufweisen. Um die Kokkenhaufen herum verfällt das Gewebe der Nekrose, und diese nekrotische Zone wird das Centrum eines kleinen Abscesses.

Diese Localisation der Kokken erklärt uns, warum die ganz kleinen Rinden-Abscesse so häufig unmittelbar unter der Kapsel ihren Sitz haben und an der Nieren-Oberfläche hervorragen (subcorticale Abscesse). Dieselben entstehen meistens in den ersten Abschnitten der gewundenen Canälchen, die, wie Golg nachwies, nach oben gegen die Kapsel verlaufen und, vielfältige

Krümmungen erleidend, jene, der Glomeruli ermangelnde, periphere Rindenschicht, die Cortex corticis Hyrtl's bilden. Damit schliessen wir nicht aus, dass manche von diesen Abscessen sich auch um den Knäuel herum gebildet haben, wie wir selbst dies zu constatiren Gelegenheit hatten.

Sie erklärt uns auch das häufige Vorkommen von Abscessen in der Marksubstanz, entsprechend den Kokken-Anhäufungen in den Henle'schen Schleifen, in den geradlinigen Canälchen und gestreckt verlaufenden Venen. Ferner nehmen in weiter vorgeschrittenen Stadien der Krankheit, wegen localer Verhältnisse, die Mark-Abscesse auch ohne neue Zufuhr von Bakterien auf dem hämatogenen Wege an Zahl zu; denn mit dem Grösserwerden der Rinden-Abscesse invadiren der Eiter und die Kokken andere Canälchen, häufen sich in den Henle'schen Schleifen oder in den geradlinigen Canälchen an und bilden Eitercylinder, die ihrerseits das Centrum von neuen Mark-Abscessen werden.

Aehnliche Befunde, wie diese experimentell von uns erhaltenen¹⁾, sind von verschiedenen Pathologen zum grossen Theil bei hämatogenen Eiterungen der Niere beim Menschen getroffen (und fragmentarisch mitgetheilt) worden. v. Recklinghausen wies schon vor vielen Jahren die Anwesenheit von Kokken in den Harncanälchen nach, und Orth stellte wiederholt die Behauptung auf, dass in Fällen von Pyämie, von Endocarditis ulcerosa und von verschiedenartigen Eiterungs-Processen Abscessen in der Marksubstanz der Niere und häufig wirkliche aus Mikroorganismen bestehende Cylinder in den Nierencanälchen vorkommen. Pfister hatte in einem Falle von Pyämie beim Menschen genau den gleichen Befund, wie wir bei unseren Kaninchen: die Abscessen hatten ihren Sitz in der Marksubstanz und die Mikroorganismen fanden sich zum grössten Theile in den geradlinigen Canälchen, zum Theile auch in den gestreckt verlaufenden Gefässen, während in der Rinde keine Mikroorganismen vorhanden waren. Dass diese durch Kokken-Aussonderung bedingte Eiterung ein beim Menschen wirk-

¹⁾ Ueber dieselben werden wir in einer zweiten Mittheilung ausführlicher berichten.

lich häufig stattfindender Process ist, das geht auch daraus hervor, dass sich in der Niere auf dieselbe Weise die hämatogene Tuberculose entwickelt. Die eingehenden anatomischen Untersuchungen Meyer's, durch welche die von Arnold und Baumgarten gemachten Befunde bestätigt wurden, haben dargethan, dass diese Form von Nieren-Tuberculose eine durch Aussonderung bedingte Tuberculose ist: die ersten Tuberkel bilden sich um die Nierencanälchen herum, und Tuberkel-Bacillen finden sich auch in den gesunden Canälchen, ohne dass tuberculöse Läsionen in den darüber gelegenen Partien beständen; das bedeutet, dass die Tuberkel-Bacillen durch die Wandung der Capillaren des Knäuels hindurchpassiren und, ohne sich im Knäuelapparat aufzuhalten, in die Harncanälchen wandern.

Uebrigens wird die Möglichkeit eines Durchgangs von Mikroorganismen durch die Wandung der Knäuelcapillaren hindurch, ohne dass Heerd-artige Läsionen im Organ bestehen (eine Frage, die lange Zeit discutirt wurde und mit der wir uns nicht weiter befassen wollen), durch die neuesten Beobachtungen immer mehr bestätigt¹⁾.

In unseren Fällen konnten wir ausserdem constatiren, welchen grossen Einfluss die diffusen Nieren-Veränderungen auf die Entstehung der Heerd-artigen Localisationen haben; dann die abgeschilferten Canälchen-Epithelien, die Trümmer der nekrotischen Epithelien, die freien Kerne und deren Bruchstücke bilden Cylinder, welche das Lumen der Canälchen, besonders an den zu ihrer Anhäufung geeignetsten Stellen, (Henle'sche Schleifen und geradlinige Canälchen) gänzlich oder zum Theil verstopfen.

In den gestreiften Muskeln trafen wir die Localisationen stets unter der Form von zumeist kleinen und deutlich abge-

¹⁾ Die Bakterien passiren durch die Wandung der Knäuelcapillaren hindurch, weil diese in Folge der Einwirkung der Bakteriengifte poröser wird. Von Vielen wird behauptet, dass der Durchgang in Folge des Auseinanderrückens der Endothelzellen erfolge; das ist jedoch nicht richtig, denn die letzten Capillar-Vezweigungen des Knäuels besitzen keine Endothel-Bekleidung, sondern haben eine homogene Wandung, auf welcher das glomerulöse Epithel (Ebner's Syncitium glomerularis) ruht, das eine Fortsetzung des die Kapsel bekleidenden Epithels ist (Drasch, Hortolès, Ebner u. A.).

grenzten, ovalen, mit der grösseren Achse parallel zur Längsachse der Muskelfasern gerichteten, selten grösseren und infiltrirten Abscessen an. Bei unseren Kaninchen fanden wir sie am häufigsten in besonderen Muskelgruppen: in erster Linie in den *Mm. psoas* und den *Mm. adductores femoris*; dann in den Muskeln der Bauchwand, weniger häufig in den Zwischen-Rippenmuskeln, sehr selten in anderen Muskeln. Diese Vertheilung hat, — wie wir später sehen werden, — eine gewisse Bedeutung.

Bei der Untersuchung der initialen Abscesschen, — in den Fällen, in denen der Tod des Kaninchens in kurzer Zeit erfolgte, — constatirten wir, dass sich der kleine Heerd zumeist an einer Stelle entwickelt, wo kleine Hämorrhagien bestanden; und oft liessen sich auch in den schon ausgebildeten Abscessen eine gewisse Anzahl von mehr oder weniger erhaltenen rothen Blutkörperchen und Hämatoidin-Krystallen, — ziemlich sichere Zeichen von vorausgegangenen Hämorrhagien, — durch das Mikroskop erkennen. Eine ausführliche histologische Beschreibung dieser Abscesse wollen wir hier nicht geben, da unsere Befunde von den schon bei der hämatogenen eiterigen Myositis bekannten nicht wesentlich abweichen. Dagegen möchten wir hier zwei Daten ausdrücklich hervorheben, nemlich die vorzugsweise in gewissen Muskelgruppen auftretende Localisation und das Vorhandensein von mehr oder weniger sichtbaren Hämorrhagien. An der Hand dieser Daten dürfte sich die Vertheilung der Eiterherde erklären lassen; denn bekanntlich entstehen bei Kaninchen, die im Contentiv-Apparat gehalten werden, in Folge der gewaltigen Anstrengungen, die sie zu machen pflegen, sehr häufig Localisationen und kleine Hämorrhagien gerade in jenen Muskelgruppen, die am häufigsten der Sitz von Abscessen sind, und zwar, was die Häufigkeit anbelangt, in der gleichen Reihenfolge für die einzelnen Muskeln: die ausgedehntesten Lacerationen, und oft multiple, pflegen in den *Mm. psoas*¹⁾ zu entstehen, und eben in diesen Muskeln werden gewöhnlich die grössten Abscesse, häufig von unregelmässiger Form, angetroffen.

¹⁾ wie Salvioli, im Gegensatz zu Gaule, nachwies, der sie, nach Abtragung der Halsympathicus-Ganglien, für trophische Veränderung hielt.

Im Myocard werden constant degenerative Veränderungen (körnige und fettige Degeneration) angetroffen, die meistens als mehr oder weniger ausgedehnte Flecke vertheilt sind, mitunter auch auf den grössten Theil des Organs sich erstrecken. Das Herz ist weich und schlaff. Es sind dies genau die gleichen Veränderungen, die wir nach subcutanen Injectionen angetroffen haben, und also auch in diesen Fällen sind sie das Product der Einwirkung der Staphylokokken-Toxine.

Die Heerd-artigen Veränderungen erscheinen im Herzen als kleine, in der Wandung der Ventrikel und im interventriculären Septum, — selten in der Wand der Sinus, — regellos vertheilte Abscesse. Bezüglich ihrer Histogenese haben wir nichts Neues oder Besonderes angetroffen; wir konnten die Anwesenheit von kleinen Kokkengruppen in den intramusculären Capillaren und rings um jene herum, die bekannte nekrotische Zone der Muskelzellen, sowie eiterige Infiltration constatiren.

In der Lunge haben einige frühere Forscher (Bonome, Ribbert) als die häufigste Erscheinung die Bildung von anämischen oder hämorrhagischen Infarcten beschrieben (Ribbert); In unseren Fällen konnten wir wirkliche Infarcte nur bei einem Kaninchen constatiren, dem mit einem Intervall von 2 Tagen 2 Cultur Dosen injicirt worden waren. Die Abscesse waren in unseren Fällen klein, und das Centrum derselben war meistens von einer Kokken-Anhäufung in den Capillaren gebildet. Um die Abscesse herum erscheinen die Alveolen oft mit katarrhalischen oder fibrinösem Exsudat angefüllt. Die von Riesenzellen und -Kernen des Marks in den Lungen-Capillaren gebildeten Embolien, die häufig bei der durch subcutane Injection hervorgerufenen Toxikämie angetroffen wurden, sind auch in diesen Pyämie-Fällen häufig. Mitunter sind die embolisirten Capillaren stark dilatirt und mit Blut angefüllt. Um diese Embolien herum beobachteten wir in einigen Fällen eine Infiltration von meistens vielkernigen oder Kern-Zertrümmerung aufweisenden Leukocyten.

Diese kleinen Heerde lassen sich schwer auffinden und erkennen, weil die Riesenzellen und -Kerne leicht und rasch von Leukocyten invadirt und zerstört werden; auch wenn sie erhalten sind, genügt eine nicht grosse Leukocyten-Anhäufung, um sie

vollständig zu verbergen und unkenntlich zu machen. Der eben erwähnte Befund liess den Verdacht in uns entstehen, dass diese Markzellen-Embolien die Localisation der Kokken begünstigen und so das Centrum eines Abscesses werden können. In diesen seltenen Heerden vermochten wir jedoch keine Kokken aufzufinden, weshalb diese unsere Anschauung nur den Werth einer plausiblen und mit den Grund-Anschauungen der allgemeinen Pathologie in Einklang stehenden Hypothese haben kann, nicht den einer feststehenden Thatsache.

Mit den Veränderungen der Leber werden wir uns in einer weiteren Mittheilung beschäftigen. Schon weiter oben bemerkten wir, dass sich bei endovenösen Injectionen nach 2—6 Stunden im Lumen einiger Capillaren des Acinus, besonders gegen die Peripherie dieses letzteren, aus abgeschilferten und nekrotischen Endothelien, Leukocyten, Zellentrümmern und Kokken bestehende Massen fanden, die das Gefässlumen verstopften. In einigen von diesen Pyämie-Fällen war der Befund ein ähnlicher, nur fand sich um das so verstopfte Capillar herum eine kleine Zone von nekrotischen Leberzellen, sowie Infiltration von vielkernigen und Kern-Zertrümmerung aufweisenden Leukocyten. Da, wie wir schon bei den (durch subcutane Injection von Cultur oder — den Experimenten Anderer nach — durch Injection der löslichen Staphylokokken-Producte hervorgerufenen) reinen Toxikämien bemerkten, in den Leber-Capillaren Abschilferung und Nekrose (Karyolysis und Karyorrhexis) der Endothelien sich findet, erklärt der oben beschriebene Befund, wie einige Bakterien, die von den Schutzmitteln des Organismus nicht vernichtet worden sind, in manchen durch thrombotische Massen von zerfallenen Elementen verstopften Capillaren einen günstigen Ort zu ihrer Ansiedelung finden.

Im Darme trafen wir fast constant diffuse Veränderungen (acuten Katarrh und Diarrhoe) an; nicht sehr häufig kleine Abscesschen in der Subserosa oder in der Mucosa.

Mit der Milz und dem Knochenmark wollen wir uns vorläufig nicht befassen. In diesen Organen trafen wir constant wesentlich die gleichen diffusen Veränderungen an, wie wir sie bei der Toxikämie und der reinen Bakteriämie beschrieben haben, jedoch mit vielen anderen Besonderheiten, die insofern

wichtig sind, als sie die allgemeine Reaction des Organismus auf die Infection kennzeichnen, die aber für die Pathogenese der Pyämie keinen grossen Werth haben.

Nie fanden wir Heerd-artige Localisationen im Gehirn und Rückenmark. Das stimmt mit den beim Menschen gemachten Befunden überein. Waldeyer fand auf 60 Fälle von Pyämie, in denen er die Autopsie vornahm, nur einmal Meningitis ventricularis purulenta, und Gussenbauer auf 38 von ihm secirte Fälle nur einmal einen kleinen Hirnrinden-Abscess an einem Heerd von Meningitis purulenta. Im Rückenmark und seinen Meningen seien nach Gussenbauer nie metastatische Pyämie-Heerde beobachtet worden (Gussenbauer, a. a. O., S. 240—42).

Sehen wir nun, nachdem wir die Resultate unserer Experimente mitgetheilt haben, zu, welchen Werth sie zur Lösung der auf S. 229 von uns aufgestellten Fragen: Wie vertheilen sich die Kokken in den Organen und wie und warum erfolgt deren Heerd-artige Localisation? haben können.

Was die Vertheilung der in den Kreislauf eingeführten Staphylokokken anbetrifft, so sahen wir, dass diese sich sofort vorzugsweise in gewissen Organen (Leber, Milz) anhäufen, wo sie wahrscheinlich durch mechanische Circulations-Verhältnisse (Trägheit des Stromes) zurückgehalten werden. In diesen Organen nehmen sie allmählich an Zahl ab und verschwinden zuletzt. Wahrscheinlich wirken hier jene Bakterien-schädigenden Kräfte des Organismus (Alexine, Phagocytose), welche die Factoren der natürlichen Immunität oder Widerstandsfähigkeit des Thieres darstellen, langsamer auf sie ein. Entspricht die injicirte Culturdose der von uns als „Pyämie-erzeugenden“ bezeichneten und sind in diesen Organen die Bedingungen zur Localisation, — von denen weiter unten die Rede sein wird —, vorhanden, so verschwinden die Kokken schliesslich ganz aus dem Blute und siedeln sich nur an jenen Localitäten des Organismus an, wo sie die zu ihrer Fixation geeigneten Bedingungen vorfinden.

Da bei Injection solcher Cultur Dosen alle Kokken, die sich im Blute finden, vernichtet werden, so leuchtet ein, dass die Schutzkräfte des Organismus fortfahren, zu wirken und die Kokken, die sich mit normalen Säften und Geweben in

Contact finden, angreifen und vernichten. Und wenn in diesen Fällen Heerd-artige Localisationen stattfinden, so ist dies mit dem Vorhandensein von primären Regressiv-Veränderungen der Gewebe in Beziehung zu bringen, die, wie wir gleich sehen werden, die Bedingung schaffen, welche den Sitz der metastatischen Heerde bestimmt.

Studiren wir nun diese zur Localisation der Kokken erforderliche Bedingung etwas eingehender, so sehen wir vor Allem, dass sie mit der Menge der in ein Organ verschleppten und hier einige Zeit verweilenden Kokken nicht in Beziehung steht; Beispiele hierfür sind die Leber und die Milz: erstere ist selten, letztere sehr selten der Sitz von metastatischen Heerden. Sie wird auch nicht durch die Vertheilung der Gefässe in den Organen repräsentirt. Marmorek (a. a. O. S. 148) meint, dass zur Hervorrufung der Pyämie nach endovenösen Injectionen der Bakterien-Invasion sich das mechanische Moment, nemlich die Kokken-Embolie, hinzugesellte; denn die Metastasen bilden sich in Organen mit End-Arterien. Dem ist jedoch nicht so. Einerseits haben uns unsere mikroskopischen Untersuchungen dargethan, wie selten Kokken-Embolie stattfindet und, wenn sie erfolgt, welche bescheidenen Proportionen sie annimmt. Andererseits ist es nicht richtig, dass bei dieser reinen bakteriellen Pyämie-Form die Metastasen sich in den End-Arterien bilden. Die Organe, welche die am meisten typischen End-Arterien besitzen, sind bekanntlich die Niere, die Milz und das Gehirn. Nun wohl, im Gehirn bilden sich fast nie Metastasen, in der Milz sehr selten, und was die Niere anbelangt, so haben wir schon dargethan, dass die in ihr entstehenden Heerde als durch Aussonderung bedingte Abscesse anzusehen sind, und dass hier selten Infarcte vorkommen, wenn die Experimente in der von uns befolgten Weise ausgeführt werden.

Eine absolute Bedingung zur Localisation ist auch nicht die Lumenweite der Capillaren der einzelnen Organe. Diesem Factor wurde in der That stets eine grosse Bedeutung bei den Bakterien-Localisationen beigemessen, und bei unseren Experimenten schienen die häufigen Localisationen in den gestreiften Muskeln, die sehr dünne Capillaren ($4\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$ μ) besitzen, beim ersten Blick diese Anschauung zu bestätigen, die zwar zutrifft, aber doch

nicht absolute und allgemeine Geltung haben kann. Dies wird dadurch dargethan, dass im Gehirn fast nie und im Rückenmark nie Metastasen beobachtet werden, während doch diese Organe Capillaren besitzen, die zu den dünnsten des Organismus gehören (die dünnsten des Gehirns $4\frac{1}{2} \mu$, die dünnsten des Rückenmarks 5μ — Kölliker, Handbuch, 2. Bd., S. 837). Hier möchten wir bemerken, dass die von Leyden gegebene Erklärung, nach welcher das seltene Vorkommen von Metastasen im Rückenmark von der sehr spitzwinkeligen Gabelung der Arterien abhängt, wohl für die thrombo-embolische, aber nicht für die reine bakterielle Pyämie-Form Geltung haben kann.

Endlich liesse sich der Verdacht erheben, dass bei unseren Experimenten die Localisation durch embolischen Verschluss mit in der injicirten Cultur vorhanden gewesenen fremdartigen Substanzen (Flocken, Eiweissmassen, Krystalle u. s. w.) bedingt sein konnte. Dieser Verdacht ist jedoch unbegründet; denn die gleichen Resultate erhielten wir bei Injection von durch schwedisches Papier filtrirten Culturen, in denen weder Flocken, noch andere Substanzen, die als Emboli hätten wirken können, vorhanden waren.

Unserer Meinung nach wird die Localisation der Kokken in einem Organ durch zwei Factoren bestimmt; es sind dies: erstens der Grad, in welchem das Organ zur natürlichen Immunität beiträgt, oder, mit anderen Worten, der Widerstandscoefficient desselben; zweitens, von grösserer Bedeutung sind, zum Theil von degenerativen Veränderungen, zum Theil von der normalen oder pathologischen Function des betreffenden Organs abhängige, locale Verhältnisse.

Prüfen wir diese beiden Factoren.

1. Bekanntlich entwickeln sich die Eiterungs-Processen in gewissen Organen im Allgemeinen mit geringerer Häufigkeit, geringerer Heftigkeit und geringerer Diffusion, als in anderen. Ein Beispiel hierfür giebt das Central-Nervensystem. Wir wissen bereits, — abgesehen von der grossen Seltenheit der metastatischen Hirnabscesse¹⁾ —, dass sowohl die durch directe traumatische

¹⁾ Die Meningo-Encephalitiden und die secundär nach Bronchitis putrida oder Bronchiektasie entstandenen Gehirn-Abscesse, die häufig sein sollen (Näther), dürften wohl nicht als embolische Herde zu be-

Infection, als die durch Fortpflanzung aus benachbarten Organen entstandenen Hirn-Eiterungen fast immer einen langsamen Verlauf nehmen. Ferner, wer die Hervorrufung von Hirn-Abscessen experimentell zu studiren versucht hat, weiss, wie schwer sich solche erhalten lassen¹⁾, und dass man, soll der Versuch gelingen, verhältnissmässig grosse Mengen von pyogenen Kokken einführen muss (Barbacci, Fieschi). Und endlich entfaltet das Gehirn, wie dies die von de Gaetano ausgeführten Untersuchungen dargethan haben, auch den chemischen pyogenen Substanzen gegenüber eine grosse Resistenz. Das hängt zum Theil von der Widerstandsfähigkeit der Neuroglia ab (D'Antona, Durante); aber zum Theil spricht dieses Verhalten der Nerven-Substanz gegen die verschiedenartigen pyogenen Gifte zu Gunsten der Anschauung, dass die Nervensubstanz, analog ihrem Verhalten dem Tetanusgift gegenüber, ein hohes Vermögen zur Fixation der pyogenen Gifte besitze.²⁾

Die Lunge entfaltet, wie aus den Experimenten Roger's hervorgeht, ebenfalls eine hervorragende Wirkung gegen die pyogenen Kokken; und wenn sie dessen ungeachtet nicht selten der Sitz von Eiterungs-Processen ist, so hängt dies von der Stellung ab, die sie im Circulationsbaum einnimmt, sowie davon, dass die Krankheits-Erreger auf verschiedenen Wegen (dem Blutwege, pleuralen Lymphwege, Bronchialwege) in sie hinein gelangen können.

Die Leber, die Milz, das Knochenmark äussern eine weniger energische Bakterien-schädigende Wirkung, die aber, da sie längere Zeit fort dauert, schliesslich ebenfalls die Kokken vernichtet. Dass in der Leber weniger selten, als in der Milz und im Knochenmark, Bildung von Heerden stattfindet, ist

trachten sein, sondern eher als entstanden durch Fortpflanzung von Eiterungs-Processen der Schleimhäute der Schädelbasis auf die im Schädel eingeschlossenen Organe, d. h. als otogene oder rhinogene Endocranial-Affectionen (D'Antona).

¹⁾ Wurtz schrieb 1897, dass es bisher niemandem gelungen war, Hirn-Abscesse experimentell zu erhalten.

²⁾ Diese klinischen und experimentellen Daten bestätigen nicht die Meinung Roger's (Semaine médicale 1898), nach welcher der Staphylokokkus im Gehirn einen ausgezeichneten Nährboden finde.

wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass in die Leber eine grössere Anzahl Kokken gelangt, als in die anderen Organe, und dass sich, da wegen der degenerativen Veränderungen derselben leichter die localen Bedingungen einer verminderten Resistenz (wovon weiter unten die Rede sein wird) entstehen, lebensfähige Kokken leichter in ihr localisiren können.

2. Die Haupt-Bedingung jedoch, die die Bakterien-Localisation begünstigt, wird durch die Stellen des geringeren Widerstandes dargestellt, die sich in den verschiedenen Organen in verschiedenem Grade, in verschiedener Ausdehnung und durch einen verschiedenen Entstehungs-Mechanismus bilden.

Das deutlichste Beispiel hierfür giebt die Niere. Da dieselbe die Aufgabe hat, alle fremdartigen Substanzen des Blutes auszusondern, ist sie das Organ, das in der Mehrzahl der Fälle von Seiten der Staphylokokken-Toxine am stärksten und ausgedehntesten verändert wird. Die Zellentrümmer und abgeschilferten Elemente häufen sich in den Canälchen an besonderen Stellen an, wo sie durch die Gestalt oder Anordnung der Canälchen im Fortschreiten behindert werden; die Kokken, die durch den Knäuel hindurch passirt und in das Lumen der Canälchen gelangt sind, um hier ausgesondert zu werden, finden in diesen nekrotischen Massen zunächst ein mechanisches Hinderniss, so dass sie nicht vorrücken und ausgesondert werden können, sodann ein antibakterieller Eigenschaften ermangelndes und sogar einen ausgezeichneten Nährboden darstellendes Material. Eine weitere günstige Bedingung zu ihrer Localisation wird von den veränderten, aber noch ihren Platz einnehmenden Epithelien der gewundenen Canälchen und der intermediären Portionen (die sich zuerst verändern) gegeben. Hier setzen sich die Kokken fest, hier vermehren sie sich und üben ihre Wirkung aus. Endlich bleibt ein Theil der Kokken an den durch die Einwirkung der Toxine veränderten Wänden der Knäuel- oder der Kapsel-Capillaren haften oder setzt sich an den Wänden der geradlinigen Venen fest, in die sie entweder mit dem zurückfliessenden Blute des Knäuels und des Capillarnetzes direct hinein gelangen, oder, mittelst secundären Durchgangs durch das Capillarnetz, aus den Canälen, in denen sie sich angehäuft und deren Wände sie invadirt und zerstört hatten.

Ein anderes Beispiel geben die gestreiften Muskeln. Wir haben bereits oben dargethan, dass im Muskelsystem die Kokken sich in jenen Muskeln und Muskelgruppen localisiren, in denen Lacerationen zu entstehen pflegen, von denen wir oft Spuren in den noch nachweisbaren Hämorrhagie-Resten zu beachten Gelegenheit hatten.

Im Herzen haben uns unsere Untersuchungen nichts Neues erheben lassen. Doch zögern wir nicht, als wahrscheinlich die Meinung auszudrücken, dass die grosse Häufigkeit der Localisation in diesem Organ mit dem sehr häufigen, ja fast constanten Auftreten von durch die Staphylokokken-Toxine hervorgerufenen diffusen Veränderungen in Beziehung zu bringen sei. Die Zonen körniger und acuter fettiger Degeneration, die zuweilen an gegebenen Stellen sehr ausgeprägt erscheinen, und die constant sich hinzu gesellenden Veränderungen der Gefässwände begünstigen die Ansiedelung der Mikroorganismen.

In der Leber bilden die kleinen, aus abgeschilferten Zellen bestehenden Pfropfen in den Capillaren des Acinus ebenfalls eine günstige Bedingung zur Ansiedelung der Kokken.

Wenn wir nun einen Rückblick auf alle constatirten Veränderungen werfen und sie unter einander in Zusammenhang bringen, so ergibt sich, dass bei der durch den Staphylokokkus hervorgerufenen reinen bakteriellen Pyämie-Form die Localisationen der Kokken an Stellen stattfinden, an denen gewisse Bedingungen vorhanden sind, und die wir als Orte des geringeren Widerstandes bezeichnen können. Dieselben sind zum grössten Theile das Product der nekrotisirenden und degenerirenden Wirkung des Staphylokokken-Toxins (Niere, Myocard, Leber), zum Theil sind sie durch von der Function des Organs bewirkte mechanische Bedingungen bestimmt (Niere), und zum Theil endlich durch von äusseren oder inneren Ursachen hervorgerufene traumatische Wirkungen (Rupturen in Folge energischer Muskel-Contraction). Alle diese von uns hervorgehobenen Erscheinungen und Folgen erklären, unserer Meinung nach, den Entstehungs-Mechanismus der metastatischen Heerde bei der reinen bakteriellen Pyämie ziemlich deutlich. Und sie lassen uns auch begreifen, warum die Heerde hier anders vertheilt sind, als bei der thrombo-

embolischen Pyaemie, bei welcher das von den Dimensionen des Embolus dargestellte, rein mechanische Moment der Hauptfactor der Localisation ist, vor dessen Bedeutung die von den anatomischen und functionellen Veränderungen des Organs und von dessen Widerstands-Coefficienten gegebenen localen Bedingungen in zweite Linie treten.

C. Es bliebe uns jetzt noch übrig, von der mit Bakteriämie verbundenen Pyämie-Form zu sprechen, die durch Injection einer Culturmenge erhalten wird, die grösser ist, als die eine einfache Pyämie erzeugende, und geringer, als die durch Toxikämie und Bakteriämie acut den Tod hervorrufende (s. S. 225). Doch genügen wenige Worte, da in diesen Fällen die gleichen diffusen, Heerd-artigen Läsionen angetroffen werden, die wir bei der Pyämie beschrieben haben, nur dass sich ausserdem Bakterien im circulirenden Blute und in den Capillaren der Organe finden. Mitunter sind die diffusen Veränderungen schwerere, und die Exsudate erscheinen besonders in den serösen Höhlen bluthaltig; häufig lassen sich auch Hämorrhagien im Parenchym der Organe constatiren.

Wir müssen nun noch, um besser zu erklären, was wir zu Anfang unserer Mittheilung nur kurz andeuteten, über die Ausnahmen berichten, die wir im Resultat einiger Experimente hatten.

Bei zwei Experimenten, bei denen die Resultate abwichen von den bei den übrigen ähnlichen Experimenten erhaltenen, ist der Grund davon darin zu suchen, dass während einer längeren Pause in den Experimenten, (wegen der Herbstferien, in denen die Experimente in längeren Zwischenräumen vorgenommen wurden), die Virulenz des Staphylokokkus abgenommen hatte; die Dosis von $\frac{1}{16}$ ccm Cultur z. B., die im Juli 1899 ein Thier an mit Bakteriämie verbundener Pyämie zu Grunde gehen liess, tödtete im November ein anderes Thier durch Pyämie.

Die übrigen abweichenden Resultate liessen sich stets mit Differenzen im Resistenzvermögen des Thieres in Beziehung bringen. Meistens handelte es sich um Differenzen im Gewicht und im Alter; z. B. die Dosis von $\frac{1}{2}$ ccm tödtete ein 900 gr schweres Kaninchen in 24 Stunden durch mit Bakteriämie verbundene Toxikämie und ein 1350 gr wiegendes Kaninchen in 3 Tagen durch mit Bakteriämie verbundene Pyämie; und die

Dosis von $\frac{1}{20}$ ccm tödtete ein 1025 gr wiegendes Kaninchen in 38 Stunden, ein 2000 gr wiegendes dagegen erst in 6 Tagen.

Endlich erwiesen sich die trächtigen Kaninchenweibchen stets weniger resistent gegen die Infection; z. B. die Dosis von $\frac{1}{100}$ ccm (im December 1899) tödtete ein 1150 gr wiegendes Kaninchen in 7 Tagen durch Pyämie, dagegen ein ebensoviel wiegendes trächtiges Kaninchenweibchen (in der Mitte der Schwangerschafts-Periode) in 3 Tagen durch mit Bakteriämie verbundene Pyämie. Diese geringere Resistenz der trächtigen Kaninchenweibchen gegen die Staphylokokken-Infection war schon von Ribbert beobachtet worden und stimmt mit dem überein, was Löffler, Behring und Nissen beim Milzbrand der Ratten beobachteten.¹⁾

Um diese Thatsache zu erklären, müssen wir bedenken, dass während der Schwangerschaft eine allgemeine Modification im Stoffwechsel der Zellen stattfindet, (dies wird uns durch die Modification verschiedener Organe, durch jene Art von physiogischer Osteomalacie (Hanau) u. s. w., die man bei Schwangeren beobachtet, angezeigt), aus welcher eine Modification im Wirkungsgrade der Factoren der natürlichen Immunität resultiren muss.

Nachdem wir die Resultate unserer Experimente summarisch mitgetheilt und einen Theil derselben zu erklären versucht haben, wollen wir jetzt zusehen, ob sich Schlüsse allgemeinen Charakters daraus ziehen lassen, d. h. ob sie uns zu erklären vermögen, warum die durch den Staphylokokkus bedingte Allgemein-Affection bald die eine, bald die andere Form annimmt.

Bei allen durch den Staphylokokkus bedingten Allgemein-Affectionen ist die Intoxication die Haupt-Erscheinung. Sie besteht constant bei allen Formen der Affection, ist die Haupt-Ursache der diffusen Veränderungen der Organe und bildet das primitive Substrat der Heerd-artigen Veränderungen. Die diffusen Läsionen der Organe bei der Pyämie, der Bakteriämie und den combinirten Formen sind, — abgesehen von der Frage

¹⁾ Im Gegensatze zu diesen Resultaten scheint eine Reihe von älteren klinischen Statistiken darthun zu wollen, dass beim Menschengeschlecht die schwangeren Frauen gegen eine Reihe von Infectionen wenig empfänglich sind (Virchow); nach Liebermeister, Zülzer gegen Typhus, nach Thomas u. A. gegen Scharlach.

des Grades —, von derselben Art, wie die bei der einfachen Toxikämie. Wir wollen auf die Frage vom Wirkungs-Mechanismus des Staphylokokken-Toxins und auf die Frage von der Todesursache nicht eingehen. Sicherlich sind jedoch in manchen rasch letal verlaufenden Fällen von sehr acuter Toxikämie oder von mit Bakteriämie verbundener Toxikämie die anatomischen Veränderungen der Brust- und Bauchorgane und des Blut- und Lymphgefäß-Systems so leichte, dass sich die Todesursache einer acuten Vergiftung des Central-Nervensystems zuschreiben lässt; doch sind die wenigen, durch neuere Untersuchungen (besonders nach der Nissl'schen Methode) erhaltenen Daten über die Veränderungen dieses letzteren noch zu mangelhafte und zu unsichere, als dass sie einen festen Anhaltspunkt zur Beurtheilung geben könnten.

Die durch die Intoxication hervorgerufenen diffusen Organ-Veränderungen benachtheiligen nicht nur an und für sich selbst die allgemeine Functionsfähigkeit des Organismus, sondern schaffen auch abnorme locale physische Verhältnisse (Orte des geringeren Widerstandes), welche die Localisation der Mikroorganismen und die Entstehung von Heerd-artigen Läsionen begünstigen.

Endlich ist es die Intoxication, die dadurch, dass sie das Resistenzvermögen des Organismus verringert oder neutralisirt, den Weg zur Allgemein-Infection erleichtert.

Aber warum, — die Grund-Erscheinung der Intoxication als gegeben gelten lassend —, gesellt sich ihr das eine Mal die Bakteriämie, ein anderes Mal die Pyämie hinzu?

Die oben mitgetheilten Resultate thun dar, dass dies vom Grade und von der Art der Intoxication abhängt. — Prüfen wir daraufhin die einzelnen Fälle.

Bei den subcutanen Infectionen sahen wir, dass die Injection von verhältnissmässig kleinen Cultur Dosen den Tod durch Toxikämie zur Folge hat; bei Injection von grösseren Dosen gesellt sich zur Toxikämie die Bakteriämie hinzu. In dem einen Falle hat man die allgemeine Wirkung, die bedingt ist durch die Resorption der zum Theil mittelst der Injection eingeführten, zum Theil im localen Heerde erzeugten Toxine; im anderen Falle gesellt sich der Wirkung der resorbirten Toxine die Anwesenheit und Vermehrung der Mikroorganismen im Blute und

in den Organen, sowie die Wirkung neuer, von den Mikroorganismen an diesen Stellen erzeugter Toxin-Mengen hinzu. Diese zwei Formen — Toxikämie und mit der Bakteriämie verbundene Toxikämie — lassen sich leicht erklären.

Zunächst ist in Betracht zu ziehen, dass bei jeder subcutanen Injection, wie anzunehmen ist, eine gewisse Anzahl Bakterien sofort im Augenblick der Injection resorbirt wird und entweder in die regionären Lymphdrüsen, oder direct in den Kreislauf tritt; dies lässt sich annehmen sowohl aus Analogie mit dem, was bei Injection von feinkörnigen, leblosen Substanzen geschieht, als auch auf Grund von experimentellen Daten, die zum Theil diesen Durchgang darthun. Sehr wahrscheinlich tritt eine Anzahl von Kokken auch noch einige Zeit nach der Injection in den Kreislauf, ehe um den Kokkenheerd herum eine Anhäufung von Elementen stattfindet, die durch ihre Erzeugung von Alexinen und ihr phagocytäres Vermögen die Virulenz abschwächen und die Verbreitung der Keime verhindern. Die unter diesen Verhältnissen in das circulirende Blut tretenden Kokken werden durch das bakteriolytische und die anderen Resistenzvermögen des Organismus, die durch die bis zu jenem Augenblicke vorhanden gewesene Toxinmenge noch nicht aufgehoben oder stark modificirt worden sind, sofort vernichtet. So bleibt nur das Toxin, das langsam, aber anhaltend wirkt, und dem also die schweren Veränderungen der Organe zuzuschreiben sind, in Folge deren eine Veränderung der Allgemein-Function des Organismus stattfindet, die oft zum Tode führt.

Mit einer reichlichen Culturdosirung wird eine grössere Menge Kokken und eine grössere Menge Toxin eingeführt. In Folge der heftigen Intoxication werden die Resistenzvermögen des Organismus untüchtig; die in den Kreislauf dringenden Mikroorganismen erfahren Anfangs keine grosse Schädigung; mit dem Zunehmen der Intoxication in Folge der Resorption von neuem, im localen Heerde gebildeten Toxin werden die Kokken nicht nur nicht mehr vernichtet, sondern können sich im Gegentheil im Blute vermehren und so die Bakteriämie hervorrufen. Eine heftige Intoxication mit raschem Eindringen von Staphylokokken in das Blut, wie wir sie experimentell erzeugen, ist beim Menschen etwas Aussergewöhnliches; über einen Fall dieser Art

hat Brunner berichtet, und ein anderer ist neuerdings (März 1900) von Ashton Berg¹⁾ mitgetheilt worden.

Der Entstehungs-Mechanismus dieser Formen lässt sich also leicht erklären. Aber warum gelingt es nicht, durch subcutane Injection Pyämie zu erzeugen?

Wir werden den Grund davon besser begreifen, wenn wir uns die bei den endovenösen Injectionen erhaltenen Resultate vergegenwärtigen.

Wir sahen, dass bei Injection von starken Dosen einer virulenten Cultur eine heftige Vergiftung mit rascher Aufhebung der Resistenzvermögen eintritt, wobei die eingeführten Kokken im Blute weiter leben, sich hier vermehren und den anatomischen Befund der Bakteriämie geben.

Kleine Dosen rufen dagegen eine Vergiftung mittleren Grades hervor; die verringerten, aber nicht aufgehobenen Resistenzvermögen fahren fort zu wirken, so dass die Kokken zuerst im kreisenden Blute, dann in den Organen langsam vernichtet werden²⁾, und nur einige von ihnen, die an gewisse Orte eines geringeren Widerstandes gelangt sind³⁾, finden in jenen abgestorbenen oder nicht sehr vitalen Geweben einen guten Nährboden, vermehren sich hier und erzeugen die metastatischen Eiterherde. Damit jedoch diese Localisation stattfinde, muss im Kreislaufe eine gewisse Anzahl von Kokken vorhanden sein, von denen einige der bakteriolytischen und phagocyären Wirkung entgehen.

Es müssen also zur experimentellen Erzeugung der reinen bakteriellen Pyämie durch endovenöse Injection

¹⁾ Dieser letztere ist in der That ein sehr seltener Fall. Es handelte sich um einen 8jährigen Knaben, der an acuter Osteomyelitis des Schenkelbeins litt und ausserdem schwere Erscheinungen von allgemeiner Vergiftung aufwies (Temp. 105°, schwere Hirn-Erscheinungen, Delirium). Aus dem circulirenden Blute und dem Harn liess sich 3 Wochen lang der Staphylokokkus isoliren, während mit Material aus dem Markcanal gemachte Aussaten steril blieben (?!). Parenchymatöse Degeneration in allen Organen. Es bildeten sich keine metastatischen Eiterherde (!). Patient genas in etwa 5 Monaten.

²⁾ S. oben die Experimente, bei denen die Thiere verschieden lange Zeit nach der Injection getödtet wurden.

³⁾ S. oben die Bildung solcher Orte des geringeren Widerstandes.

gleichzeitig folgende Bedingungen vorhanden sein: 1. mässige Intoxication, die eine Abschwächung der Resistenzvermögen des Organismus bis zu einem gewissen Grade herbeiführt; 2. Vorhandensein von Orten des geringeren Widerstandes (Degenerationen, verhinderte Secretion oder Circulation, hochgradige Läsionen, Hämorrhagien u. s. w.); 3. gleichzeitiges Eindringen von zahlreichen Kokken in den Kreislauf.

Jetzt, nachdem wir diese Bedingungen specificirt haben, lässt sich begreifen, warum nach subcutanen Injectionen nie oder sehr selten Pyämie entsteht. Bei diesen können die Staphylokokken nur im Augenblicke der Injection oder bald darauf zahlreich in das Blut dringen, und dann sind, wenn die Intoxication eine leichtgradige ist, die Schutzvermögen noch in Function und die Kokken werden sofort vernichtet; ist die Intoxication eine schwere, dann bleiben die Kokken am Leben und vermehren sich im Blute. Wenn in einer zweiten Zeit, d. h. in einem Augenblicke, wo die Resistenzvermögen etwas abgeschwächt sind, Kokken in reichlicher Anzahl vom localen Heerde aus in das Blut eindringen, dann könnte die Bedingung der theilweisen Persistenz von lebenden Kokken und deren Localisation an den Orten des geringeren Widerstandes zu Stande kommen. Doch, wie wir weiter oben sahen, findet bei Thieren (Kaninchen) ein solches späteres Eindringen von Kokken in den Kreislauf für gewöhnlich nicht statt.

Von den zur Erzeugung der reinen bakteriellen Pyämie erforderlichen drei Bedingungen setzt die dritte, das gleichzeitige Eindringen von zahlreichen Kokken in den Kreislauf, voraus, dass im Gewebe, dem Sitze der localen Läsion, die Resorption mit grosser Leichtigkeit stattfinde. Dass dem wirklich so sei, wird dadurch dargethan, dass sich bei Kaninchen die Pyämie zuweilen durch Injectionen in das Peritoneum erhalten lässt; das ist darauf zurückzuführen, dass das Peritoneum zugänglichere und geräumigere Wege darbietet, auf denen zahlreiche Kokken gleichzeitig in den Kreislauf dringen können.

Aber ausser den localen anatomischen Verhältnissen ist es noch eine andere Ursache, nemlich die Virulenz des Staphylokokkus, die das leichtere Eindringen der Keime in den Kreislauf bewirkt. In Folge der nekrotisirenden Wirkung,

welche die toxischen Substanzen des Staphylokokkus entfalten, entstehen um so frühzeitigere, ausgedehntere und tiefere Veränderungen und Nekrosen an den Gefässwänden, je stärker die Virulenz des Staphylokokkus ist; diese Veränderungen der Gefässe, besonders der kleinen Venen, erleichtern das Eindringen der Kokken in den Kreislauf.

Fast nie gelingt es, alle zur Entwicklung der Pyämie erforderlichen Bedingungen experimentell zu erzeugen, da es sehr schwer ist, die Dosis im Verhältniss nicht nur zum Alter und Gewicht, sondern auch zum individuellen Resistenzvermögen jedes Versuchstieres genau abzumessen, so dass die Dosis das eine Mal zu klein ist und eine Toxikämie hervorruft, ein anderes Mal zu gross ausfällt und den Tod durch Toxikämie mit Bakteriämie bewirkt.

Beim Menschen dagegen kommen diese Bedingungen viel leichter zu Stande, und zwar aus drei Gründen: erstens, weil der Mensch, da der thierische Organismus gegen die Staphylokokkengifte empfindlicher ist, die kleinsten Unterschiede in der Wirksamkeit derselben wahrzunehmen vermag; zweitens, weil bei der Infection beim Menschen nicht, wie bei der experimentellen, ein erstes Eindringen einer Giftdosis auf einmal stattfindet, sondern die Resorption und Anhäufung des Toxins im Kreislauf langsam erfolgt, d. h. gleichen Schritt hält mit der Entwicklung des localen Herdes und deshalb die zum Eindringen und zur Localisation der Kokken geeigneten Augenblicke leichter eintreten; drittens endlich, weil im Allgemeinen die primären pyogenen Herde, die am häufigsten zur Pyämie führen (Osteomyelitis, Mittelohr-Eiterungen, Endo- und Parametritis u.s.w.) in Organen ihren Sitz zu haben pflegen, in denen die Resorption leicht von Statten geht.

Da die erwähnten Bedingungen verhältnissmässig selten gleichzeitig bestehen, um zum Auftreten der Pyämie mitzuwirken, so lässt sich begreifen, warum unter Hunderten und Tausenden von selbst schweren und ausgedehnten Eiterungs-Processen nur in ganz seltenen Fällen Pyämie eintritt.

Wir wollen nun festzustellen suchen, welchen Antheil die Virulenz des Staphylokokkus an dem Zustandekommen der Pyämie hat.

Wie wir wiederholt bemerkten, ist der Grad der Intoxication Grundbedingung. Beim Feststellen des Grades einer Intoxication hat nun im Allgemeinen zuweilen die Menge des eingeführten Giftes (wenn dieses nicht sehr wirksam ist) eine grössere Bedeutung, andere Male direct der Wirkungsgrad desselben (wenn es sehr wirksam ist). Im vorliegenden Falle lässt sich der Intoxicationsgrad mit der Giftmenge nicht in Beziehung bringen, wenn man experimentell klinische Formen von durch Staphylokokken bedingten Allgemein-Affectionen hervorrufen will, die sich den beim Menschen auftretenden nähern. In der That lässt sich durch Injection von grossen Culturdosen Pyämie erzeugen (Ribbert); aber wie wir schon weiter oben bemerkten, sind die Bedingungen in diesem Falle ganz andere, als die beim Menschen beobachteten.

Dagegen sahen wir, wie sich durch Steigerung der Virulenz des Staphylokokkus mittelst Hindurchschickungen desselben durch den Thierkörper erreichen lässt, dass ganz kleine Dosen genügen, um Pyämie hervorzurufen. Hieraus geht deutlich hervor, dass in diesen Fällen der Intoxicationsgrad mit dem Virulenzgrade des Staphylokokkus, d. h. also mit der Wirksamkeit seiner toxischen Substanzen in Beziehung gebracht werden muss.

Der Virulenzgrad des Staphylokokkus hängt von dessen grösserer oder geringerer Anpassung an das Leben im thierischen Organismus ab. Wir stimmen also mit Lingelsheim vollständig überein in der Annahme, dass der virulente Staphylokokkus die Resistenzvermögen des Organismus überwindet, nicht weil sein Körper der Wirkung jener einen grösseren Widerstand entgegengesetzt, sondern weil er, da er sich schon dem Leben im thierischen Organismus angepasst hat, sich hier gleich nach seinem Eintritt vermehrt, denselben durch die sofort von ihm erzeugten Toxine vergiftet und dessen Resistenzvermögen sofort herabsetzt oder aufhebt.

Und da die Lebensbedingungen bei den verschiedenen Thierarten nicht die gleichen sind, so erlangt der Staphylokokkus, in Folge wiederholter Durchgänge durch eine Thierart, eine specifische Virulenz für dieselbe, welche die Virulenz, die er für andere Thierarten hat, zuweilen bedeutend übertrifft.

So können wir einen mit einer specifischen Virulenz für den Menschen ausgestatteten Staphylokokkus haben, die derselbe in Folge wiederholter Uebertragungen von einem Menschen auf den anderen erlangt hat, ohne dass sie durch längeres Verweilen im Aussengebiet abgeschwächt worden ist. Beispiele hierfür sind jene localen Eiterungen, die in Hospitälern und Kliniken, trotz aller aseptischen und antiseptischen Vorsichtsmaassregeln, von Zeit zu Zeit in epidemischer Form bei den Operirten auftreten.

Aber noch mehr! Der Staphylokokkus (wie auch der Streptokokkus), der sich dem menschlichen Organismus schon angepasst, d. h. eine specifische Virulenz für den Menschen hat, ruft bei seinen Durchgängen durch den menschlichen Körper zuweilen (vielleicht wegen Bestehens von uns bis jetzt noch unbekannten Bedingungen) vorzugsweise eine bestimmte, entweder locale oder allgemeine Form von pyogener Affection hervor, d. h. er entfaltet eine specifische Virulenz für eine gegebene Form von pyogener Affection. Einige klinische Beobachtungen bestätigen dies. So vor Allem das epidemische Auftreten von schweren Fällen von Osteomyelitis in hinsichtlich des Klimas und der Lebensbedingungen von einander sehr verschiedenen Gegenden (wie in den Gebirgsgegenden Süddeutschlands und an der Küste des Baltischen Meeres), so dass sich bis zu einem gewissen Punkte ein Einfluss des Klimas ausschliessen lässt. Einen noch glänzenderen Beweis hierfür geben die Pyämie-Epidemien der vorantiseptischen Zeit, indem nicht selten (besonders in den Kriegen) die Verwundeten ganzer chirurgischer Sectionen, die nach einander durch den Operateur inficirt worden waren, alle, mitunter ohne Ausnahme, der Eiter-Infektion erlagen. Einen indirecten Beweis hierfür endlich giebt die grosse Seltenheit der Pyämie in gegenwärtiger Zeit, obgleich auch jetzt schwer inficirte accidentelle Wunden durchaus nicht selten sind und mitunter, auf dem Lande, nicht mit allen Vorsichtsmaassregeln behandelt werden. Dies liesse sich nicht begreifen, wenn man nicht annähme, dass pyogene Kokken, Staphylo- und Streptokokken, die in Folge einer ununterbrochenen Reihe von Durchgängen durch den Menschen einen so hohen Grad von specifischer Virulenz erlangt haben, dass sie mit grosser

Leichtigkeit Pyämie zu erzeugen vermögen, in gegenwärtiger Zeit nicht mehr so häufig vorkommen, wie ehemals.

Nachdem wir die Resultate unserer Untersuchungen und die Erwägungen, die sie eingeben, in aller Kürze dargelegt haben, können wir nun folgende allgemeine Schlüsse formuliren:

1. Die drei Haupt-Formen, unter denen die durch den Staphylokokkus bedingte Allgemein-Affection auftreten kann: Toxikämie, Toxikämie mit Bakteriämie, Pyämie, sind innig an einander gebunden. Wenn die gleiche Infection, die wesentlich durch das Eindringen von toxischen Substanzen und von Kokken von einem localen Heerde aus in den Kreislauf charakterisirt ist, bald die Merkmale der einen, bald die der anderen Form annimmt, so ist das in Beziehung zu bringen:

a) mit dem Grade und der Art der Virulenz des Keimes (specifische Virulenzen),

b) mit dem Bestehen oder Nichtbestehen von prädisponirenden localen Bedingungen (Orte des geringeren Widerstandes),

c) mit dem grösseren oder geringeren Resorptionsvermögen des betreffenden Körperteiles,

d) endlich mit dem Coëfficienten der allgemeinen oder localen natürlichen Immunität jedes einzelnen Individuums.

2. Bei allen Formen der durch den Staphylokokkus bedingten Allgemein-Affection ist die erste, die constante und Grund-Erscheinung, die Intoxication. Sie ist die unmittelbare Ursache aller diffusen Organ-Veränderungen und bereitet das Substrat zu den metastatischen Bakterien-Localisationen zu. Denn die diffusen Organ-Veränderungen benachtheiligen nicht nur als solche die Allgemein-Function des Organismus, sondern schaffen auch abnorme locale physische Bedingungen (Orte des geringeren Widerstandes), die die Localisation der Kokken und die Bildung von Heerd-artigen Läsionen begünstigen.

3. Zur Hervorrufung der reinen bakteriellen Pyämie-Form ist das gleichzeitige Bestehen folgender Bedingungen erforderlich:

a) mässige Intoxication, die die Resistenzvermögen des Organismus bis zu einem gewissen Grade herabsetzt, aber sie nicht aufhebt,

b) Bestehen von Orten eines geringeren Widerstandes (Degenerationen, verhinderte Secretion oder Circulation, heftige Läsionen, Hämorrhagien u. s. w.).

c) gleichzeitiges Eindringen von zahlreichen Kokken in den Kreislauf.

Das leichtere oder schwerere Eindringen des Staphylokokkus hängt zum Theil von den localen Resorptions-Verhältnissen, zum Theil von seinem Virulenzgrade ab.

4. Bei der reinen bakteriellen Pyämie-Form steht die Vertheilung der metastatischen Heerde mit den localen physischen Bedingungen eines geringeren Widerstandes in Beziehung. Die metastatischen Heerde in der Niere sind meistens durch Aussonderung bedingte Abscesse. Die Heerde in den willkürlichen Muskeln und im Myocard stehen mit Degenerationen, Nekrosen und circumscribten Hämorrhagien in Beziehung. Die Heerde in der Leber und Lunge stehen sehr wahrscheinlich mit durch die Intoxication hervorgerufenen Veränderungen der Gefäss-Elemente in Beziehung.

Eine ausführliche Beschreibung der diffusen Organ-Veränderungen und der metastatischen Localisationen werden wir in einer demnächst erscheinenden weiteren Mittheilung geben.

Herrn Prof. D'Antona, der mehreren von unseren Experimenten beiwohnte und deren Resultate constatirte, sagen wir hier unseren besten Dank.

Vorliegende Arbeit wurde im August 1900 in italienisch als Manuscript gedruckt (Catania, Giannotta, 1900). Die deutsche Auflage hat, wegen der Uebersetzung, eine Verspätung bis heute erfahren.

Literatur.

- Arnold: Beitr. zur Anatomie des miliaren Tuberkels. Dies. Arch. Bd. 82.
 Ashton Berg: Annals of Surgery 1900. March. S. 332.
 Barbacci: Sull'ascenso cerebrale speriment. Rivista di patologia nervosa e. mentale 1897.
 Baumgarten: Pathol. Mykologie 1890.
 Bonome: Lungenbrand. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 52.
 Brunner: Wund-Infection und Wund-Behandlung. 1899.
 Billroth: Fieber, III. Abhandl. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. IX.

- Behring u. Nissen: Zeitschr. f. Hygiene. Bd. VIII, S. 412.
- Canon: Aetiologie der Sepsis. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 38.
- Chudovszky: Jahrbuch der Krankenanstalten Budapest. Centralbl. f. die Grenzgeb. d. Medicin u. Chirurgie 1900, S. 648.
- D'Antona: La nuova chirurgia del sistema nervoso centrale. Vol. II. Napoli 1894, p. 210 ff.
- De Gaetano: Genesi delle suppuraz. cerebrali. Riforma med. 1899, No. 64.
- Drasch: Sitzungsber. d. k. Akademie d. Wissensch. Wien. Bd. 76, S. 186.
- Durante: Patologia chirurgica. Vol. III, p. 186.
- Ebner: Kölliker's Handb. der Gewebelehre Bd. III, 1899, S. 364, 365, 367.
- Flexner: The pathology of toxalbumin-intoxication. Johns Hopkins Hospital Reports. Vol. VI, 1897.
- Fieschi: Ricerche sperimentali sui processi da embolismo infettante dei centri nervosi ecc. Rivista di patologia nervosa e. mentale 1898. fasc. I.
- Gärtner: Wesen der sogen. Prädisposition u. s. w. Ziegler's Beitr. Bd. IX.
- Golgi: Annotazioni sulla istologia dei reni. Atti della R. Accad. dei Lincei 1889.
- Hortolès: Archives de physiologie III. série, XIII. année.
- Hueter: Allgem. Chirurgie. Leipzig 1873.
- Derselbe: Zur Aetiologie und Therapie der nat. Pyämie. Deutsch Zeitschrift für Chirurgie Bd. I, 1872.
- Hanau: Fortschr. d. Medicin 1893.
- Jordan: Osteomyelitis. Brun's Beiträge Bd. X.
- Klebs: Beitr. z. pathol. Anatomie der Schusswunden. Leipzig. 1872.
- Kocher u. Tavel: Vorles. über chirurg. Infections-Krankheiten. 1895.
- Kiwisch: Geburtskunde. 1851.
- Lingelsheim: Aetiologie und Therapie der Staphylokokken-Infektionen. Berlin, 1900.
- Löffler: Zur Immunitätsfrage. Mittheil. an das Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. I.
- Liebermeister: Trattato di patologia di Ziemssen. Vol. II.
- Meyer: Ausscheidungs-Tuberculose der Niere. Dies. Arch. Bd. 141, 1895.
- Näther: Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1884. S. 169.
- Pfister: Beitr. z. Lehre von den septischen Erkrankungen. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 49, 1895.
- v. Recklinghausen: Würzburger phys.-med. Gesellschaft. Sitzung vom 10. Juni 1871.
- Ribbert: Pathol. Anatomie und Heilung der durch Staphylokokkus hervorgerufenen Erkrankungen. Bonn 1891.
- Derselbe: Normale und pathol. Physiologie und Anatomie der Niere. Bibliotheca medica. Cassel 1894.
- Rosenbach: Mikroorganismen b. Wund-Infektionskrankheiten d. Menschen. Wiesbaden 1884.

Sédillot: Citirt von Gussenbauer.

Tricomi: *Piemia sperimentale*. 5. Adunanza d. Società ital. di chirurgia 1888.

Thomas: *Trattato di patologia di Ziemssen*. Vol. II.

Virchow: *Gesammelte Abhandlungen*. 1856, S. 766.

Waldeyer: Citirt von Gussenbauer.

Zülzer: *Typhus recurrens bei Schwangeren*. *Monatsschr. f. Geburtsk.* Bd. 31.

XIII.

Beiträge zur pathologischen Histologie der Ovarien, mit besonderer Berücksichtigung der Ovarial-Cysten.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. Bruno Wolff II, Berlin.

(Hierzu Taf. X.)

Noch vor nicht langer Zeit wurde von den meisten Autoren, sobald sie die Frage der Entzündung der Eierstöcke berührten, bemerkt, dass hierüber noch nicht viel gearbeitet sei, und dass dem entsprechend auch nicht genügend Klarheit herrsche.

In den letzten Jahren hat man sich nun mehr mit der Oophoritis beschäftigt. Die Gynäkologen erhielten, da die Exstirpation der Ovarien immer häufiger ausgeführt wurde, das beste Material und auch häufiger dringende Veranlassung, das Organ daraufhin zu untersuchen, ob die pathologisch-anatomische Beschaffenheit als Ursache der vor der Exstirpation beobachteten Beschwerden angesehen werden konnte. Oft erwies sich der klinische Erfolg ebenso negativ, wie die makro- und mikroskopische Untersuchung des Ovarium. Daher ist jetzt bei der Behandlung der Eierstocks-Entzündung eine mehr conservative Methode in Aufnahme gekommen.

Trotzdem ist aber, ganz abgesehen von der pathologisch-anatomischen Bedeutung, auch in klinischer Beziehung die Er-