

gangen sind und schon die Blasenmuskulatur ergriffen haben, dann werden selbst die energischsten Eingriffe unwirksam bleiben müssen. Aber auch in den weniger schweren Formen ist ein Erfolg nur von dieser Methode zu erwarten, welche eine völlige Erneuerung der Schleimhaut erstrebt und ermöglicht.

### Literatur.

- Hoffmann, Die moderne Therapie der Cystitis. Wien 1901.
- Parascandolo e Marchese, Sul raschiamento della vescica quale metodo curativo della cistita. Clinica chirurgica 1901. No. 11, 12.
- Beltzow, Regeneration des Harnblasenepithels. Dieses Archiv. Bd. 97. 1884.
- Clerch-Dauday, De la cystite rebelle chez la femme. Curettage vesical. Journal de Med. d. Bruxelles. Avril 1899.
- Etienne de Rouville, De la Régénération de l'Epithelium vésical. Sem. méd. 1897.
- Cornil et Carnot, Régénération cicatricielle des conduits muqueux et de leur revêtement épithéial. Archiv de méd. expériment. T. X. pag. 779, 1898.
- Compte rendues de l'Association d'Urologie. Septième sexion. 1902.
- Halle et Motz, Contribution à l'anatomie pathologique de la vessie. Annales des maladies des organes génitourinaires. T. XX, pag. 17. 1902.
- Orth, Lehrb. d. spez. patholog. Anatomie. 1893.
- Aschoff in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 1900.

## VI.

### Experimentelle Beiträge zur Lehre von dem latenten Mikrobismus.

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Jagiellonischen Universität in Krakau.)

Von

Dr. Adam Wrzosek,  
Assistenten am Institut.

## I.

Seit jenen berühmten Diskussionen über die generatio aequivoqua, denen im Jahre 1862 Pasteur<sup>19</sup> ein Ende machte, galt es allgemein als wissenschaftlich feststehend, daß die Gewebe

normaler Tiere niemals Mikroben enthalten. Lange Zeit wagte es niemand, gegen dieses Dogma aufzutreten. Dies taten erst Nencki und Giacosa<sup>15</sup>. Ihre Arbeit erschien in einer chemischen Zeitschrift und dies mag der Grund sein, warum sie von den Bakteriologen nicht beachtet wurde.

In den letzten Jahren aber ist eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen, welche beredtes Zeugnis dafür ablegen, daß das alte Dogma von der unbedingten Sterilität der normalen Gewebe nicht länger haltbar ist, daß es vielmehr einer neuen Anschauung Platz machen muß, wonach die Gewebe normaler Tiere allerdings Mikroben enthalten können, einige innere Organe aber sogar ständig von Mikroben bewohnt sind. Die Arbeiten von Manfredi<sup>12</sup> und seiner Schüler Perez, Viola, Mirto und Frisco haben gezeigt, daß in den Lymphdrüsen fast immer, zuweilen aber auch in der Milz und Leber Mikroben in fortpflanzungsfähigem Zustande vorhanden sind. Auf diese Befunde baute Manfredi seine Theorie des latenten Mikrobismus der Lymphdrüsen auf. Nach der Ansicht von Manfredi wandern die Mikroben, welche in die Gewebe geraten sind, durch die Lymphgefäß in die Lymphdrüsen ein, wo sie sich festsetzen. Hier leben sie eine Zeitlang, ohne dem Organismus zu schaden. Unter für sie günstigen Bedingungen aber können sie Infektionskrankheiten hervorrufen. Die Resultate der italienischen Forscher fanden binnen kurzem eine Bestätigung in bezug auf die Bronchialdrüsen durch Käble<sup>9</sup> und Quensel<sup>20</sup>, in bezug auf die Mesenterialdrüsen durch Rogoziński<sup>22</sup>.

Aber nicht nur die Lymphdrüsen enthalten Mikroben. Nach Carrière und Vanverts<sup>3</sup> enthält auch die Milz des Hundes, des Kaninchens und des Meerschweinchens im normalen Zustande verschiedene Mikroorganismen, vorwiegend Bakterium coli commune, seltener Staphylokokken und Streptokokken. Endlich geht aus den Forschungen von Ford<sup>6</sup> hervor, daß Leber und Niere frisch getöteter Tiere in 70 p. c. aller Fälle Mikroben enthalten.

Seit mehreren Jahren mit der experimentellen Bearbeitung verschiedener Fragen aus dem überaus wichtigen Gebiete des latenten Mikrobismus beschäftigt, will ich im folgenden die Resultate meiner diesbezüglichen Untersuchungen wiedergeben,

und zwar sollen hier die Ergebnisse einiger in der polnischen Zeitschrift „Przegląd Lekarski“ (1902), in dem Polnischen Archiv für biologische und medizinische Wissenschaft (Bd. II, 1903) und in den Sitzungsberichten der Akademie der Wissenschaften in Krakau (Bd. XLIII, Serie B. Mathematisch-naturwissenschaftliche Sektion 1903) schon publizierten Untersuchungen in Kürze referiert und die Resultate meiner weiteren, mit den früheren eng verbundenen, bis dahin andererorts nicht veröffentlichten Experimente ausführlich angegeben werden.

Alle bisher erwähnten Forscher, außer Carrière und Vanverts, haben behufs Züchtung von Mikroben ganze Organe oder Stücke davon auf Nährböden verimpft. Dagegen haben Carrière und Vanverts nicht Stücke der Milz verimpft, sondern, nach Absengung der Oberfläche der Milz mit dem Thermokauter, an der Absengungsstelle eine Pasteursche Pipette eingestochen, mittels welcher sie einige Tropfen blutiger Flüssigkeit aufsogen. Die so erhaltene Flüssigkeit übertrugen sie sofort auf Bouillon.

In Anbetracht dessen, daß Carrière und Vanverts bei ihren Versuchen eine Methode anwendeten, welche Verunreinigungen aus der Luft so gut wie völlig ausschließt, verdienten ihre ungemein merkwürdigen Befunde umso mehr die Mühe einer Nachprüfung, als aus den Untersuchungen von Ford hervorgeht, daß nicht nur die Milz, sondern auch andere Organe normaler Tiere Mikroben beherbergen können.

Aus diesem Grunde habe ich eine Reihe von Versuchen ausgeführt von Herrn Professor K. v. Klecki angeregt, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen innigsten Dank ausspreche, erstens um die besagten Befunde von Carrière und Vanverts nachzuprüfen, zweitens um festzustellen, ob auch andere Organe normaler Tiere Mikroben enthalten können.

Diese Versuche unternahm ich mit allen aseptischen Kautelen und impfte Organflüssigkeit nach der Methode von Carrière und Vanverts aus narkotisierten Tieren oder sofort nachdem sie getötet wurden.

Da ich jedoch nach einigen Versuchen zu der Ansicht gelangt bin, daß ich auf solche Weise gar zu kleine Mengen flüssigen Organinhalts erhielt, fing ich an, statt der Pasteurschen Pipette starke Platindrähte

mit axt- oder meißelähnlichem Ende zu gebrauchen. Nach Absengung der Oberfläche des Organs stach ich den in der Flamme geglühten Platindraht in die Tiefe des Organs ein und bewegte ihn in verschiedenen Richtungen hin und her; die so erhaltene Substanz verimpfte ich schnell auf Nährböden. Aber auch dieses Verfahren erwies sich in der Praxis als unzureichend, da es oft zu wenig Substanz ergab. Deshalb fing ich in der zweiten Versuchsreihe an, an den angesengten Stellen mit der Schere Organstücke auszuschneiden und rasch auf die Nährböden zu übertragen. Auf solche Weise verimpfte ich Stücke der Milz, der Leber, der Lunge, zuweilen auch der Nieren und von anderen Organen. Die Verimpfung des Knochenmarkes führte ich folgendermaßen aus. Nach dem Abpräparieren der Haut und der Muskeln der einen der Extremitäten und nach Abschaben des Periosts, befeuchtete ich den Knochen mit absolutem Alkohol und verbrannte denselben. Dem Knochen, mit so sterilisierter Oberfläche, schnitt ich mit einer sterilisierten Knochenzange beide Enden ab und verimpfte das so erhaltene Stück (1 bis  $1\frac{1}{2}$  cm) der Diaphyse auf den Nährboden.

Galle, Harn und Blut verimpfte ich auf die Weise, daß ich erst die Harnblase, die Gallenblase oder das Herz mit Thermokauter ansengte, sodann an der versengten Stelle mittels einer Pasteurschen Pipette einen oder einige Kubikzentimeter Harn, Galle oder Blut entnahm. Die Brusthöhle eröffnete ich unter denselben Kautelen wie die Bauchhöhle.

Die verimpften Organstücke waren gewöhnlich nicht größer als  $\frac{1}{2}$  ccm.

Während des Versuchs stand auf dem Operationstisch eine Gelatine- oder Agarplatte, zur Feststellung, ob und welche Mikroben in der Luft des Operationssaals zur Zeit des Impfens vorhanden waren. Zur Impfung verwendete ich verschiedene Nährböden, hauptsächlich aber Rinderbouillon mit 1 p. c. Pepton, ferner Gelatine und Agar. Die gezüchteten Mikroben isolierte ich mittels Gelatineplatten und untersuchte sie mikroskopisch. Die Nährböden hielt ich im Thermostat bei 37° C.

Aus allen diesbezüglichen Versuchen ergibt sich, daß ich bei Impfung von den inneren Organen von 23 normalen Tieren mittels Pipette oder Platindraht nur aus den Organen zweier Tiere Mikroben erhielt; bei der Impfung von Organstücken von 29 Tieren dagegen erhielt ich Mikroben aus den Organen mehrerer Tiere.

Was die einzelnen Organe anbelangt, so erhielt ich bei Abimpfung mittels Pipette oder Platindraht

aus der Milz	von 21 Tieren	Mikroben	in 2 Fällen,
" " Leber	" 20 "	" 2 "	
" " Lunge	" 15 "	" 1 Fall.	

Dagegen erhielt ich bei Impfung von Organstücken:

aus der Milz	von 28 Tieren	Mikroben	in 7 Fällen
" " Leber	" 30 "	" 5 "	

aus der Lunge	von 15 Tieren Mikroben in 8 Fällen
" " Mesenterialdrüse	" 17 " " 9 "
" " Niere	" 21 " " 4 "
" " Galle	" 21 " " 0 "
" dem Harn	" 20 " " 1 "
" den Bronchialdrüsen	" 10 " " 5 "
" dem Blut	" 23 " " 3 "
" Knochenmark	" 18 " " 5 "

Unter den aus den Organstücken gezüchteten Mikroben betanden sich auch anaërope Arten. In 24 Fällen untersuchte ich auch die Virulenz der gezüchteten Mikroben auf die Weise, daß ich einem Meerschweinchen  $2\frac{1}{2}$  ccm einer einige Tage alten Bouillonkultur in die Bauchhöhle einspritzte. Von den so geimpften Tieren starben sieben nach zirka fünfzehn bis fünfzig Stunden.

In der ersten Versuchsreihe erhielt ich auf 23 Versuchstiere nur aus den Organen zweier Mikroben; auf Grund dieser ersten Versuchsreihe könnte ich also die Resultate von Carrière und Vanverts nicht bestätigen, denn als ich, ähnlich wie die genannten Forscher, sehr kleine Mengen Organsubstanz auf die Nährböden verimpfte, erhielt ich vorwiegend negative Resultate. Als ich dagegen Organstücke impfte, erhielt ich von mehreren Tieren Mikroben.

Von vornherein ist es sehr wahrscheinlich, daß, wenn es in normalen Geweben überhaupt Mikroben gibt, sie dort nur in äußerst geringer Anzahl vorhanden sind. In Anbetracht dessen ist es klar, daß der Erfolg der Impfung in hohem Grade von der Menge des verimpften Materials abhängen muß. Daß dies in der Tat zutrifft, zeigen jene Versuche, bei welchen ich gleichzeitig von denselben Organen teils mittels Pipette und Platindraht Verimpfungen vornahm, teils ganze Organstücke verimpfte; auf den mit Organstücken geimpften Nährböden entwickelten sich relativ sehr häufig Mikrobenkulturen, während die mittels Platindraht oder Pipette geimpften Nährböden steril blieben.

Man könnte nun vermuten, daß die positiven Resultate, die ich erhielt, durch Verunreinigungen der Nährböden durch die Luft zu erklären sein. In der Tat läßt sich bei dem bisherigen Stande der Forschungsmethoden die Möglichkeit nicht bestreiten, daß ein Teil der von mir erhaltenen Mikroben in

der Tat aus der Luft stammen konnte. Diese Vermutung kann aber keinesfalls bei allen meinen positiven Resultaten zutreffen und zwar aus folgenden Gründen.

Die zu den Versuchen verwendeten Instrumente wurden nach dem Herausnehmen aus dem Sterilisator vor jedesmaligem Gebrauch in der Flamme des Bunsenbrenners ausgeglüht, wobei sie sich so stark erhitzten, daß ich sie kaum noch in der Hand halten konnte. Zwischen dem Absengen der Oberfläche des Organs und dem Ausschneiden eines Stückes und seiner Übertragung auf den Nährböden verliefen kaum einige Sekunden. Es hätten also sehr viele Mikroben in der Luft vorhanden sein müssen, um die geimpften Nährböden relativ so oft zu verunreinigen. In Wirklichkeit aber enthielt, infolge entsprechender Vorbereitung des aseptischen Saales am vorhergehenden Tage, die Luft in demselben zur Zeit der Impfung sehr wenig Mikroben; dafür zeugen die während der ganzen Dauer des Versuchs exponierten Gelatine- und Agarplatten, auf denen sich nur eine geringe Zahl von Mikrobenkolonien entwickelte. Ferner kam es vor, daß aus mehreren Stücken desselben Organs dieselbe Mikrobenart wuchs.

Auf den im aseptischen Saal während der Versuche exponierten Platten entwickelten sich in der Regel Kolonien von Kokken, nur selten von Bazillen, in den aus Organen gezüchteten Kulturen erhielt ich dagegen öfters Bazillen als Kokken.

Die vorstehenden Tatsachen berechtigen also zu dem Schluß, daß wenigstens in einem Teil jener Fälle, wo ich positive Resultate erhielt, dieselben nicht von Verunreinigung durch die Luft herrührten, sondern bedingt waren durch die Anwesenheit von Mikroben im Parenchym der Organe. Eher wäre ich geneigt, zu vermuten, ein Teil meiner negativen Resultate sei dem Umstände zuzuschreiben, daß ich die Oberfläche der Organe zu stark absengte, sowie daß die Schere, mit welcher ich die Organstücke ausschnitt, zu stark glühend gemacht wurde.

Wenn also auch die Methoden bakteriologischer Untersuchung, die wir heute besitzen und die ich bei der vorliegenden Arbeit anwandte, nicht immer mit unbedingter Gewißheit dafür bürgen, daß die erhaltenen Befunde dem tatsächlichen Stande der Dinge entsprechen, so zeigen doch die vorstehend mitgeteilten Versuche, daß unter normalen Verhältnissen die inneren Organe nicht immer unbedingt steril sind.

Nach Feststellung dieser Tatsache drängte sich sofort die Frage auf, woher diese Mikroben kommen.

## II.

Bekanntlich enthält der Verdauungstrakt ständig eine Menge von Bakterien der verschiedensten Arten. Es erscheint also von vornherein wahrscheinlich, daß aus diesem zentralen Mikrobenreservoir des Organismus die Bakterien in die inneren Organe gelangen. Diese Vermutung ist um so mehr begründet, als abgesehen von den Wanderungen von Bakterien aus dem Verdauungstrakt post mortem, auch während der Agonie, also noch bei Lebzeiten, Mikroben aus dem Verdauungstrakt ins Blut gelangen können, wie dies die Experimente von Bouchard gezeigt haben, deren Resultate von Wurtz, Charrin, Béco, sowie von Chwostek und Egger<sup>4</sup> bestätigt wurden.

Wir besitzen bereits eine umfangreiche Literatur über die Einwanderung von Mikroben während der Agonie aus dem Verdauungstrakt ins Blut, sowie über das Hindurchtreten von Mikroben durch die Darmwand unter pathologischen Verhältnissen; Arbeiten dagegen, welche die Frage der Einwanderung von Mikroben aus dem Verdauungstrakt in das Blut und die inneren Organe unter normalen Verhältnissen behandeln, besitzen wir nur in geringer Zahl.

1895 haben Nocard<sup>17</sup> und seine Schüler Porcher und Desoubry<sup>21</sup> als die ersten diese Frage untersucht. Diese Autoren gelangten auf Grund ihrer wenig zahlreichen und nicht besonders exakten Experimente zu dem Ergebnis, daß während der Verdauung von Fett, Mikroben aus dem Darmkanal in den Chylus und ins Blut resorbiert werden, von wo sie in die Lunge und andere Organe gelangen.

Eine Nachprüfung der Resultate dieser Autoren nahmen M. Neisser<sup>14</sup> und Opitz<sup>18</sup> vor. Sie stellten die Richtigkeit dieser Resultate kategorisch in Abrede. Sie treten als Verteidiger der Ansicht auf, daß die inneren Organe unbedingt steril seien und daß die Darmschleimhaut normalerweise für Mikroben undurchlässig sei. Zwischen den Ergebnissen ihrer Experimente und den Folgerungen, welche die Autoren daraus ziehen, besteht kein vollständiger Einklang. In allen Fällen, wo sie aus den Organen Kulturen enthielten, erklären sie deren Vorkommen durch Verunreinigung. Außerdem haben Neisser

und Opitz den wichtigen Fehler begangen, einige Nährböden entschieden zu kurze Zeit zu beobachten.

Die im Instit. f. allg. u. experim. Pathologie der Univ. in Krakau von K. Rogoziński<sup>22</sup> ausgeführte Untersuchung über die Resorption von Mikroben aus dem Darmkanal unter normalen Verhältnissen ist eigentlich die erste Arbeit, worin auf Grund exakter Forschungen der Beweis gebracht wird, daß vom Darm aus unter normalen Bedingungen Mikroben resorbiert werden.

Auf Grund seiner Untersuchungen gelangt Rogoziński zu folgendem Schlußse: „In den Mesenterialdrüsen normaler Tiere finden sich ständig aus dem Darmkanal stammende Bakterien vor, und zwar hauptsächlich Mikroben, die zur Gruppe des *Bacterium coli* gehören.“

Außer der Lymphe und den Mesenterialdrüsen untersuchte Rogoziński auch einige Male die Milz, die Leber und das Blut, und zwar meistens Blut aus der *vena portae* oder einer der Mesenterialvenen. Diese Untersuchungen ergaben aber durchwegs negative Befunde.

Die Arbeit von Rogoziński bestätigt vor allem die Befunde Manfredis und seiner Schüler in bezug auf die Lymphdrüsen; außerdem erbringt sie den klaren Beweis dafür, daß die Bakterien in den Mesenterialdrüsen aus dem Darmkanal stammen, von wo aus sie unter normalen Verhältnissen resorbiert wurden.

Rogoziński hat jedoch die weitere Frage nicht gelöst, ob die Mikroben lediglich in die Chylusgefäße übergehen; ebenso die Frage, ob alle resorbierten Mikroben sich in den Mesenterialdrüsen festsetzen.

Zur Aufhellung dieser Frage nahm ich eine Reihe von Versuchen vor, die darin bestanden, daß ich gesunden Tieren mit dem Futter Kulturen solcher Mikroben verfütterte, die sich in der Luft gewöhnlich nicht vorfinden. Nach Ablauf einer gewissen Zeit nahm ich die bakteriologische Untersuchung der inneren Organe der so gefütterten Tiere vor, um festzustellen, ob die Mikroben aus dem Verdauungskanal nur in die Mesenterialdrüsen übergehen oder aber auch in andere Organe, etwa in die Leber, die Milz, die Lunge usw.

Die Untersuchungen wurden auf folgende Weise ausgeführt:

Die für die Versuche bestimmten Tiere wurden gewogen, sodann in gesonderten Käfigen untergebracht und gewöhnlich einmal im Tage gefüttert, wobei ich dem Futter gewöhnlich 5—15 ccm Bouillonkultur von *B. prodigiosum*, *B. fluorescens* non liquefaciens, *B. violaceus*, *B. kiliense* oder *B. pyocyanus* zusetzte. Diese Kulturen waren gewöhnlich nicht älter als eine Woche, häufig sogar nur zwei bis drei Tage alt. Hauptsächlich verfütterte ich den Tieren Kulturen von *B. prodigiosum* und *B. fluorescens* non liquefaciens, und zwar aus zwei Gründen: erstens weil diese beiden Arten nicht virulente Bakterien sind, und daher keine Veränderungen im Verdauungstrakt hervorrufen; zweitens, weil sie selbst ohne mikroskopische Untersuchung leicht mit aller Bestimmtheit zu erkennen sind, schon auf Grund des charakteristischen Aussehens der Kulturen, zumal auf Kartoffeln und Agar. Nach 1—30 Tagen, gewöhnlich 2 bis 3 Tage solcher Fütterung wurde das Tier entweder durch einen Schlag auf das Genick oder durch Verbluten getötet oder aber narkotisiert und sofort die Organstücke nach der gleichen Methode wie in der zweiten Versuchsreihe verimpft.

Gewöhnlich verimpfte ich Stücke aus der Milz, Leber, Niere, Lunge, Muskel, Mesenterialdrüsen, manchmal verimpfte ich auch Blut, Harn und Galle.

Das Knochenmark dieser zu meinen Experimenten gebrauchten Tiere untersuchte Herr Dr. med. Rzegociński<sup>23</sup> und die Ergebnisse dieser Untersuchungen erlaube ich mir zusammen mit den Ergebnissen meiner Untersuchungen anzuführen.

In fünf Fällen gebrauchte ich zu den Experimenten neugeborene Tiere (Hunde, Katzen). Diesen goß ich mittels einer Sonde in den Magen Bouillonkulturen mit Milch gemischt.

Die Ergebnisse dieser (dritten) Versuchsreihe sind folgende:

Von 47 warmblütigen Tieren, in deren Verdauungskanal ich Kulturen verschiedener Mikroben eingeführt habe, habe ich bei 30 die eingeführten Mikrobenarten aus den inneren Organen, und zwar aus den Mesenterialdrüsen, aus der Leber, aus der Milz, aus der Niere, aus den Bronchialdrüsen, aus der Lunge, aus dem Knochenmark, aus den Muskeln durch Züchtung wieder erhalten.

Was die einzelnen Arten der Tiere anbelangt, so erhielt ich am häufigsten positive Resultate bei Hunden, am seltensten bei Kaninchen.

Es ergibt sich also, daß bei normalen Tieren, sowohl bei neugeborenen, als bei erwachsenen, in den Verdauungskanal eingebrachte Mikroben in die inneren Organe eindringen können.

Zu erwähnen ist, daß ich bei der Verfütterung nicht virulenten Mikroorganismen am meisten positive Resultate dann erhielt, wenn ich einem und demselben Tier gleichzeitig zwei Mikrobenarten verabreichte, nämlich *B. prodigiosum* und *B. fluorescens* n. liq. Dies scheint darauf hinzudeuten, daß bei dem Eindringen von Mikroben aus dem Verdauungskanal in die inneren Organe den symbiotischen Verhältnissen im Darmkanal eine gewisse Bedeutung zukommen dürfte.

Neben den in den Verdauungskanal eingeführten Mikrobenarten erhielt ich durch Züchtung aus den inneren Organen und aus dem Harn auch andere Mikroorganismen; ja in einigen Fällen erhielt ich ausschließlich andere Mikroben als jene, die ich in den Verdauungskanal eingeführt hatte. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in einem Teil der Fälle diese Mikroben schlechthin aus der Luft stammende Verunreinigungen darstellten. Wenn wir jedoch in Betracht ziehen, daß ich aus inneren Organen recht häufig Bazillen erhielt, während auf den im Operationssaal während der ganzen Dauer der Impfung exponierten Agar- und Gelatineplatten hauptsächlich Kokken wuchsen, so kann für nahezu sicher gelten, daß die aus den inneren Organen gezüchteten Mikroorganismen zum großen Teil wirklich aus dem Parenchym dieser Organe stammen.

Dafür, daß die von mir gezüchteten Mikroben in der Tat aus den verimpften Organstücken stammten und nicht aus der Luft herrührende Verunreinigungen darstellten, dafür sprechen ferner noch folgende Umstände.

Wenn ich, nach Verimpfung des Organstückes auf Gelatine, später die Gelatine samt dem Organstück in die Petrische Schale goß, so wuchsen niemals Kolonien auf der Gelatine neben dem Organstück, sondern immer auf dem Organstück selbst, gleichsam von innen heraus.

Während der Impfung waren im aseptischen Saal offene Petrische Schalen mit Gelatine oder Agar auf dem Operations-tisch oder neben ihm exponiert. Nach Beendigung des Versuchs schloß ich die Schalen.

In diesen Schalen nun wuchsen niemals Kolonien jener Mikrobenarten, welche ich den Tieren verfüttert hatte. Folglich stammten in jenen Fällen, in welchen ich die verfütterten

Mikrobenarten durch Züchtung aus den inneren Organen wiedererhielt, diese Mikroben wirklich aus den Organen und nicht aus der Luft, denn in der Luft waren diese Mikroben nicht vorhanden.

Den wichtigsten Beweis endlich dafür, daß die gezüchteten Mikroben aus den Organen hervorwuchsen und nicht aus der Luft stammten, bildet folgender Umstand. Mehrfach bediente ich mich des sogenannten Anreicherungsverfahrens, d. h. ich verimpfte Organstücke auf Bouillon, aus welcher ich erst nach einigen Stunden die Organstücke in Petrische Schalen mit Gelatine verbrachte. Nun kam es in meinen Versuchen vor, ganz wie in den älteren Versuchen von Rogoziński, daß die Bouillon, auf welche das Organstück anfangs verimpft worden war, dauernd steril blieb, während auf dem auf Gelatine übertragenen Organstück nach circa vier bis vierzehn Tagen eine Kolonie sich entwickelte.

Auf ein Detail möchte ich an dieser Stelle aufmerksam machen, nämlich darauf, daß man bei der bakteriologischen Untersuchung von Organstücken die geimpften Nährböden mindestens zehn Tage beobachten muß, da zuweilen erst nach Ablauf dieser Zeit die Mikroben, die sich bis dahin wahrscheinlich innerhalb des Organstücks entwickelten, die Oberfläche desselben erreichen und eine sichtbare Kolonie bilden. In meinen Versuchen habe ich denn auch die Nährböden meist 10 Tage lang, zuweilen auch länger beobachtet.

Sowohl aus den Versuchen von Rogoziński, als auch aus den meinen geht hervor, daß der häufigste Sitz der Darmmikroben außerhalb des Darms bei Warmblütern die Mesenterialdrüsen sind; aus meinen Versuchen und den Versuchen von Rzegociński geht das weitere hervor, daß die Mesenterialdrüsen nicht der einzige Sitz ausgewandter Darmmikroben sind.

Daß wir in den Lungen, Bronchialdrüsen, Leber, Milz, Niere, Knochenmark Mikroben vorfanden, scheint darauf hinzuweisen, daß ein Teil der von den Mesenterialdrüsen nicht festgehaltenen Darmmikroben in andere Organe einwandern, und zwar durch die großen Lymphgefäß, weiterhin durch die großen Venen und das Herz. Es ist indessen nicht ausge-

schlossen, daß sie nicht nur durch die mesenterialen Lymphgefäß, sondern auch durch die Mesenterialvenen dorthin gelangen können.

Die Tiere, denen ich mit dem Futter die vorhin bezeichneten Mikroben verabreichte, sahen während der ganzen Beobachtungsdauer völlig gesund aus; der Appetit war nicht verringert; fast alle nahmen an Gewicht zu; weder konnte ich intra vitam irgendwelche Störungen im Bereich des Verdauungskanals bei ihnen beobachten, noch irgendwelche Veränderungen bei der Untersuchung post mortem.

Zur Kontrolle verfütterte ich eine Anzahl von Tieren Mikroben in ganz analoger Weise, wie in den vorstehend beschriebenen Fällen. Diese Tiere beobachtete ich durch längere Zeit (von einigen Wochen bis zu einigen Monaten), bemerkte aber an ihnen keinerlei Störungen, weder intestinale noch allgemeine. Ich darf also behaupten, daß in meinen Versuchen die Einwanderung von Mikroben aus dem Darmkanal in die inneren Organe unter physiologischen Verhältnissen erfolgte.

In den vorstehend beschriebenen Versuchen habe ich nicht bei allen Tieren positive Resultate erhalten, sondern nur bei einem Teil (66 p. c.).

Es bleibt nun die Frage übrig, ob in all jenen Fällen, in denen ich negative Resultate erhielt, die inneren Organe in der Tat völlig steril waren?

Abgesehen von solchen Fällen, wo die in relativ geringer Zahl verfütterten Mikroorganismen alsbald von den eigentlichen Darmmikroben überwuchert werden, schon deshalb die inneren Organe nicht erreichen konnten, ist es durchaus möglich, daß in einem Teil der Fälle die in den inneren Organen vorhandenen Mikroben auf den künstlichen Nährböden nicht gediehen, sei es infolge Überwucherung durch andere Mikroorganismen (zumal auf flüssigen Nährböden), sei es weil die Bedingungen für ihre Entwicklung anderweitig ungünstig lagen.

Bekanntlich gehen selbst in relativ großen Mengen in den Blutkreislauf eingeführte und durch den Blutstrom nach vielen inneren Organen verschleppte Mikroorganismen oft sehr rasch, nämlich schon im Laufe einiger Stunden zugrunde (Wysokowicz<sup>27)</sup>.

Um so leichter werden natürlich in den Organen Mikroben absterben, die aus dem Verdauungskanal auf dem Wege der physiologischen Resorption in sehr viel kleinerer Menge dorthin gelangt sind.

Die negativen Resultate einer Anzahl meiner Versuche können also zum Teil davon herrühren, daß die nach den inneren Organen verschleppten Mikroben, die man zu einer gewissen Zeit nach ihrer Resorption mit Hilfe künstlicher Nährböden hätte nachweisen können, in diesen Organen bereits zerstört worden waren durch die Tätigkeit der hierzu geeigneten hochdifferenzierten Zellen.

Unter Berücksichtigung aller vorstehend aufgeführten Umstände komme ich zu der Schlußfolgerung, daß der relativ hohe Prozentsatz positiver Befunde, welche ich dank der Nutzung verschiedenartiger Nährböden und dank einer relativ langen Beobachtung derselben erlangte, nur um so überzeugender dafür sprechen, daß unter normalen Verhältnissen Mikroben aus dem Darm nicht nur in die Mesenterialdrüsen, sondern teilweise auch in andere innere Organe gelangen können.

### III.

Es drängt sich nunmehr die Frage auf, welche Wege diese Mikrobenwanderung einschlägt. Was den Übergang von Darmmikroben in die Mesenterialdrüsen betrifft, so ist es klar, daß sie auf dem Lymphwege dorthin gelangen. Was aber die Einwanderung von Darmmikroben in andere innere Organe anlangt, so ist sie unter normalen Verhältnissen auf folgenden Wegen denkbar:

1. Entweder wandern die Mikroben ausschließlich in die mesenterialen Lymphgefäß ein, von da in den Ductus thoracicus und von da in den Blutkreislauf; oder
2. sie wandern ausschließlich durch die Mesenterialvenen ein; oder
3. sie wandern auf beiden Wegen.

Es möchte scheinen, als sei das einfachste Mittel zur Lösung dieses Problems die bakteriologische Untersuchung der Lymphe aus dem Ductus thoracicus und des Blutes aus den

Mesenterialvenen, wobei man Lymphe und Blut zur Zeit der Verdauung zu entnehmen hätte.

Zu diesem Zwecke verabreichte ich Hunden einen oder zwei Tage lang Futter, dem große Mengen (einige Hunderte von Kubikzentimetern) von Bouillonkulturen verschiedener nichtvirulenter Mikroben beigegeben waren, und zwar von solchen Arten, die in den Kulturen leicht erkennbar sind, nämlich von *B. prodigiosum*, *B. fluorescens* non liq. und *B. violaceus*. Am Tage der Vornahme des operativen Eingriffs, fünf bis sieben Stunden nach der Fütterung, führte ich dem narkotisierten Tiere eine Kanüle in den Ductus thoracicus (an seiner Mündungsstelle in die Vene) ein.

Nach Einführung der Kanüle in den Ductus thoracicus sammelte ich die Lymphe, sobald sich ihrer etwa  $\frac{1}{2}$  ccm angesammelt hatte, mittels einer sterilisierten Pasteurschen Pipette ein, die ich vorher mehrmals durch die Flamme gezogen hatte. Die so gewonnene Lymphe impfte ich sofort in Eprouetten mit Bouillon oder flüssiger Gelatine. Vor jedesmaligem Einsammeln der Lymphe wurde das offene Ende der Kanüle angeglüht. Auf einige Nährböden impfte ich die Lymphe mehrmals, jedesmal  $\frac{1}{2}$  ccm. Bei dieser Methode der Impfung war es leicht, die Verunreinigung der Lymphe durch Mikroben oder deren Sporen zu vermeiden, um so mehr, als die Luft im Saal, dank besonderen Vorbereitungen, sehr rein war; hiervon zeugten die während der Impfung auf dem Operationstisch exponierten Agarplatten.

Um festzustellen, ob die Mikroben nicht etwa auch durch die Mesenterialvenen aus dem Verdauungstrakt in die inneren Gewebe einwandern, impfte ich in einigen Fällen Mesenterialvenenblut.

Zur Entnahme desselben benutzte ich außer der Pasteurschen Pipette auch die Ureterenkanüle nach v. Klecki<sup>10</sup>, die es ermöglichte, das Einsammeln und Impfen der Flüssigkeit in einer Weise auszuführen, welche die Verunreinigung durch Luftkeime fast völlig ausschließt.

Außer Lymphe und Blut (aus den Mesenterialvenen und dem Herzen) impfte ich auch mehrmals Stücke innerer Organe, deren Oberfläche ich vorher mit rotglühendem Eisen angesengt hatte. Die Größe der verimpften Stücke betrug  $\frac{1}{2}$  bis 1 ccm. Nach Beendigung des Versuchs wurde das Tier verblutet und seziert, wobei ich vor allem auf etwaige Veränderungen im Verdauungstrakt achtete. Veränderungen fand ich niemals.

Die beobachteten Nährböden beobachtete ich zehn Tage lang, zuweilen auch länger.

Die Nährböden hielt ich fast ausschließlich in Zimmertemperatur, da die verfütterten Mikrobenarten am besten bei Zimmertemperatur gedeihen und bei dieser Temperatur ihren charakteristischen Farbstoff entwickeln.

Fast immer untersuchte ich auch die Virulenz der gezüchteten Mikroben, indem ich sie in (meist 24 stündiger) Bouillonkultur Meerschweinchen

#### Vierte Versuchsreihe.

in die Bauchhöhle einspritzte. Mehrmals untersuchte ich auch die Lymphe unter dem Mikroskop. Es gelang mir aber kein einziges Mal, in den mit Anilinfarben (Methylenblau und Fuchsin) gefärbten Präparaten Mikroben aufzufinden, weshalb ich nach einigen Versuchen die weitere mikroskopische Untersuchung der Lymphe einstellte.

Die Ergebnisse dieser (vierten) Versuchsreihe stelle ich in der nebenstehenden Tabelle zusammen.

Wie die Tabelle zeigt, habe ich in dieser Versuchsreihe insgesamt 157 ccm Lymphe von zehn Hunden in 119 Portionen verimpft und bakteriologisch untersucht.

Kein einziges Mal gelang es mir, aus der Lymphe die mit dem Futter verabreichten Mikroben zu züchten. Andere Mikroben erhielt ich nur in sechs Portionen, die von drei Hunden stammten.

Außerdem untersuchte ich in derselben Weise 22 Blutportionen mit einem Gesamtvolumen von 80 ccm, von fünf Hunden stammend. Nur aus einer Portion erhielt ich Mikroben, und zwar Mikroben, die ich nicht verfüttert hatte. Aus den übrigen Blutportionen erhielt ich keinerlei Mikroben.

Ob die von mir aus Lymphe und Blut gezüchteten Mikroben aus dem Verdauungstrakt stammen, oder aber Verunreinigungen aus der Luft darstellen, ist nicht zu entscheiden, da es selbst bei solchen Kautelen, wie ich anwandte, nicht möglich ist, jede aus der Luft stammende Verunreinigung unbedingt auszuschließen.

Gleichzeitig mit den Lymphe- und Blutimpfungen impfte ich in einigen Fällen auch Organstücke. Auf solche Art untersuchte ich die inneren Organe von sechs Hunden. Die diesen sechs Hunden verfütterten Mikroben erhielt ich viermal aus den Mesenterialdrüsen, einmal aus der Bronchialdrüse, einmal aus der Lunge und einmal aus der Niere wieder. Außer den Tieren dargereichten Mikroben züchtete ich aus den inneren Organen auch andere Mikroben.

Die Befunde, die ich bei der bakteriologischen Untersuchung der Lymphe erhielt, unterscheiden sich von den Befunden von Nicolas und Descos<sup>16</sup>, deren Arbeit zu einer Zeit erschien, als ich bereits mit der Ausführung meiner Versuche begonnen hatte.

Auf Grund ihrer Versuche, die aber nicht als völlig einwandsfrei bezeichnet werden können, formulieren die Autoren ihre Schlüsse folgendermaßen: „Drei Stunden nach der Verfütterung von Tuberkelbazillen können der Chylus und die Lymphe des Ductus thoracicus Bazillen enthalten, sogar virulente Bazillen in hinreichender Menge, um ein Meerschweinchen mit Tuberkulose zu infizieren.“ Diese Schlußfolgerung kann man nicht ohne Vorbehalt gutheißen, denn die Exaktheit der Versuche läßt viel zu wünschen übrig.

Vor Nicolas und Descos haben Nocard<sup>17</sup>, Porcher und Desoubry<sup>21</sup>, Neisser<sup>14</sup> und Opitz<sup>18</sup> Lymphe und Chylus bakteriologisch untersucht. Die Resultate der Untersuchungen von Nocard, sowie von Porcher und Desoubry, wonach im Chylus, in der Lymphe und im Pfortaderblut regelmäßig Mikroben während der Verdauung zirkulieren sollten, und zwar insbesondere während der Verdauung von Fett, wurden von Neisser und Opitz mit Entschiedenheit bestritten.

Wir haben also bisher keinen unanfechtbaren Beweis dafür, daß unter normalen Verhältnissen Mikroben aus dem Verdauungstrakt in die Lymphe und von da ins Blut übergehen.

Der Verfasser dieser Arbeit hat bei der bakteriologischen Untersuchung von Hundebut und Hundelymphe, beides zur Zeit der Verdauung entnommen, negative Resultate erhalten; immerhin könnte man annehmen, daß Blut und Lymphe, weil bakterizide Eigenschaften besitzend, die in ihnen vielleicht vorhandenen Mikroben nicht zur Entwicklung gelangen ließen.

#### IV.

Als erster behandelte die Frage der bakteriziden Eigenschaften der Lymphe M. Neisser<sup>14</sup> in seiner Arbeit über die Durchgängigkeit der Darmwandung für Mikroben. Nach Neisser hat die Lymphe keine bakterizide Fähigkeit. Als einzige Stütze dieser Behauptung führte er an, daß er nach Verimpfung von *B. prodigiosum*, *Staphylococcus aureus*, *B. pyocyaneus* und eines typhusähnlichen Bacillus auf Lymphe oder auf mit größeren oder kleineren Mengen Lymphe versetzte Nährböden keine Beeinträchtigung des Wachstums genannter Mikroben beobachtet hat.

Bald nach den Untersuchungen Neissers untersuchte auch Löwit<sup>11</sup> die keimfeindlichen Eigenschaften des Serums der Lymphe, die aus dem Ductus thoracicus des Kaninchen nach eigener Methode erhalten wurde. Dieses Serum besitzt bakterizide Eigenschaften in betreff der zu Untersuchungen benützten Mikroben — B. Typhi und Staphylococcus.

Die Frage des bakteriziden Vermögens der Lymphe aus dem Ductus thoracicus des Hundes untersuchten auch Meltzer und Norris<sup>13</sup>, die mit Recht die Untersuchungen Neissers als ungenügend betrachten. Auf Grund der Untersuchungen, die an gehungerten Hunden unternommen wurden, gelangten Meltzer und Norris zu dem Resultat, daß die defibrinierte Lymphe dem Typhusbakterium gegenüber bakterizide Wirkung besitze. Es bleiben jedoch die Fragen zu erörtern: 1. ob die nicht defibrinierte Lymphe gleichfalls bakterizide Fähigkeit besitzt — denn es ist ja nicht defibrinierte Lymphe, die wir auf die Nährböden impfen, um ihren Mikrobengehalt zu untersuchen — und 2. ob in bezug auf bakterizide Fähigkeit nicht ein Unterschied stattfindet zwischen der Lymphe aus dem Ductus thoracicus eines hungernden Hundes und eines gefütterten.

Die bakteriziden Eigenschaften zur Verdauungszeit entnommener Lymphe haben Meltzer und Norris überhaupt nicht untersucht.

Wie schon oben bemerkt, habe ich bei bakteriologischer Untersuchung zur Verdauungszeit aus dem Ductus thoracicus von Hunden entnommene Lymphe kein einziges Mal die verfütterten Mikroben wiedererhalten. Um nun festzustellen, ob diese meine negativen Resultate nicht etwa dem bakteriziden Vermögen der Lymphe zuzuschreiben seien, mußte ich die Frage lösen, ob die Lymphe in eben jenem Zustand, in welchem ich sie verimpft hatte, nämlich undefibriniert und zur Verdauungszeit entnommen, in vitro bakterizide Wirkung besitzt oder nicht.

Um undefibrinierte und nicht gerinnende Lymphe zu erhalten, bediente ich mich der nach Bordet und Gengou<sup>1</sup> modifizierten Methode von Freund. Ich verwendete also zum Einsammeln der Lymphe Eprouvetten, deren innere Fläche mit einer dünnen Paraffinschicht bedeckt war, in den Ductus tho-

racicus aber führte ich eine rechtwinklig gebogene Kanüle ein, deren Innenfläche gleichfalls mit Paraffin überzogen war. Auf diese Weise kam die Lymphe nach dem Austritt aus dem Brustlymphgang lediglich mit dem Paraffin in Berührung. Trotz dieser Kautelen gelang es mir nicht immer, Lymphe zu erhalten, die nicht binnen beiläufig fünf bis fünfzehn Minuten gerann. In einigen Fällen gerann die Lymphe allerdings erst nach einigen Stunden oder noch später.

Die Lymphe, deren bakterizide Fähigkeit ich untersuchen wollte, entnahm ich sowohl hungernden als auch gefütterten Hunden; einige Portionen defibrinierte ich, andere nicht. Die Mikroben, die ich auf die Lymphe oder auf die Bouillon, dem Lymphe zugesetzt wurde, impfte, stammten hauptsächlich aus Bouillonkulturen, die gewöhnlich nicht älter als 24 Stunden waren.

Der Kürze wegen führe ich die Protokolle bloß einiger Versuche an.

#### Versuch B.<sup>1)</sup>

In acht innen mit Paraffin bestrichene Eprouvetten sammelte ich je 1 ccm klarer Lymphe ein; in drei gewöhnliche Eprouvetten goß ich je 1 ccm ebensolcher, aber defibrinierter Lymphe. In alle Eprouvetten impfte ich eine gleiche Zahl von Ösen einer Kulturremulsion von *B. fluorescens non liqu.* Die Eprouvetten mit der geimpften Lymphe verbrachte ich in den Thermostat ( $37^{\circ}$ ), und von Zeit zu Zeit nahm ich eine Eprouvette heraus, mischte ihren Inhalt mit 10 ccm flüssiger Gelatine, goß das Gemisch in eine Petrischale, die ich sodann in Zimmertemperatur aufbewahrte. Zur Kontrolle impfte ich eine ebensolche Anzahl Ösen von *B. fluorescens non liqu.* in acht Eprouvetten mit Gelatine (10 ccm) und stellte sie gleichfalls in den Thermostat; hierauf goß ich den Inhalt je einer Kontroll-eprouvette gleichzeitig mit jenem je einer der mit Lymphe beschickten Eprouvetten gleichfalls in eine Petrischale.

Die Lymphe in den mit Paraffin bestrichenen Eprouvetten gerann nicht.

Die Anzahl der Kolonien in den Petrischalen betrug nach drei Tagen:

In der nicht defibrinierten Lymphe

{	in Schale	I (0 Stunden)	.....	1032
	" "	II (1 Stunde)	.....	174
	" "	III ( $2\frac{1}{2}$ Stunden)	.....	50
	" "	IV (4 "	.....	30

<sup>1)</sup> In diesem und den folgenden Versuchsprotokollen bezeichne ich die zur Verdauungszeit entnommene Lymphe als „milchig“, die von einem hungernden Hunde stammende dagegen als „klar“.

in Schale	V (6 Stunden)	15
" "	VI (24 " )	6
" "	VII (48 " )	65
" "	VIII (73½ " )	9

## In der Kontrollgelatine

in Schale	I (0 Stunden)	1802
" "	II (1 Stunde)	2214
" "	III (2½ Stunden)	5530
" "	IV (4 " )	∞
" "	V (6 " )	∞
" "	VI (24 " )	∞
" "	VII (48 " )	∞
" "	VIII (73½ " )	∞

## In der defibrinierten Lymphe

in Schale	I (1 Stunde)	719
" "	II (4 Stunden)	123
" "	III (23½ Stunden)	165

## Versuch C.

In zwei Eprouvetten, deren innere Fläche mit einer Schicht Paraffin bedeckt war, sammelte ich je 1½ ccm milchiger Lymphe ein. In die eine Eprouvette impfte ich einige Ösen *B. prodigiosum* aus einer Kulturmulsion, in die andere *B. fluorescens* non liqu. Jedesmal nach Ablauf einer gewissen Zeit impfte ich von der Lymphe jedesmal die gleiche Anzahl Ösen auf 10 ccm flüssiger Gelatine ab, welche ich zusammenschüttelte und sofort in Petrischalen goß.

Die Zahl der Kolonien in den Schalen betrug nach drei Tagen:

in Schale	I (0 Minuten)	13 <i>B. prodigiosum</i>
" "	II (12 " )	4 "
" "	III (30 " )	0 "
" "	IV (90 " )	0 "
in Schale	I (0 Minuten)	96 <i>B. fluoresc. n. liqu.</i>
" "	II (11 " )	396 "
" "	III (30 " )	0 "
" "	IV (105 " )	0 "

## Versuch E.

Drei innen mit Paraffin bestrichene Eprouvetten, von denen jede je 1¼ ccm milchiger Lymphe enthielt, infizierte ich mit Mikrobenkulturen, und zwar die erste mit *B. pyocyaneus*; die zweite mit *Staphylococcus pyogenes aureus*; die dritte mit *Streptococcus pyogenes*.

Die Eprouvetten mit der infizierten Lymphe hielt ich im Thermostat (37°). Gleich nach der Impfung entnahm ich aus jeder Eprouvette einige Ösen behufs Abimpfung auf Gelatine (5 ccm), die ich sofort in Petri-

schalen goß. Dieselbe Prozedur wiederholte ich 30 Minuten nach der Impfung; weitere Wiederholungen waren nicht mehr ausführbar, da die Lymphe bereits geronnen war.

Die Zahl der Kolonien betrug nach drei Tagen:

in Schale I (0 Minuten) . . . . .	ca. 35110	B. pyocyanus
" " II (30 " . . . . .	10930	" "
in Schale I (0 Minuten) . . . ca. 1340	Staphyloc. pyog. aur.	
" " II (30 " . . . . .	44	" "
in Schale I (0 Minuten) . . . ca. 3000	Streptococcus pyog.	
" " II (30 " . . . . .	2020	" "

Aus allen meinen diesbezüglichen Versuchen geht hervor, daß die Lymphe aus dem Ductus thoracicus des Hundes *in vitro* deutliche bakterizide Fähigkeit bezüglich des *B. pyocyanus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *B. coli com.*, *B. fluoresc. non liq.* und *B. prodig.* besitzt, gleichviel, ob die Lymphe von einem gefütterten oder hungernden Hunde stammt, ob sie defibriniert ist oder nicht. Man könnte also hieraus die Folgerung ziehen, daß ich deshalb beim Impfen von Lymphe auf Bouillon negative Resultate erhielt, weil das bakterizide Vermögen der Lymphe jene spärlichen Mikroben, welche aus dem Verdauungstrakt durch die Chylusgefäße und die Mesenterialdrüsen in den Ductus thoracicus gelangt sein mochten, auf den Nährböden nicht aufkommen ließ.

## V.

Die bakteriologische Untersuchung der Lymphe aus dem Ductus thoracicus von Hunden zur Verdauungszeit hat infolge der bakteriziden Wirkung der Lymphe die Frage nicht zu lösen vermocht, auf welchem Wege die Mikroben aus dem Verdauungstrakt in den Blutkreislauf und von da in die inneren Organe gelangen. Deshalb versuchte ich, diese Frage auf anderem Wege zu lösen. Hierbei ging ich von folgender Annahme aus: Wenn die Mikroben aus dem Verdauungstrakt nur dadurch in die inneren Organe gelangen, daß sie vom Darm aus ausschließlich durch die Chylusgefäße, nicht aber durch die Mesenterialvenen resorbiert werden, so werden wir, wenn wir Tiere nach Unterbindung des Ductus thoracicus mit irgendwelchen Mikroben füttern, diese Mikroben in den innern Organen

niemals wiederfinden, denn durch die Unterbindung des Ductus thoracicus haben wir ihnen den Zugang zum Blutkreislauf versperrt, und somit auch den Zugang zu den innern Organen.

Zu den Versuchen, deren Ziel die Lösung dieser Frage war, verwendete ich zehn Hunde, denen ich den Ductus thoracicus in der Narkose dicht an der Einmündung in die Vene an zwei Stellen unterband und zwischen beiden Ligaturen durchschnitt. Sobald das Tier nach der Operation zu sich gekommen, seine Körpertemperatur normal wurde und der Appetit zurückkehrte, was sehr bald geschah, verabreichte ich ihm zwei Tage lang mit dem Futter ein- bis zweitägige Bouillonkulturen verschiedener Mikroben, worauf ich vom lebenden Tier in der Narkose Stücke verschiedener Organe in derselben Weise verimpfte, wie in den vorigen Versuchsreihen. Nach Vornahme der Impfung tötete ich den Hund.

In allen zehn Fällen verfuhr ich bei Verimpfung der Organstücke in völlig gleicher Weise, und zwar impfte ich je zwei Stücke Mesenterialdrüsen, Leber, Niere, Lunge; je ein Stück Milz und Bronchialdrüsen, ferner  $\frac{1}{2}$  bis 1 ccm Harn, Galle und Herzblut.

In dieser Versuchsreihe habe ich, von den Mesenterialdrüsen abgesehen, die verfütterten Mikroben nur einmal durch Züchtung wiedererhalten, und zwar aus der Bronchialdrüse. Auf welche Weise konnten sie aber dorthin gelangt sein, wenn der Ductus thoracicus unterbunden war? Hier ist zu bemerken, daß ich dem Hund, aus dessen Bronchialdrüse ich die verfütterten Mikroben durch Züchtung wiedererhielt, die fraglichen Bakterienkulturen mittels der Sonde in den Magen eingebracht hatte. Bedenkt man, daß bei diesem Eingriff der Hund oft unruhig wird, nicht selten in solchem Grade, daß es schwer ist, ihn zu halten, so ist leicht zu verstehen, daß während des Herausnehmens der Sonde Mikroben in die Lunge geraten können, besonders wenn der Hund zu bellen anfängt. Vermutlich sind auch in diesem Falle Mikroben in die Lunge geraten, und erst von da aus in die Bronchialdrüse.

Vergleichen wir nun die Resultate der Verimpfung von Organstücken von Hunden, denen ich nach vorheriger Unterbindung des Ductus thoracicus Mikrobenkulturen verfütterte (letzte Versuchsreihe), mit den Resultaten der Verimpfung von Organstücken ebenso gefütterter normaler Hunde (dritte Versuchsreihe), so ist der Unterschied leicht zu bemerken. In der dritten Versuchsreihe erhielt ich

aus den Mesenterialdrüsen von 10 normalen Hunden die verfütterten Mikroben 7 mal wieder,  
 aus der Milz von 10 Hunden 1 mal,  
 aus der Leber von 10 Hunden 0 mal,  
 aus der Niere von 10 Hunden 1 mal,  
 aus der Lunge von 6 Hunden 1 mal,  
 aus den Bronchialdrüsen von 10 Hunden 1 mal,  
 aus dem Knochenmark von 4 Hunden 1 mal.

In der letzten Versuchsreihe (Hunde mit unterbundenem Ductus thoracicus) erhielt ich

aus den Mesenterialdrüsen von 10 Hunden die verfütterten Mikroben 2 mal wieder,  
 aus der Milz von 10 Hunden 0 mal,  
 aus der Leber von 10 Hunden 0 mal,  
 aus der Niere von 10 Hunden 0 mal,  
 aus den Lungen von 10 Hunden 0 mal,  
 aus den Bronchialdrüsen von 4 Hunden 1 mal,  
 aus dem Knochenmark von 4 Hunden 0 mal.

Es ist bemerkenswert, daß die Hunde mit unterbundenem Ductus thoracicus die verfütterten Mikroben relativ selten auch nur in die Mesenterialdrüsen übergingen. Die negativen Resultate bei Verimpfung von Mesenterialdrüsenstücken sind dadurch zu erklären, daß nach der Unterbindung des Ductus thoracicus eine Drucksteigerung in den Chylusgefäßen auftreten und die resorbierende Tätigkeit dieser Gefäße beeinträchtigen mußte. Von dieser Drucksteigerung zeugten die ungemein stark mit Chylus angefüllten Lymphgefäß des Mesenteriums, die bei allen Hunden mit unterbundenem Ductus thoracicus zu beobachten waren.

Auf Grund der vorstehend mitgeteilten Versuche darf behauptet werden, daß in die inneren Organe eingewanderten Darmmikroben, wenn nicht ausschließlich, so doch zum großen Teil, auf dem Wege der Chylusgefäße in den Ductus thoracicus und von da in den Blutkreislauf gelangt sind.

Wenn wir nun auf Grund aller bisher vorliegenden Untersuchungen zu der Folgerung gelangen, daß die Darmmikroben durch den Ductus thoracicus passieren müssen, um in die inneren Organe zu gelangen, so bleibt zu erklären übrig, warum ich die verfütterten Mikroben aus der zur Verdauungszeit entnommenen Lymphe des Ductus thoracicus niemals zu züchten

vermochte. Ich habe schon oben bemerkt, daß man diesen Umstand dem baktericiden Vermögen der Lymphe zuschreiben könnte, infolge welches die in der Lymphe vorhandenen Mikroben sich nicht entwickeln konnten. Daß aber die im Organismus zirkulierende Lymphe gleichfalls baktericide Eigenschaften besitze, das kann man auf Grund der bisherigen Forschungen nicht behaupten. Im Gegenteil, manche Untersuchungen aus jüngster Zeit (Gengou<sup>8)</sup> sprechen eher dafür, daß Blut und Lymphe, solange sie im Organismus zirkulieren, gar keine baktericide Fähigkeit besitzen, oder doch nur in unvergleichlich geringerem Grade, als defibriniertes Blut und defibrinierte Lymphe oder das aus ihnen erhaltene Serum.

Die von mir untersuchte Lymphe ist nicht mit der im Körper zirkulierenden zu identifizieren, denn in der Lymphe die ich in die Paraffin-Eprouvetten eingesammelt hatte, gingen gewisse Veränderungen vor sich, welche früher oder später deren Gerinnung herbeiführten.

Es bleibt noch zu erklären übrig, warum ich trotz der baktericiden Fähigkeit der Lymphe *in vitro* bei der Untersuchung von 119 Portionen derselben doch in sechs Fällen Kulturen von Mikroben erhielt (wenn auch nicht dieselben Arten, die ich den Hunden in den Verdauungstrakt gebracht hatte). Dies können entweder gleichfalls Darmmikroben gewesen sein, aber von solchen Arten, die gegen die schädigende Wirkung der Lymphe eine größere Widerstandskraft besitzen, oder aber, was freilich fragwürdiger ist, sie konnten aus der Luft stammen.

## VI.

Die Gesamtheit der Untersuchungen über die Sterilität der Gewebe normaler Tiere weist darauf hin, daß diese Gewebe häufig vermehrungsfähige Mikroben enthalten, sowie daß die in den Geweben vorfindlichen Mikroben wenigstens zum großen Teil aus dem Verdauungstrakt stammen. Erwägt man, daß ich bei über 65 p. c. der verwendeten warmblütigen Tiere die verfütterten Mikroben aus den inneren Organen wiedererhielt, so darf behauptet werden, daß die Darmmikroben während der Verdauung regelmäßig durch die Schleimhaut des Verdauungstrakt hindurchgehen; denn etwa 35 p. c. negativer

Resultate kann man recht wohl technischen Mängeln der Versuche zuschreiben. Es ist auch nicht ausgeschlossen, daß der Prozentsatz der positiven Resultate ein größerer gewesen wäre, hätte ich eine größere Zahl von Stücken verschiedener Organe verimpft. Deshalb bin ich der Ansicht, daß mindestens bei fleischfressenden Tieren die Einwanderung von Darmmikroben in die inneren Organe die Norm bildet. Ich habe die inneren Organe von 4 Katzen und 15 Hunden untersucht, und ich habe die verfütterten Mikroben aus den inneren Organen von allen diesen Tieren wiedererhalten. Und zwar habe ich bei jenen 4 Katzen und 15 Hunden die verfütterten Mikroben 13 mal aus den Mesenterialdrüsen, fünfmal aus der Lunge, je zweimal aus den Muskeln und den Bronchialdrüsen und je einmal aus der Milz, der Niere und dem Knochenmark gezüchtet.

Allem Anschein nach ist der Verdauungstrakt nicht das einzige Reservoir, aus welchem normalerweise Mikroben in die inneren Organe gelangen. Auch die Lunge spielt hier eine gewisse Rolle, aber diese Rolle ist jedenfalls unbedeutend im Vergleich mit jener des Verdauungstrakts. Während nämlich im Verdauungstrakt sowohl die große Zahl der dort normalerweise vorhandenen Mikroben als auch ihre Resorption durch die Chylusgefäße in hervorragendem Maße ihre Einwanderung in die inneren Organe begünstigt, so liegen in der Lunge die Verhältnisse wesentlich anders. Die Luftmikroben können nicht so leicht in die Lungenalveolen und von da ins Innere der Gewebe gelangen, denn erstens gibt es in der Luft viel weniger Mikroben, als im Verdauungstrakt, und zweitens werden sie unterwegs in der Nasenhöhle und den Bronchien festgehalten. Dank dem Flimmerepithel, das die Mucosa der Luftwege auskleidet, dank dem Umstande, daß diese Mucosa Schleim absondert, der nach außen entleert wird, wird der Respirationsapparat die Mikroben, die mit der Luft in ihn hineingeraten, wieder los. In der Tat habe ich mich bei der bakteriologischen Untersuchung der Lungen vieler Tiere, wobei ich oft ganze Lungenlappen kleiner Tiere auf die Nährböden verimpfte davon überzeugt, daß sie in 30 p. c. der Fälle steril waren. In jenen Fällen aber, wo ich positive Befunde erhielt, ist es fraglich, ob diese Mikroben aus dem Parenchym der Lunge

oder aber von der Oberfläche der Schleimhaut der kleinen Bronchien stammten, ferner, falls sie aus dem Parenchym der Lungen stammten, ob sie nicht aus dem Verdauungstrakt dorthin gelangt waren. Eine wie wichtige Rolle die Wimpern des Flimmerepithels bei der Herausbeförderung eingedrungener Mikroben spielen, dafür spricht die Tatsache, daß in den tieferen Teilen der Nasenhöhle nur spärliche Mikroben zu finden sind, im äußeren Teil der Nasenhöhle dagegen eine Menge. Nach Thomson und Hewlett<sup>25</sup> sind die tiefen Partien der Nasenhöhle in 80 p. c. der Fälle gänzlich mikrobenfrei. Übrigens haben mich meine eigenen, noch nicht veröffentlichten Untersuchungen davon überzeugt, daß in die Lungen eingebrachte Keime, sogar in großen Mengen, also unter nicht ganz normalen Verhältnissen, nur selten in innere Organe gelangen.

Man kann annehmen, daß die in den Geweben gesunder Tiere vorhandenen Mikroben größtenteils aus dem Darmkanal stammen. Der tierische Organismus infiziert sich also von früher Jugend bis ins späte Alter unaufhörlich mit Mikroben.

Die Ergebnisse der vorstehend mitgeteilten Untersuchungen stehen einigermaßen im Widerspruch mit der Theorie von Manfredi, nach welcher die Lymphdrüsen der einzige Sitz des sogenannten latenten Mikrobismus im Organismus sein sollen, von welchem Sitz aus unter hierfür günstigen Bedingungen der ganze Organismus infiziert werden kann. Auf Grund meiner Versuche bin ich zu einer abweichenden Auffassung gelangt. Sitz des latenten Mikrobismus können nicht bloß die Lymphdrüsen, sondern auch andere innere Organe sein. Der tierische Organismus ist, da die Schleimhaut des Verdauungstrakt schon unter normalen Verhältnissen Mikroben durchläßt, ständig der Möglichkeit ausgesetzt, daß Darmmikroben während der Verdauung in verschiedene seiner Organe gelangen (physiologische Infektion). Von jenen Mikroben, welche durch die Darmwand hindurch treten, gelangt nur ein Teil in die inneren Organe, da, wie dies schon Rogoziński gezeigt hat, ein großer Teil von ihnen in den Mesenterialdrüsen stecken bleibt. Die übrigen wandern weiter in den Ductus thoracicus, und von dort in den Blutkreislauf, dringen bis zu den inneren Organen vor und siedeln sich dort an. Dort erst erwartet sie der Kampf

mit den Zellen. In diesem Kampfe siegen entweder die Zellen, und dann geht der Organismus siegreich aus der Infektion hervor, oder aber es siegen die Mikroben und beginnen sich ungehindert zu vermehren. Manche Mikrobenarten unterliegen, wie dies Wysokowicz<sup>30</sup> gezeigt hat, sehr schnell in diesem Kampfe, nämlich schon nach einigen Stunden, selbst wenn sie in größeren Mengen eingewandert sind. Dies gilt vor allem für die Saprophyten.

Andere Arten von Mikroben, sowie sporenhaltige Saprophyten erliegen im Kampfe mit den Zellen nicht so schnell; sie können, nach den Angaben von Wysokowicz u. a., etwa bis fünfzehn, ja sogar bis über fünfzig Tage in entwicklungs-fähigem Zustande in den Organen verbleiben. Schließlich gehen meist auch sie zu Grunde; aber wenn für ihre Entwicklung günstige Bedingungen eintreten, wenn infolge von Trauma oder irgendwelchen sonstigen Schädlichkeiten ein locus minoris resistentiae entsteht, dann können die an einer solchen Stelle befindlichen Mikroben sich vermehren und dadurch zum Infektionsherd für nähre oder entferntere Regionen des Organismus werden.

Was z. B. die Tuberkelbazillen betrifft, so gelangen sie wohl sicher gar nicht selten in die inneren Organe, denn sie werden relativ häufig mit der Nahrung (Milch tuberkulöser Kühe) in den Verdauungstrakt eingebracht, und wie aus den Versuchungen von Wesener, Klebs, Orth, Dobroklonski<sup>5</sup> u. a. hervorgeht, können sie durch die unverletzte Darm-schleimhaut hindurchtreten.

Im Lichte der Hypothese der physiologischen Infektion des Organismus erklären sich mit Leichtigkeit solche Krankheitsfälle, wie die primäre Nierentuberkulose; wie eitrige Meninitis infolge anhaltender Einwirkung der Sonnenstrahlen auf den Kopf (Bornhaupt<sup>2</sup>); wie die traumatische Tuberkulose der Knochen, Gelenke und Hoden; wie die traumatischen Abscesse der Leber, der Milz, der Niere und des Gehirns; wie die Ver-eiterung eines retrouterinen Haematoma, oft erst nach einigen Monaten; wie die traumatische Knochenmarksentzündung (nach Gebele<sup>7</sup> sind 28 p. c. aller Fälle akuter Osteomyelitis traumatischen Ursprungs) usw.

Bei Betrachtung der Ätiologie derartiger Fälle lag der Schluß nahe, daß die Mikroben schon vor der Entstehung der Krankheit in den Geweben des Organismus vorhanden sein mußten. Unerklärt blieb nur, wie sie hineingelangt waren.

Schon Wysokowicz<sup>27</sup> hat auf Grund seiner Untersuchungen den Satz aufgestellt: „ . . . offenbar ist es sehr wohl möglich, daß gelegentlich auch pathogene Bakterien in einer Dauer- oder Ruheform lange im gesunden Körper konserviert werden, um dann bei irgend einem den Körper treffenden schädlichen Anlaß eine Infektionskrankheit zu verursachen, für welche ein Zutritt von Infektionserregern von außen her nicht erforderlich ist.“

Stern<sup>24</sup> fällt in seinem Buch über traumatische Entstehung innerer Krankheiten ein ähnliches Urteil: „Gewisse klinische Beobachtungen sind nicht wohl anders als durch die Annahme zu erklären, daß zeitweise auch bei scheinbar völlig gesunden Menschen Infektionserreger im Blute oder in anderen Organen vorhanden sein können. Woher dieselben in den Körper eingedrungen sind, wissen wir meist nicht; soviel aber ist sicher, daß ihre Lokalisation nicht selten erst durch ein Trauma ermöglicht und bestimmt wird“.

Ebenso äußert sich Virchow in seinem Vortrage „Über Traumaticismus und Infektion<sup>25</sup>“, bei Besprechung des Zusammenhangs zwischen Trauma und Entstehung des Gehirnabscesses und der Osteomyelitis in folgender Weise: „Es bleibt deshalb nichts übrig, als daß wir uns in solchen Fällen bescheiden, Infektionskörper in den Eiterherden und im Blute aufzusuchen, ohne den direkten Nachweis des Invasions-Prozesses selbst zu fordern. Zum mindesten halte ich es für unzulässig, in Fällen, wo der Eiterherd in beträchtlicher Entfernung von der unversehrten Oberfläche liegt, wie es zuweilen im Gehirn der Fall ist, die Entstehung der Eiterung auf das klandestine Eindringen von Parasiten an der Kontusionsstelle zurückzuführen“.

Solche Äußerungen ließen sich noch mehrere anführen . . .

Für die Forscher in den Anfängen der bakteriologischen Ära war die Entstehung solcher Krankheitsfälle, wie z. B. die akute traumatische Osteomyelitis völlig unverständlich. Im

festen Glauben an das Dogma von der unbedingten Sterilität der Gewebe des Organismus hielten sie es für unmöglich, daß bei der Entstehung von Infektionskrankheiten zuweilen das Trauma die Hauptrolle spielen sollte.

Die Hypothese der physiologischen Infektion des Organismus und des latenten Mikrobiismus in den Geweben ist der Schlüssel zur Lösung des Rätsels, welches diese Krankheitsfälle darstellen.

### Literatur.

1. Bordet et Gengou, Recherches sur la coagulation du sang et les sérum anticoagulants. Annales de l'Inst. Pasteur 1901. No. 3.
2. Bornhaupt, Lehrbuch der chirurgischen Pathologie und Therapie. Kiew 1890 (russisch).
3. Carrière et Vanverts, Etudes sur les lesions produites par la ligature expérimentale de vaisseaux de la rate. Archives de méd. expér. et d'anat. path. 1899. T. XI.
4. Chvostek und Egger, Über die Invasion von Mikroorganismen in die Blutbahn während der Agonie. Wiener med. Wochenschr. 1887. No. 3.
5. Dobroklonski, De la pénétration des bacilles tuberculeux dans l'organisme à travers la muqueuse intestinale, et du développement de la tuberculose expérimentale. Arch. de méd. expér. et d'anat. path. 1890. T. II.
6. Ford, On the Bacteriology of normal organs. Journ. of Hygiene 1901. Vol. I.
7. Gebele, zitiert nach Stern: Trauma als Krankheitsursache. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse der allg. Path. u. pathol. Anatom. III. Jahrg. 1897.
8. Gengou, Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine des serums normaux. Annal. de l'Inst. Pasteur 1901. No. 2 et 4.
9. Kälble, Untersuchungen über den Keimgehalt normaler Bronchialdrüsen. Münch. med. Wochenschr. 1899.
10. K. v. Klecki, Über die Ausscheidung von Bakterien durch die Nieren und die Beeinflussung dieses Prozesses durch die Diurese. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1897. Bd. XXIX.
11. Löwit, Über die Beziehung der Leukocyten zur baktericiden Wirkung und zur alkalischen Reaktion des Blutes und der Lymphe. Zieglers Beiträge 1897. Bd. XXII.
12. Manfredi, Über die Bedeutung des Lymphgangliensystems für die moderne Lehre von der Infektion und der Immunität. Virchows Archiv 1899. Bd. 155.
13. Meltzer and Norris, The bactericidal action of lymph taken from the thoracic duct of the dog. The Journ. of Experim. Medicine 1897. Vol. II.

14. M. Neisser, Über Durchgängigkeit der Darmwand für Bakterien. Zeitschrift f. Hyg. 1896. Bd. XXII.
  15. M. Nencki und P. Giacosa, Gibt es Bakterien oder deren Keime in den Organen gesunder lebender Tiere? Journ. f. prakt. Chemie, 1879 Bd. XX. Zit. nach Ref. von Pruszyński in Gazeta Lekarska. 1897.
  16. Nicolas et Descos, Passage des bacilles tuberculeux après ingestion dans les chylifères et le canal thoracique. Journ. de physiol. et de path. gén. 1902. T. IV.
  17. Nocard, Influence des repas sur la pénétration des mikrobes dans le sang. La semaine médic. 1895, p. 63.
  18. Opitz, Beiträge zur Frage der Durchgängigkeit von Darm und Nieren für Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. 1898. Bd. XXIX.
  19. Pasteur, Die in der Atmosphäre vorhandenen organisierten Körperchen. Prüfung der Lehre von der Urzeugung. Übersetzt von A. Wieler. Leipzig 1892. (Ostwalds Klassiker der exakten Wissenschaft.)
  20. Quensel, Untersuchungen über das Vorkommen von Bakterien in den Lungen und bronchialen Lymphdrüsen gesunder Tiere. Zeitsch. f. Hyg. 1902. Bd. XV.
  21. Porcher et Desoubry, De la présence de microbes dans le sang de la circulation générale chez le chien. Compt. rend. la Societ. de Biologie. An. 1895. Seance d. 10. mai. Zit. nach Rogoziński.
  22. Rogoziński, O fizyologicznej rezorbcyi bakteryi z jelita. Rozprawy Wydz. mat.-przr. Akademii Umiejęt. Ser. III., T. 2. Dział B. 1902 (polnisch). — Über die physiologische Resorption von Bakterien aus dem Darme. Anzeiger d. Akad. d. Wissensch. in Krakau. 1902, No. 2.
  23. Rzegociński, Recherches bacteriologiques sur la moelle des os des animaux à l'état normal. Archives polonaises des sciences biol. et médic. Vol. II. 1903. Léopol.
  24. Stern, Über traumatische Entstehung innerer Krankheiten. Jena 1900.
  25. Thomson and Hewlett, Mikroorganism in the healthy nos. Lancet 1895. Zit. nach Metschnikoff, L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901.
  26. Virchow, Traumaticismus und Infektion. Virchows Archiv 1900. Bd. 162.
  27. Wysokowicz, Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hyg. 1886. Bd. I.
-