

Zur Lehre der Infektions- und Reaktionsvorgänge bei Staphylokokken- und Streptokokkenherden beim Menschen.

Topographische Markierungen.

Von

Geh. Med.-Rat Prof. Dr. F. J. Rosenbach.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. März 1921.)

Die Vorgänge bei der akuten Eiterung durch die genannten Kokken haben bereits im Handbuch der pathogenen Organismen von Kolle und Wassermann zum Teil ausführliche Darstellungen gefunden. In dem Kapitel über die Staphylokokken haben Neisser und Lipstein die Vorgänge im Beginn und im Verlauf von Herden beschrieben, welche bei Kaninchen durch diesen Pilz erzeugt waren. In dem Kapitel über Streptokokken behandelt v. Lingelsheim die Infektionen durch diese bei Mäusen und Kaninchen. Im Kriege, in welchem die eitrige Wundinfektion wohl den größten Teil der ärztlichen Tätigkeit in Anspruch nahm, sind neue wichtige Erfahrungen mit neuen Mitteln gemacht, welche besonders bei frisch infizierten Wunden Erfolge aufweisen. Diese Erfahrungen kommen indes für unsere Betrachtungen nicht direkt in Betracht, weil letztere nicht frische Infektionen, sondern bereits bestehende Eiterungen betreffen und pathologisch-anatomischer Natur sind.

Das Thema der vorliegenden Arbeit ist ein Versuch, die örtlichen Infektions- und Reaktionsvorgänge im akuten Eiterkokkenherde nach ihren Bezirken, ihren Grenzen, ihrer Ausdehnung, Intensität usw. festzustellen und kartographisch aufzuzeichnen. Dies soll dem Zweck dienen, die Verhältnisse und Vorgänge bei den Herden im Zusammenhange überblicken und beurteilen zu können.

Die Anregung zu der Arbeit gaben frühere Demonstrationen im Kolleg mittels Photogrammen von gelegentlich hergestellten Präparaten poliklinisch operierter Herde.

Im Gegensatz zu den Erregern miasmatischer Infektionskrankheiten pflegen die pyogenen Kokken an isolierten Stellen des Körpers da, wo die Bedeckungen durchtrennt oder sonst nicht hinreichend geschützt sind, einzudringen und hier zunächst nur eine örtliche Ge webserkrankung zu verursachen. Ich sehe hier zunächst von sekun-

dären Allgemeinaffektionen sowie von solchen durch besondere Virulenz der Erreger ab. Die Haftungsstelle der Eiterkokken kann die Oberfläche betreffen oder aber tiefer im Gewebe liegen und dann einen geschlossenen Eiterherd veranlassen. Bei der offenen Eiterung tritt Mischinfektion ein, auch verbleiben weder die Mikroorganismen noch die Reaktionsprodukte an ihrer Stelle. Ich habe daher nur geschlossene Herde untersucht und auch nur solche, welche erst kurze Zeit bestanden, weil die Vorgänge, je mehr sie noch im Beginn sind, desto eher getrennt voneinander verlaufen. Auch durften die Herde nicht zu groß sein, um die Vorgänge an ein und demselben Präparat übersehen zu können. Besonders instruktiv sind Herde mit noch wenig entwickelter Kokkenlokalisierung, deren Umgebung hinreichend weit bis zum Gesunden überblickt werden kann. Unter anderem eignen sich besonders Furunkel. Einmal gestattet ihr Sitz an der Oberfläche eine Beobachtung *intra vitam*. Dann ist die primäre Kokkenlokalisierung von einer infizierten Haarwurzelscheide oder Talgdrüse ausgehend im Beginn noch klein. Endlich kommen die Furunkel in allen Formen der Eiterinfektion bis zu den malignesten vor. Die Herde wurden unmittelbar nach der Excision in Zenkersche Lösung zur Fixierung und Härtung fallen gelassen und wie üblich behandelt. Die Schnitte der Präparate sind durch Hämatoxylin, Eosin und Gram gefärbt. Die Erkennung der Kokken und namentlich auch die Beurteilung der pathologischen Veränderungen an Zellen und anderen Gewebelementen erforderte natürlich stärkere Vergrößerung. Die bei dieser markierten Distrikte der Veränderungen wurden entsprechend verkleinert in schwach vergrößerte Luminarphotogramme an genau entsprechenden Stellen mit schematischer Markierung eingezeichnet. Die Vergrößerung im Mikroskop war ca. 400fach, die des Luminarphotogrammes ca. 10fach. Die Markierungen bestanden in farbiger Punktierung oder geschahen durch Numerierung. Sie waren oft bei aller Geduld schwierig und unsicher zu bewerkstelligen. Dann wurden sie zunächst bei Photogrammen mit 100facher Vergrößerung ausgeführt und von hier aus auf das 10fach vergrößerte Luminarphotogramm übertragen. Ein zusammenhängendes Photogramm bei 100facher Vergrößerung resp. größere zusammenhängende Partien eines solchen wurden durch Zusammensetzen von Bildern mit 9×12 Plattengröße erhalten. Die Technik war so, daß eine fortlaufende Reihe von Photogrammen (9×12 cm) von nebeneinander liegenden Stellen des Präparates bei ca. 100facher Vergrößerung so aufgenommen wurde, daß jede der sich berührenden langen Kanten in etwa 1 cm Breite dasselbe Bild des Präparates trug. Dadurch war es möglich, mittels Be-schneiden die Kopien genau zu adaptieren und auf Pappstreifen aufzuziehen. In gleicher Weise würden sich auch an den kürzeren Seiten der Photogramme Kopien adaptieren und anfügen lassen und so die

Bildfläche vergrößern. Für unsere Zwecke genügte es, eine größere Anzahl solcher Streifen mit je einer einfachen Reihe von Photogrammen herzustellen, welche einander parallel und auch in verschiedener Richtung verliefen. Auf diesen ließ sich die Markierung wesentlich leichter und genauer bewerkstelligen und auf die Photogramme mit 10facher Vergrößerung übertragen. Die sorgfältige Ausführung der Markierungen verdanke ich meiner Tochter, Frau Geh. Rat Schwarzschild.

Die entzündliche Reaktion der Blutgefäße wurde mit roter, Plasma-Exsudation mit gelber, Kokkenlokalisierung mit blauer Punktierung, Leukocidinwirkung und ihre Grade mit Nummern angegeben.

Die Feststellung der entzündlichen Gefäßreaktion ergibt sich an Schnitten intra vitam entnommener, gehärteter Präparate bei den etwas größeren Blutgefäßen durch den Befund dilatierter Lumina mit oder ohne Füllung durch Erythrocyten, kann jedoch durch zufälligen Ausfluß von Blut vor der Härtung erschwert werden. Bei den kleinen Gefäßen und Capillaren ist die entzündliche Reaktion oft nur durch den Befund örtlicher anscheinend diffuser Ansammlung roter Blutkörperchen oder deren Resten im Gewebe zu erkennen und unter den vorliegenden Umständen durch die Form, deren Anschluß an die Grenze der Nekrosen usw. von Erythrocytenbefunden aus anderen Ursachen zu unterscheiden. Die Staphylo- und Streptokokken sind ja für gewöhnlich sicher und deutlich nach Grams Methode zu färben, doch bestehen auch Ausnahmen. So findet man bei eitrigen Nekrosen neben gut gefärbten Stellen der Staphylokokkenvegetationen auch weniger gut gefärbte oder ganz entfärbte. Nach v. d. Velde¹⁾ können Staphylokokken, ehe sie in baktericiden Exsudaten verschwinden, ihre Färbbarkeit verlieren. — Das Eindringen der Kokken in das Protoplasma der Leukocyten spielt bei den nicht malignen Kokkeninfektionen und in dem Stadium unserer Fälle, wie es scheint, keine wesentliche Rolle. Ich habe mir allerdings die Untersuchung nach Kokken im Innern der Zellen nicht zur Aufgabe gemacht, habe aber weder in intakten noch degenerierten Leukocyten solche gesehen. Bail²⁾ fand in seinen Versuchen über die intrapleurale Staphylokokkeninfektion in den infizierten Kaninchenpleuren bei sorgfältigem Suchen allerdings in jedem Falle eine oder die andere Zelle, welche in ihrem Protoplasma eine oder mehrere Kokken einschloß. Jedoch war diese Erscheinung, soweit sie gut gefärbte und erkenntliche Staphylokokken betraf, recht selten.

Die primären Eiterkokkenlokalisierungen erfolgen je nach dem Mechanismus der Infektion nach der Art und Funktion der betroffenen

¹⁾ v. d. Velde, Etude de la virulence du staphylocoque pyogène. La cellule T. X, 2°, fascicule S. 424.

²⁾ Arch. f. Hyg. 32, 165—166.

Körperteile, nach der Beschaffenheit der Gewebe und nach anderen Umständen in so mannigfaltiger Weise, daß für eine allgemeine Be trachtung hier nicht der Ort sein kann. Bei dem Staphylokokken furunkel Ebert ist die primäre Lokalisation trotz der bereits um die selbe entstandenen Vegetationen (Abb. 3) in der Wurzelscheide zu er-

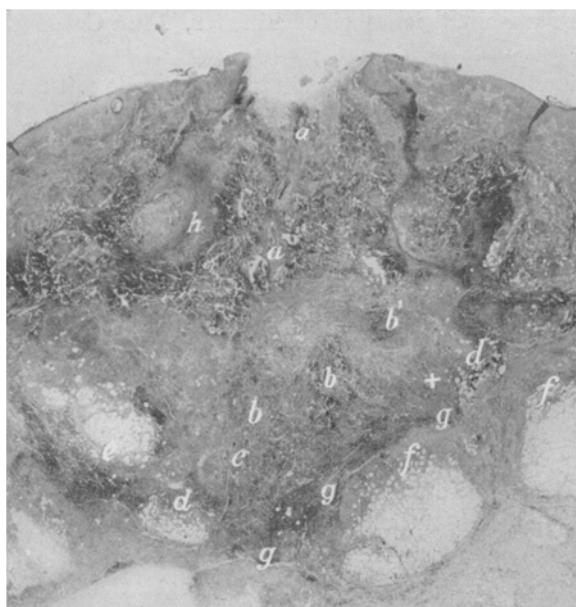


Abb. 1. Staphylokokkenfurunkel E. Präp. I. Vergr. 10fach. — aa) Staphylokokkenkultur in der Wurzelscheide des ausgegangenen Haares als Eingangspforte der Infektion. — bb) Exsudate senkrecht, b') Exsudat spitzwinklig zur Hautfläche von der Kokkenlokulation ausgehend. — c) Kokkenkulturfragmente von den Exsudaten mitgeschwemmt. — dd) Durch Einschmelzung fast schon geschwundene Fetttäppchen des Subkutangewebes mit Durchschnitten thrombierter Gefäße, welche als schwarze Pünktchen erscheinen. — e) Einschmelzendes Fetttäppchen mit starker Reaktion in der Umgebung. — ff) Fetttäppchen im Beginn der Einschmelzung mit geringer Reaktion im Umfang. — gg) Eitersaum. — h) Partie der Demarkationsschicht mit der Reaktionszone der kleinen Gefäße. (Erythrozytenzone.)

Photographische Aufnahmen mit Winkel Mikroluminar 25 mm und der Fluorit-Systeme 14 mm und 8 mm. Bei dem Staphylokokkenfurunkel Ebert ist die eine gleich bei der Durchschniedlung entnommene Hälfte als Furunkel E. Präparat I, die andere 48 Stunden später entnommene als Furunkel E. Präparat II, bezeichnet. Ebenso ist bei dem Streptokokkenabscess Rosenplänter die gleich bei der Durchschniedlung entnommene Hälfte als Abscess Ros. Präparat I, die 24 Stunden später entnommene als Abscess Ros. Präparat II bezeichnet.

kennen (Abb. 1 aa). Bei einem Streptokokkenfurunkel, welcher in sehr früher Entwicklung entnommen ist, ist die primäre Lokalisation ebenfalls um einen Haarschaft erfolgt, wo sie als Fragment eines das Haar umfassenden Rohres aus kompakter Pilzmasse bestehend, erscheint. Das Pilzrohr zeigt minime Knospungen als Beginn weiteren Kokkenwachstums, doch keine Kokken im Gewebe.

Die Verbreitung der Kokken von der Eingangspforte können wir an unseren Präparaten nur bis in nähere Nachbarschaft verfolgen. Wir wissen, daß ihre Art und Weise durch den Mangel an Eigenbewegung dieser Mikroben wesentlich beeinflußt wird. Handelt es sich, wie in unseren Fällen, nicht um erhebliche Virulenz, so erfolgt die Verbreitung zunächst örtlich durch das Wachstum der Primärkultur und Bildung von Vegetationen um dieselbe. Besonders wichtig ist dann weiter die Verbreitung der Kokken durch Bewegung von Körperteilen, ferner durch Zirkulationsverhältnisse, entzündliche Exsudate usw. Doch ist auch für diese Verhältnisse hier nicht der Ort, darauf einzugehen.

Über die Wirkungsweise der pyogenen Kokken auf die Ge- webe und über den Verbreitungsbezirk ihres Einflusses.

I. Wirkungen des *Staphylococcus* (*aureus* und *albus*).

Sehr bald nachdem Verf.¹⁾ die Rolle dieses Pilzes als häufigsten Eiterungserregers durch Reinkultur aus Eiterungen verschiedener Herkunft aufgedeckt hatte, zeigten Tierversuche mehrerer Forscher, daß verschiedene Stämme dieses Pilzes Wirkungen von sehr verschiedener Intensität hervorrufen können. Einmal gibt es rein saprophytische „unechte“ Stämme ohne pathogene Eigenschaften, dann solche, welche ursprünglich pathogen waren, diese Eigenschaft aber verloren haben.

Dies beruht nicht notwendig auf dem Wachsen auf totem Nährboden. Lexer²⁾ konnte bei seinen Osteomyelitisversuchen keine Abschwächung der meist tödlichen Erkrankungen durch Staphylokokkenkulturen nach der 30.—40. Übertragung gegenüber nach der 2.—3. konstatieren. Dagegen waren Brühekülturen, welche von alten bei Zimmertemperatur stehenden Agarkulturen überimpft wurden, sehr abgeschwächt. Auch bei den wirksamen Stämmen schwankt die Wirksamkeit noch in den weitesten Grenzen. So stellte Grawitz³⁾ bei seinen Versuchen die eiterbildende Fähigkeit der Staphylokokken überhaupt in Abrede. Burgrinsky⁴⁾ konnte bei subcutaner Infektion auch nicht immer Eiterung hervorrufen, wohl aber bei intramuskuläre. Manche Kulturen vermochten, selbst wenn sie in großer Menge Kaninchen in die Bauchhöhle gespritzt wurden, keine Peritonitis herbeizuführen, andere waren in hohem Maße pathogen.

Auch beim Menschen wurden Infektionsversuche mit Staphylokokken ausgeführt. Es gelang in allen Fällen durch subcutane Injektion dünner Aufschwemmungen Abscesse, Panaritien und Phlegmonen zu erzeugen⁵⁾. Ich erinnere auch an den bekannten Versuch

¹⁾ F. J. Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektions-Krankheiten des Menschen, Wiesbaden 1884. Verl. J. F. Bergmann.

²⁾ Langenbeck, Arch. f. klin. Chir. 48, 163 und dieses Arch. 53, 266.

³⁾ Virchows Archiv 108, 67. 1887.

⁴⁾ Arbeiten auf dem Gebiet der pathol. Anat. u. Bakteriologie aus dem pathol.-anatom. Institut zu Tübingen. Herausg. von Baumgarten. 1, H. 1. S. 79—80, 1891.

⁵⁾ Neisser u. Lipstein l. c. S. 129.

Garrés¹⁾), welcher durch Einreiben von Staphylokokkenkultur an seinem Vorderarm einen großen Karbunkel mit Furunkeln umher erzeugte, dann an die Beobachtungen von Bumm, Schimmelbusch und anderen.

Die Untersuchungen über die Art und Weise, wie die nosogenen Mikroorganismen die Gewebe schädigen, haben zur Kenntnis der Toxine geführt, welche besonders auch bei den Erkrankungen durch pyogene Kokken eine große Rolle spielen. Über die chemische Natur dieser Kokkentoxine liegen wichtige Untersuchungen von Leber, Christmas u. a. und besonders von Brieger und Fränkel vor²⁾), welch letztere durch Aussalzen oder Alkoholfällung ein giftiges, wasserunlösliches „Toxalbumin“ erhielten. Chemische Reaktionen auf solche Körper, welche für diese Untersuchungen zu verwerten wären, kennen wir nicht. Vielmehr beschränkt sich unsere Kenntnis auf pathologische Wirkungen dieser Toxine. Am weitesten ist man mit den Untersuchungen über die Wirkungen der Staphylotoxine gekommen.

Nach Lingelsheims³⁾ umfassenden Arbeiten ist einmal in den Kokkenleibern ein weniger giftiges Protoplasma enthalten, welches erst nach dem Zerfall der Kokken in Wirkung tritt. Es scheint weniger in Frage zu kommen als die in den Flüssigkeiten gelösten Gifte. Nach subcutaner Infektion von Staphylokokken-Kulturfiltraten entsteht dieselbe sehr heftige Reaktion mit blutig serösem Exsudat und mit nachfolgender eitriger Infiltration und Abstoßung großer eitriger Nekrosen wie nach Injektion der Kulturen mit lebenden Kokken. Durch Injektion von 10 Tage alten filtrierten Kulturen in Menge von 2,0—2,5 ccm konnten Kaninchen von über 1000 g Körpergewicht in 2—3 Tagen getötet werden. Nach subcutaner Injektion von 8 ccm filtrierter Kulturflüssigkeit traten sehr starke Schwellungen ein, welche zu klein-handtellergroßen Nekrosen führten. Neisser und Wechsberg⁴⁾ bekamen schon nach Einspritzung von 0,2 ccm Kulturfiltrat bis zu handteller-große Infiltrate, welche in wenig Tagen indurierten und eine umschriebene beträchtliche Hautnekrose hinterließen. Bei den sehr verschiedenen Wirkungen der lebenden Staphylokokken können auch bei den Kulturfiltraten verschiedene Resultate der Injektionen nicht wundernehmen. So beobachtete Lingelsheim in einem Fall nach subcutaner Injektion von 10 ccm Kulturfiltrat nur eine kleinfingerdicke Schwellung, welche nur ein Knötchen zurückließ. Petersen⁵⁾ mußte für seine

¹⁾ Fortschr. d. Med. **3**, 165. 1885.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1890, Nr. 11 u. 12.

³⁾ W. v. Lingelsheim, Ätiologie u. Therapie der Staphylokokkeninfektionen. Beiträge zur exper. Therapie von Behring Heft 1a, S. 67ff.

⁴⁾ Neisser u. Lipstein, Die Staphylokokken, Handb. d. pathol. Organismen **3**, 123. 1903.

⁵⁾ Beitr. z. klin. Chir. von P. Bruns **19**, 393. 1891.

Versuche die Staphylokokkenkulturfiltrate auf $\frac{1}{20}$ ihres Volumens einengen, da sie ohne das eine gar zu schwache Giftwirkung entfalteten. (Erst 10—100 ccm riefen bei Kaninchen schwere Krankheitserscheinungen hervor.)

Nach diesen Versuchen müssen die primären, örtlichen Symptome der Staphylokokkenphlegmone wesentlich den Toxinen zugeschrieben werden. Daß dies beim Menschen ebenso der Fall ist, läßt sich nach diesen Versuchsresultaten annehmen. Auch kann u. a. dafür eine der vorliegenden Beobachtungen herangezogen werden. Bei dem besprochenen sehr jungen Streptokokkenfurunkel waren, wie angegeben, von der den Haarschaft ringförmig umgebenden kompakten Pilzmasse noch keine Vegetationen in das Gewebe ausgegangen, und mikroskopisch Kokken hier nicht zu finden. Trotzdem zeigt sich eine ziemlich breite eitrige Infiltration, mit Degeneration der Leukocyten, welche eine Verbreitung von Toxinen voraussetzt.

Es war anzunehmen, daß eine Orientierung über Vorhandensein, Verbreitung und Menge bei den Toxinen durch graphische Bezeichnung ein ähnliches Interesse haben würde wie bei den Kokken, und deshalb habe ich versucht, auch für die Toxine Anhaltspunkte für Markierungen zu gewinnen. Es schien dies durch Benutzung der an den Leukocyten erkennbaren Toxinwirkung in gewissen Grenzen möglich zu sein.

Wie bekannt, entdeckte v. d. Velde¹⁾ eine eigentümliche zerstörende Wirkung, welche ein Bestandteil der Staphylokokkotoxine auf lebende Leukocyten ausübt, welchen er Leukocidin nennt. Er beschreibt diese Leukocidinwirkung folgendermaßen: „Werden lebende Leukocyten zu einem Tröpfchen Pleura-exsudat gebracht, welches durch Injektion von virulenten Staphylokokken gebildet und durch Zentrifugieren von Zellen befreit war, so hören sehr bald die Lebensäußerungen (Ausstrecken von Fortsätzen) jener Leukocyten auf. Schon nach einer Minute hat der Leukocyt wieder seine runde Form angenommen und zeigt sogleich auch Veränderungen: er verblaßt beträchtlich, man möchte sagen, das Protoplasma löst sich in der umgebenden Flüssigkeit auf und der Kern, bis dahin unsichtbar, kommt deutlich zum Vorschein. . . . Diese Vorgänge folgen rasch aufeinander und vollziehen sich in dem kurzen Zeitraum von 2—3 Minuten.“ Eine weitere Beschreibung²⁾ lautet: „Injiziert man in die Kaninchenpleura die Kultur eines virulenten Staphylokokkus, so bildet sich ein Exsudat, in welchem eine größere oder geringere Menge lebender Leukocyten schwimmt. Den lebenden Zustand der Leukocyten erkennt man nicht allein durch ihr Aussehen (Kern unsichtbar, Protoplasma fein granuliert), sondern auch durch die unaufförlichen Formveränderungen, welche diese Elemente darbieten, wenn man sie bei Körper-temperatur beobachtet. Später, etwa 3—10 Stunden nach der Injektion, findet man keine lebenden Leukocyten in dem Exsudat, sondern nur noch tote. Ihr Aussehen ist total verändert, sie sind zu einem leeren Bläschen reduziert, ohne alle

¹⁾ v. d. Velde, Etude sur le mecanisme de la virulence du staphylocoque pyogene. Cellule **10**, S. 432—433. 1895.

²⁾ J. Denys u. van de Velde, Sur la production d'une antileucocidine chez les lapins vaccinés contre le staphylocoque pyogène. Cellule **11**, S. 359—60. 1895/96.

amöboide Bewegung und enthalten einen mehr oder weniger veränderten Kern.“ Dann Seite 360: „Die Zellenzerstörung ist eine ebenso rasche wie tiefe und erstreckt sich zugleich auf das Protoplasma und auf den Kern. Das erstere scheint sich ganz zu entleeren, während letzterer seine polymorphe Form verliert, um sich in eine kleine runde Kugel zu konzentrieren“ . . . Seite 364 beschreiben Denys und v. d. Velde die mikroskopische Beobachtung der Leukocidinwirkung *in vivo*. Als Leukocidinlösung diente das durch Injektion virulenter Staphylokokken in die Kaninchenpleuren erhaltene Exsudat und zwar die bei ruhigem Stehen sich abscheidende obere klare Schicht. Die lebenden Leukocyten wurden durch Injektion toter Staphylokokken in die Pleuren erhalten. Bringt man nun mit einem Platindraht die Leukocyten zu einem Tropfen Leukocidinlösung, so zeigen sich nacheinander folgende Veränderungen:

1. Die Leukocyten ziehen ihre Fortsätze ein und werden rund.
2. Eine klare Zone erscheint in der Peripherie, während das Zentrum granuliert wird.
3. Die klare Zone bezieht das Zentrum, während die Granulierung verschwindet.
4. Der Leukocyt entleert sich vollständig und wird zu einer leeren Blase, bestehend aus einer dünnen Membran, in welcher sich gewöhnlich der Kern als sehr lichtbrechendes Tröpfchen befindet. Später kann auch dieses noch verschwinden.

Auch andere Zellen scheinen gleichempfindlich gegen Leukocidin zu sein. Denys und v. d. Velde konstatierten nach einstündiger Einwirkung auf das Knochenmark dieselbe Degeneration der weißen Körperchen und der eosinophilen Zellen. Nach 7 Minuten waren die Hämatoblasten noch unbeschädigt, doch bald wurden sie in derselben Weise ergriffen wie die Leukocyten. Ihr protoplasmatischer Inhalt entleerte sich und der Kern wurde sichtbar. Die Sympathicusganglien des Kaninchens in Leukocidinflüssigkeit zerteilt, zeigen analoge Veränderungen, und nach 10 Minuten werden die Kerne der Bindegewebsbündel und der Nervenzellen sehr sichtbar, während physiologische Kochsalzlösung diese Degeneration nicht bewirkt. Exsudate, veranlaßt durch Colibacillen, Streptokokken, Löfflers Bacillus, Typhusbacillen, Pneumokokken, zeigen nicht die Degeneration, welche der Staphylokokkus bewirkt. Man findet in großen Exsudaten Leukocyten, welche keine Ausläufer mehr aussenden, aber sie haben ein anderes Aussehen, sie sind nicht leer, haben ein liches, lichtbrechendes Aussehen wie lebende Leukocyten. Man kann ihren Zustand mit dem durch Alkoholeinwirkung, die Wirkungsweise des Leukocidins mit der durch Essigsäure oder destilliertes Wasser vergleichen. Die Leukocidinwirkung macht sich noch in Verdünnungen des Exsudates mit 500—1000 Volum physiologischer Kochsalzlösung geltend.

O. Bail¹⁾ bestätigt v. d. Veldes Angaben und beschreibt nach eigener Beobachtung die degenerierten Leukocyten einer infizierten Kaninchenpleura als „blasse, durchsichtige, scharf begrenzte runde Scheiben, welche oft, aber nicht immer in ihrer Mitte oder mehr gegen die Peripherie hin ein kleines ganz ähnliches Bläschen enthalten. Läßt man sie langsam unter dem Deckglase in der Flüssigkeit rollen, so erkennt man die Scheiben als runde Kugeln, in welchen das zentrale Bläschen seine Lage behält. Die Kugeln sind verschieden groß, doch immer größer als die intakten farblosen Zellen. Die Körnelung ist verschwunden bis auf einzelne Granula in wenigen dieser Zellreste. Von einem sonstigen Inhalte ist nichts zu sehen. Es handelt sich um eine strukturmlose Hülle . . . Die kleinen Bläschen (es finden sich deren 1—3) im Inneren der größeren sind die Überreste des Kernes.“

¹⁾ Über leukoide Substanzen in den Stoffwechselprodukten des Staphylokokkus. Arch. f. Hyg. 30, 354. 1897.

Zellen in Zellanhäufungen und auch freischwimmende sind nicht immer alle so total degeneriert. Mononucleäre Zellen, kleine Lymphocyten scheinen sich durch größere Widerstandsfähigkeit auszuzeichnen. Durch Färbung der degenerierten Leukocyten ließen sich nicht viel neue Aufschlüsse erhalten.“

Diese Beschreibungen v. d. Veldes und Bails der Leukocidin-degeneration bei lebenden Leukocyten habe ich zitiert, um die analogen Veränderungen an gehärteten, gefärbten Leukocyten zu vergleichen. Um ferner diese Degenerationen nach längerer Leucocidineinwirkung kennen zu lernen, habe ich eine Anzahl orientierender Versuche unternommen, bei denen lebende menschliche Leukocyten bestimmte Zeit von verschiedener Dauer der Leukocidineinwirkung ausgesetzt, dann fixiert, gefärbt und untersucht wurden. Durch diese Versuche, welche der Wiederholung und Vervollständigung bedürfen, konnten verschiedene Grade der Leukocidinwirkung unterschieden werden. Die Technik war folgende: Als leukocidinhaltige Flüssigkeiten dienten filtrierte Staphylokokken-Brühekulturen, dann auch Eiter aus akuten Abszessen, welche Staphylokokken resp. Streptokokken in Reinkultur enthalten hatten. Normale lebende menschliche Leukocyten fand ich in den Blutgerinnseln, welche den Inhalt der Gummidrains in ganz aseptisch verlaufenden Operationswunden 8–14 Tage nach der Operation bildeten. Solche nicht zu dicke Drains wurden unmittelbar nach der Herausnahme in etwa $1\frac{1}{2}$ cm lange Stücke geschnitten, der Länge nach geschlitzt, in die betreffende Leukocidinflüssigkeit gebracht und bei Körpertemperatur die geplante Zeit ihrem Einfluß ausgesetzt. Dann wurden sie mit physiologischer Kochsalzlösung genau von der Leukocidinlösung resp. dem Eiter befreit und die zu untersuchenden Gerinnselteilchen unter der Oberfläche herausgeholt, um nicht Gefahr zu laufen Leukocyten des Eiters statt solcher des Gerinnsels zu untersuchen. Die Gerinnselteilchen wurden auf Deckgläser gestrichen und diese unmittelbar in Zenkersche Flüssigkeit gebracht, um auch die geringste Trocknung des Aufstrichs zu vermeiden, welche die Bilder verändert. Dann wurden die Deckglaspräparate in üblicher Weise weiter behandelt und mit Hämatoxylin, Eosin-Gram gefärbt.

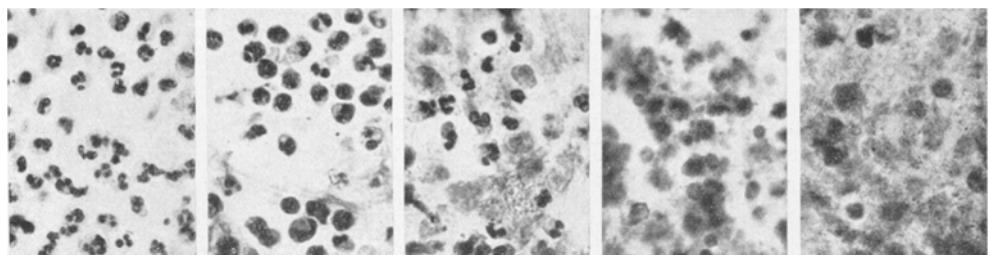
Abb. 2. Tabelle. Die Resultate dieser Versuche sind in der Tabelle zusammengestellt. Die Beschaffenheit des Leukocidinmediums, dessen Einwirkungs-dauer usw. sind unter den Nummern angegeben. Temp. d. Kulturen um 37°C .

Nr. 3 zeigt größere, heller gefärbte Scheiben, welche wohl Bails scharf begrenzte durchsichtige (hier schwach gefärbte), runde Scheiben darstellen, während die Fleckchen in jenen Scheiben Bails Kernresten entsprechen. Daneben liegen viele noch nicht degenerierte Leukocyten.

Nr. 4 zeigt eine von v. d. Velde erwähnte Auflösung des Protoplasmas der Leukocyten in der umgebenden Flüssigkeit, während die Kerne zum Vorschein kommen, und ferner den Verlust der polymorphen Form der Kerne, welchen Denys und v. d. Velde hervorheben.

Nr. 5 zeigt das schließliche Verschwinden der Zellen und Kerne.

Weniger intensiv wirkte akuter Staphylokokkeneiter als Leukocidinmedium.



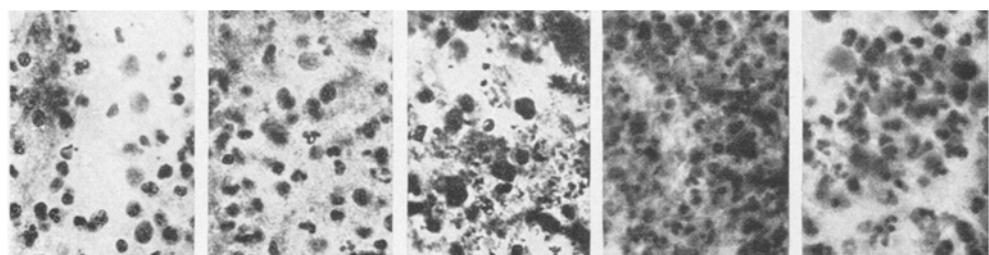
Nr. 1. Drain-Leuc.
unbeeinflußt.

Nr. 2. Leuc. i. phys.
NaCl. L. 12 Std. Kult.

Nr. 3. Leuc. i. Sta.-Brühe
Kult. 1/2 Std.

Nr. 4. Leuc. i. Sta.-Brühe
Kult. 1 Std.

Nr. 5. Leuc. i. Sta.-Brühe
Kult. 7 Std.



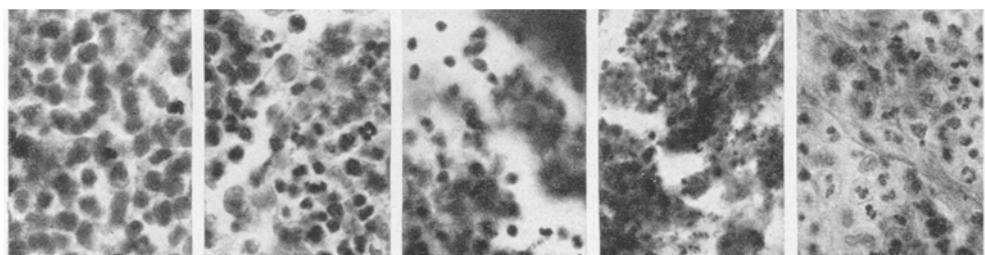
Nr. 6. Leuc. i. Sta.-
Eiter 12 Std. Kult.

Nr. 7. Leuc. i. Sta.-
Eiter 24 Std. Kult.

Nr. 8. Leuc. i. Sta.-Eiter
48 Std. Kult.

Nr. 9. Sta.-Herd
unterer Umfang.

Nr. 10. Sta.-H. Degen.
im Beginn.



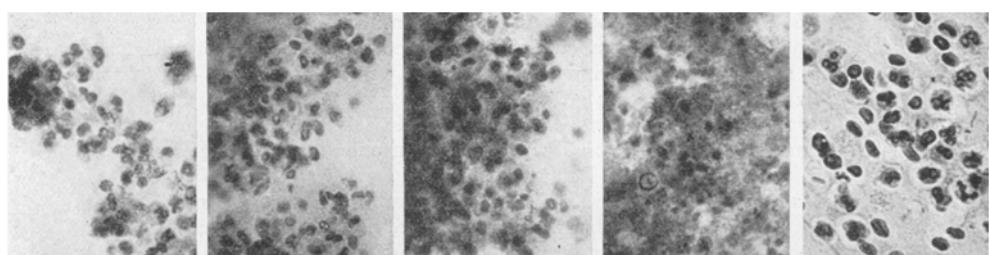
Nr. 11. Sta.-H. Degen.
durch entzündl. Exsudat.

Nr. 12. Sta.-H. Degen.
in vollem Gange.

Nr. 13. Sta.-H.
Zerfall. Kerne isoliert.

Nr. 14. Sta.-H.
Nekrosen.

Nr. 15. Norm. L. neben
dem Strept.-Herde.



Nr. 16 und 17. Str.-H. äußere Schichten.
Temp. d. Kulturen um 37,5° C.

Nr. 18. Str.-H. innen.

Nr. 19. Str.-H.
Nekrosen.

Nr. 20. Str.-Eiter auf
Leuc. 12 Std. K. T.

Abb. 2. Tabelle der Leukocyten-Degenerationsformen. Die Nummern 3, 4, 5 zeigen durch Sta.-Brühe Kultur, und Nr. 6, 7, 8 durch Sta.-Eiter bewirkte Degenerationsformen. Nr. 9—14 sind nach den Graden ausgewählte Formen von dem gehärteten Sta.-Herde. Nr. 15—19 sind Formen aus dem gehärteten Strepto.-Herde. Nr. 20 zeigt eine Einwirkung von Strept.-Eiter auf lebende Leukocyten. Zum Vergleich dienen Nr. 1, 2 und 15.

Nr. 6 der Tabelle — 12stündige Einwirkung des Eiters — entspricht etwa der Brühe-Degeneration Nr. 3. Nr. 7 — 24stündige Einwirkung des Eiters — entspricht etwa der Brühe-Degeneration Nr. 4 und Nr. 8 — 48stündige Einwirkung des Eiters — zeigt Degenerationen späterer Stadien.

Nr. 1 und 2 zeigen normale und mit physiologischer Kochsalzlösung behandelte Leukocyten zum Vergleich mit Staphylotoxin-degenerierten.

Die nunmehr vorgenommene Untersuchung gefärbter Schnitte von Staphylokokkenherden ergab, daß die Leukocidinwirkung sich auf den größten Teil des Herdinhaltes erstreckte, jedoch in sehr verschiedenen Graden. Diese Grade treten nicht in regelloser Verteilung auf, sondern halten — natürlich mit allen Übergängen — gewisse Bezirke inne, welche also der Verteilung der Kokkengifte entsprechen werden. Diese Grade lassen sich mit Hilfe der vorstehenden Beschreibungen und Abbildungen sehr wohl voneinander unterscheiden. Zur Aufstellung und Charakterisierung derselben sind 6 Photogramme von geeigneten Stellen eines Schnittes vom Fall E. ausgewählt, welche die verschiedenen Degenerationsformen typisch repräsentieren. Diese Photographien (Vergrößerung 1:400) sind in Reihenfolge der stärkeren Degeneration numeriert und in der Tabelle als Nr. 9—14 untergebracht.

Nr. 9 stammt von der tiefsten Stelle des Furunkelkörperumfangs. Leukocyten mit gelappten Kernen bilden die Mehrzahl gegenüber solchen mit beginnender Veränderung der Kerne.

Nr. 10. Die Kerne verdicken sich anscheinend, während sie die Lappung verlieren. Daneben mehrere blasig entartete Leukocyten.

Nr. 11. Die Leukocyten sind alle gleichmäßig blasig entartet, wahrscheinlich dadurch, daß sie zusammen auf einmal durch einen frisch vortreibenden Exsudatzug Abb. 1 b' mit Toxin überschwemmt sind.

Nr. 12 zeigt das Bild der fertigen Degeneration. Die Leukocyten sind blasig degeneriert und fast überall schon in Auflösung begriffen. Die überbleibenden Kerne haben die Lappung verloren und sind zu rundlichen, dunklen Körpern geworden.

Nr. 13. Die veränderten rundlichen Kerne liegen zum Teil oder alle frei im Detritus der Zelleiber.

Nr. 14. Verkleinerte Kernreste und Kokken liegen zwischen unregelmäßigen Detritusmassen.

Diese Beobachtungen wurden bei anderen Staphylokokkenfurunkeln bestätigt.

Die Aufstellung dieser Grade ergab eine Methode, die Leukocidinwirkung nach Bezirken und Intensität zu markieren, dadurch, daß die Nummern der obigen Typen in dem Furunkelphotogramm an den ihrem Degenerationsgrade entsprechenden Stellen eingetragen wurden. Die Markierung ist in Abb. 4 ausgeführt und gilt mit denselben Nummern für die übrigen Figuren. Nr. 0 gibt an, daß Leukocyten nicht oder in ganz geringer Zahl vorhanden sind.

Wie berichtet, macht sich nach v. d. Veldes Angaben die Leukocidinwirkung noch in 500—1000facher Verdünnung des Exsudates

geltend. Daraufhin habe ich mir die Frage vorgelegt, wie weit sich die Verbreitung dieses Leukocidins im Gewebe von Staphylokokken erkrankten Teilen erkennen lassen werde. Die Frage bezieht sich auf die Auffassung der entzündlichen Begleiterscheinungen akuter Infektionsherde. Ich habe dabei die entzündlichen Ödeme im Auge, welche sich mehr oder weniger weit über die Grenzen des eigentlichen Herdes verbreiten, z. B. bei einem Furunkel, einer akuten Gelenkeiterung usw. sich über eine ganze Extremität erstrecken, ferner derbe Infiltrate, welche ganz einer schweren Phlegmone gleichen und mehr oder weniger weit über den ursprünglichen Herd hinausgehen. Auch lymphangitische Stränge, geschwollene schmerzhafte regionäre Lymphome gehören dazu. Wenn solche Erscheinungen bei dem Rückgang des ursprünglichen Herdes restlos ohne Eiterung verschwinden, so liegt es nahe, sie als die Wirkung von Toxinen aufzufassen, welche sich ohne Mittransport von Kokken aus dem Herde verbreitet haben. Wie der Krankheitsbericht beim Fall Ebert im folgenden zeigt, schloß sich eine erhebliche, gerötete, schmerzhafte Phlegmone dem Furunkel unmittelbar an. Sie bildete auch einen Teil des excidierten Präparates. Hier zeigt die Markierung, daß die Leukocytendegeneration allerdings unter dem Corium über die übrigen Grenzen des Furunkelkörpers um etwas vorgerückt ist, daß aber die phlemonös erscheinende Cutis sonst frei von degenerierten Leukocyten ist. Die Degeneration ist auf den Bereich des nekrotischen Gewebes beschränkt. Die entzündlichen Vorgänge jenseits dieser Grenze müssen also von geschwächtem Leukocidin oder von noch anderen Stoffwechselprodukten des Staphylokokkus herühren. Ein Versuch Bails¹⁾, welcher zur Untersuchung der Resorbierbarkeit des Leukocidins diente, führte zu dem Resultat, verschiedene Staphylotoxine anzunehmen. Der Versuch war folgender:

Nach einer Injektion von 6 ccm Leukocidin (sterilisiertes Pleuraexsudat nach Staphylokokkeninjektion) mit physiologischer Kochsalzlösung auf 5 ccm gebracht, in eine Kaninchenpleura zeigten sich bei stündlicher Capillarentnahme „nach einer Stunde sehr wenige größtenteils blasige, nach zwei Stunden etwas reichlichere komplett degenerierte Leukocyten. Nach drei Stunden jedoch war das bisher klare Exsudat auf einmal trüb und enthielt sehr viele weise Blutkörperchen, die nur teilweise noch Degenerationszeichen darboten. Ihre Zahl stieg in den folgenden Entnahmen immer mehr an, nach sechs Stunden waren beinahe alle fähig, Pseudopodien zu bilden, nach acht Stunden sind sie so zahlreich, als ob man Aleuronat injiziert hätte und durchaus normal. Bald darauf stirbt das Tier. Das Exsudat enthält ungeheure Mengen von Leukocyten, die in keiner Weise alteriert sind. Röhrchen mit 5 ccm Nährbouillon, die mit 1 und 3 Ösen, sowie mit 1 ccm des Exsudats beschickt waren, blieben steril, ebenso Kulturen aus allen Körperflüssigkeiten und Organen.“

Bail schließt daraus, daß das eigentliche Wesen des Staphylokokken-giftes nicht in seiner leukociden Wirkung bestehe, daß vielmehr das

¹⁾ Arch. f. Hyg. 32, S. 135. 1897.

Toxin des Stap. aur. ein in seiner Wirkung komplizierter zusammengesetztes und das Leukozidin nur eine Komponente desselben sei.

Analysierung des Staphylokokkenfurunkels der Pat. Ebert mit Anwendung der Markierungen.

Klinische Notizen:

Die 41jährige sonst gesunde Schlachtersfrau gibt an, vor 9 Tagen etwa eine etwas schmerzhafte Stelle am rechten Unterarmrücken bekommen zu haben, ohne daß sie hier etwas Besonderes habe sehen können. 4 Tage, bevor sie sich vorstellte, war ein kleines brennendes Stippchen entstanden, welches sich seitdem

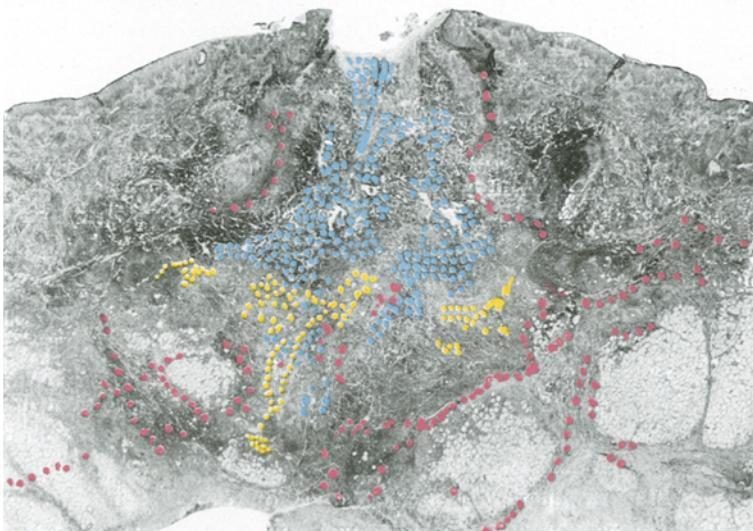


Abb. 3. Schnitt von Furunkel E, Präp. I, Vergr. 10fach. Die Kokken sind durch blaue Punkterierung markiert. Die Zone der reaktiven Entzündungsvorgänge, so besonders die Demarkationszone um den Herd, ist mit roter und die Plasmaexsudation mit gelber Farbe bezeichnet.

vergrößert hat, und erheblich schmerzte. Bei der Vorstellung fand sich ein Furunkel mit harter Infiltration von $2\frac{1}{2}$ cm Durchmesser. Der Vorderarmrücken oberhalb des Furunkels war in 13 cm Länge geschwollen, gerötet und druckschmerhaft. Der Furunkel wurde in seiner Mitte in Längsrichtung des Armes gespalten und die eine Hälfte extirpiert. Beim Einschnitt zeigte sich kein merkbarer Druck des Inhalts, auch floß kein Eiter aus. Die Absonderung betrug in den ersten 24 Stunden nach der Durchschneidung etwas mehr als 7,6 g. 2 mal 24 Stunden nach letzterer wurde die stehengebliebene andere Hälfte des Furunkels extirpiert. Dabei ließ sich nur das betreffende Stück des Coriums als Präparat erhalten, da das unterliegende Gewebe vereitert war.

**Untersuchung des zuerst entnommenen Präparates
(Präparat I).**

Verbreitung der Kokken: S. Abb. 3. Die schon besprochene Infektionspforte bildet die Wurzelscheide eines Haares (s. Abb. 1 a, a),

um welches sich die Kultur ursprünglich entwickelt hatte und durch das Corium herab gewachsen war. Von dieser kompakteren Kultur in der Haarscheide sind dann diffuse Vegetationen in die Maschen des Coriums eingewachsen. Sie sind in Abb. 3 durch blaue Punktierung markiert und haben sich bis zur Zeit der Entnahme des Präparates im Furunkelhalse und unter dem Corium entwickelt. Sie sind das eigentliche Kokkenzentrum des Furunkels. Die Richtung der Lokalisation mehr nach linker Hand entspricht der ursprünglichen des Haarschaftes. Bezeichnend für die Uppigkeit der Kokkenentwicklung sind kleine frei in der Flüssigkeit entstandene Kulturen. Die von den Kokkenvegetationen ausgehenden Exsudatzüge haben Fragmente der Kulturen fast im ganzen Verlauf mitgenommen und abgesetzt s. Abb. 1 bei c und Abb. 3 blau markiert. Das Gewebe ist im Bereich der Kokkenlokalisierung nekrotisch geworden und eitrig infiltriert. Die dunkle Färbung desselben röhrt daher, daß die Färbarkeit der Leukocyten durch längere Einwirkung des Toxins vermehrt wird. Die zahllosen eckigen Lücken, knorriegen Risse und Spältchen sind nicht sämtlich durch Ausbröckeln entstanden, sondern wohl meist durch Gerinnung und Schrumpfung der an dem Gewebsbälkchen haftenden kolloidalen Substanzen.

Verbreitung der Toxine und entzündlichen Exsudate.

Die Verbreitung der Toxine geschieht selten nur durch Diffusion, sondern wie bei den Kokken durch Bewegung der Körperflüssigkeiten, denen sie sich beimischen. Hauptsächlich sind es Exsudate, welche von den infizierten Geweben ausgehen. Wenn die Toxine allein oder Exsudaten beigemengt in den Geweben vordringen, so sterben diese ab. Bei weiterem Vordringen werden die Toxinflüssigkeiten verdünnt und abgeschwächt. Sie töten die Gewebe nicht mehr, wirken aber verändernd und entzündend auf sie ein und lösen die bekannten Reaktionsvorgänge der Eiterbildung, der Gewebeinschmelzung, Gewebsneubildung und Formation der Demarkationszone usw. aus, welche im folgenden besprochen werden.

Bei Furunkel E. ist der untere Teil seines Halses und die angrenzende untere Fläche des Coriums als hauptsächlichster Sitz der Kokkenvegetationen auch der der stärksten reaktiven Transsudation. Von hier aus sammeln sich die Exsudate in den lockeren Geweben zwischen Corium und Subcutis und bilden hier den Furunkelkörper. Es lassen sich verschiedene Züge der Exsudate unterscheiden, welche teils parallel der Oberfläche der Haut das Corium unterminieren, teils in spitzem Winkel (s. Abb. 1 b'), teils im rechten zur Oberfläche vordringen und das Subcutangewebe muldenförmig zurückdrängen (s. Abb. 1 b', b, b). Abb. 1 zeigt die Exsudate im seitlichen Anschnitt. Das von den Exsudaten in-

filtrierte Gewebe ist größtenteils nekrotisch. Es zeigt dieselben kleinen Lücken und Spalten wie das des Furunkelhalses. Ferner sind Fibrin abscheidende Exsudate zu erwähnen. Entsprechende Vergrößerung läßt eigentümliche Netze, Straßen, Bänder, Fäden usw. erkennen, welche auch von den Kokkenzentren ausgehen und ziemlich den genannten Exsudatströmungen folgen, wie die gelbe Markierung in Abb. 3 zeigt. Im mikroskopischen Bilde gleichen diese Figuren Schlieren, wie man sie beim Eintritt einer stärker brechenden Flüssigkeit in eine

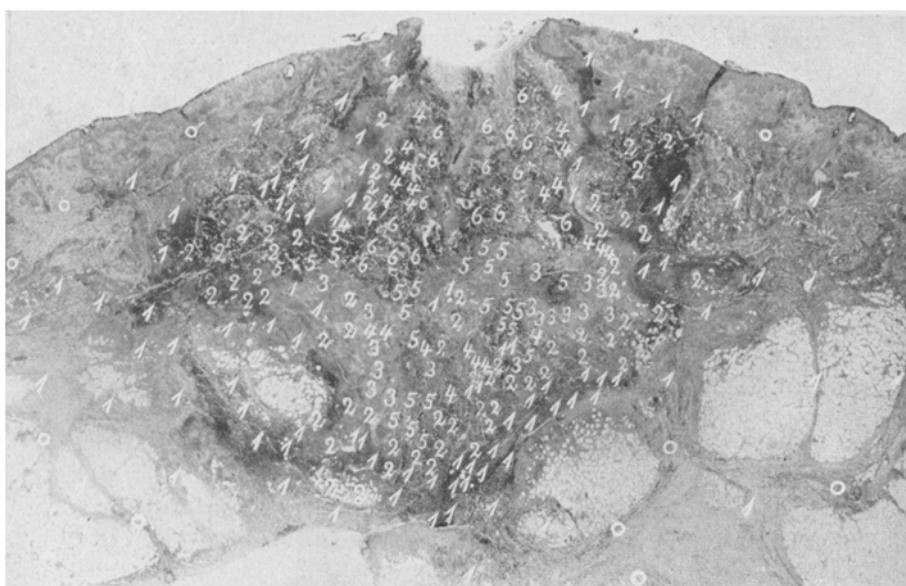


Abb. 4. Schnitt von Furunkel E. Präp. I. Vergr. 10fach. Markierung der Leukocytendegeneration durch Nummern, welche den Grad der Degeneration an der Stelle angeben, an welcher sie in dem Photogramm verzeichnet sind.

schwächer brechende beobachtet. Hier und da findet man kleine Cysternen mit geronnenem Plasma, darunter solche, in welche Plasma-Kanäle einmünden. Eine derartige lokalisiert das Kreuz. Abb. 1.

Über die Verbreitung der Staphylotoxine gibt im Innern des Herdes die Markierung der Leukocytendegeneration Auskunft, welche oben besprochen und in Abb. 4 ausgeführt ist. Sie zeigt die Verbreitung des Leuocidins an, welches sich mit den übrigen Toxinen in derselben Flüssigkeit gelöst verbreitet hat. Die Peripherie des Herdes ist nach innen von einer Zone intakter Leukocyten eingefaßt (s. Abb. 4). Hieran schließt sich innen eine konzentrische Zone, in welcher die Degeneration derselben begonnen hat. Von hierab nach innen zeigt die Markierung

weiter eine Zunahme der Degeneration bis zu den Kokkenvegetationen doch nicht in ununterbrochener konzentrischer Anordnung. Dies hat seinen Grund darin, daß die Toxine mit Exsudatzügen zum Teil unverdünnt transportiert werden. So sehen wir in dem mittleren Zuge völlige Degeneration der Leukocyten bis fast zur Peripherie markiert. Wohl durch den Einfluß negativer Chemotaxis scheint die Anzahl der in den Herd gelangten Leukocyten verhältnismäßig gering geblieben zu sein. Nach der dunkleren Schattierung in dem Photogramm haben sie sich in den tieferen Partien gesammelt und sich als dunkler Eitersaum am unteren Rande gestaut (Abb. 1 gg). In der Mitte des Furunkelbodens ist, wie Abb. 3 und 4 zeigen, ein Durchbruch im Entstehen.

Um die nekrotischen Bezirke des Herdes hat bereits die Demarkation begonnen. Die Demarkationszone ist bei der 10fachen Vergrößerung auf der Schnittfläche der Wände des Furunkelhalses als dunkles Band zu sehen, z. B. bei Abb. 1. Sie ist von sehr verschiedener Breite. Bei stärkerer Vergrößerung ergibt sich der Ort und der Verlauf dieser Zone aus den örtlichen Entzündungs- und Reaktionserscheinungen. Betrachten wir diese zunächst am Furunkelhalse, wo sie bereits am weitesten entwickelt sind, z. B. Abb. 1 bei h , so sehen wir von außen nach dem Innern des Halses vorgehend die Elemente der Bindegewebsneubildung zwischen den alten Bündeln auftreten: große Phagocyten, Spindelzellen, einkernige Rundzellen, Lymphocyten und dazwischen zahlreiche intakte Leukocyten. Näher der Innenseite häufen sich diese Elemente. Auch die Gefäße mit emigrierenden Leukocyten werden häufiger. An der Innenseite treffen wir eine Schicht, welche von roten Blutkörperchen diffus durchsetzt zu sein scheint. Nennen wir sie Erythrocytenzone. Nicht selten ist sie von Fibrinnetzen durchzogen. Dieser Befund ist das Zeichen der örtlichen intensiven Toxinreizung an der Grenze der Nekrose, durch welche die roten Blutkörperchen teils mittelst Diapedese in das Gewebe gelangt sind, teils nur die kleinen Gefäße und Capillaren strotzend füllen. Die Demarkationszone ist an manchen Stellen, namentlich des Furunkelkörpers, sehr schmal und besteht hier oft nur aus der Erythrocytenzone. Auch ist diese oft weniger leicht kenntlich. Nicht selten findet man nur zusammengesinterte Reste von Erythrocyten oder auch nur eine charakteristische Körnelung des Gewebsgrundes. Die Demarkationszone ist mit Hilfe der Erythrocytenbefunde in Abb. 3 markiert. Sie ist an einigen Stellen unterbrochen und zwar einmal an der Durchbruchsstelle des Exsudats am Boden des Furunkels, dann unter dem Corium durch die hier vordringenden Exsudate, welche auf ihrem Wege an mehreren Stellen Blutkörperchenbefund veranlaßt haben (s. in Abb. 3 die rote Markierung in der Gewebsschicht unter dem Corium rechts). Auch im Innern des Herdes finden sich kleine Stellen mit Erythrocytenbefund.

Die Einschmelzungsvorgänge zeigen sich am deutlichsten an den dem Herde anliegenden Fettläppchen der Subcutis, welche sämtlich in entzündlicher Resorption begriffen sind. Der mittlere Fettkörper ist völlig eingeschmolzen, zwei andere (Abb. 1 bei *d d*) größtenteils. Bei diesen beiden sieht man die Durchschnitte thrombierter Gefäßverästelungen als kleine schwarze Punkte. Bei *f* ist die Einschmelzung mit starker entzündlicher Gefäßreaktion der umgebenden Gewebe im Gange. Bei den entfernteren Läppchen *ff* ist sie im Beginn und die Gefäßreaktion gering. Weder Kokken noch degenerierte Leukozyten sind in dem einschmelzenden Gewebe zu finden.

Die Wirkung der Toxine macht sich auch im Gewebe neben dem Furunkelhalse geltend. Außen an die Demarkationszone anschließend hat das Gewebe des Coriums dieselbe Beschaffenheit wie die Nekrosen innerhalb des Halses. Es zeigt dieselben kleinen zackigen Lücken und Risse wie diese, enthält aber weder Kokken noch degenerierte Leucocyten. Nur an dem Durchbruch des Exsudates unter dem Corium lassen sie einen Anfang von Degeneration erkennen.

Untersuchung des 48 Stunden später entnommenen Präparates II.

Es handelte sich namentlich um die Frage, ob und welche sichtbaren Veränderungen sich nach der breiten Eröffnung des Furunkels im Verlauf von 48 Stunden herausgebildet haben. Wie bereits mitgeteilt, besteht das Präparat nur aus dem Coriumteil, da der Furunkelkörper verweitert und beinahe verflüssigt ist. Vielleicht hat die Beseitigung der negativen Chemotaxis durch Eröffnung des Furunkels und der nun ungestörte Zustrom der Leukocyten zu der energischen eitrigen Verflüssigung beigetragen. An Präparat II fehlt die Öffnung nach außen, welche am Präparat I belassen wurde, um hier die Infektionspforte in den mikroskopischen Schnitten zu haben. Präparat II zeigt (s. Abb. 5), daß die Ablösung der Nekrosen linker Hand in ganzer Höhe des Furunkels bereits erfolgt ist, inklusive des langen Nekrosenzipfels unter dem Corium. Rechter Hand ist sie noch nicht überall vor sich gegangen, besonders sind in der Mitte eine Strecke lang die Demarkationsvorgänge noch im Gange, welche wir bei Präparat I besprachen. Es handelt sich um die Zone der entzündlichen Reaktionsvorgänge an den kleinen Gefäßen (Erythrocytenzone), welche auch hier durch diffusen Erythrocytenbefund festzustellen ist. Aus der Nummermarkierung in Abb. 5 und 6 ist ersichtlich, daß die Leukocyten im Gewebe der Wandungen des Furunkelhalses normal sind, daß sie nach dem Austritt aus denselben mit dem Exsudat gegen die Nekrosen im Furunkelhalse strömend etwas degenerieren und bei diesen angekommen sich dunkel färben und dann zerfallen (s. Abb. 5 u. 6). Dadurch entsteht der in den Photo-

grammen Abb. 5 und 6 auffallende, der Wandung des Furunkelhalses parallele Strang dunkler Flecken (wie ein Gebirgsschema auf der Landkarte aussehend). Aus diesem Strange zur Mittellinie des Furunkelhalses austretend, zerfallen und entleeren sich die Leukocyten und mischen ihren nun helleren Inhalt dem abfließenden Eiterstrom bei. Hier tritt eine neue weitere Erscheinung auf, welche, falls sie bei anderen Fällen unter gleichen Umständen bestätigt wird, von wesentlichem Interesse ist, nämlich die Agglutination der Kokken. Im ganzen Distrikt (Abb. 6 a) lassen sich die agglutinierten Häufchen bei der 20-fachen Vergrößerung als sehr kleine dunkle Pünktchen und Kommata

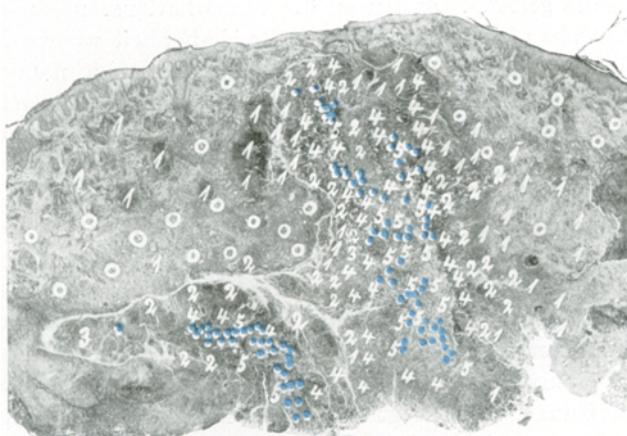


Abb. 5. Schnitt von Furunkel E. Präp. II. Vergr. 10fach. Die Kokkenlokalisierung ist durch blaue Punktierung, die Beschaffenheit und das Auftreten der Leukocyten an den verschiedenen Stellen des Furunkels durch Numerierung markiert.

erkennen. Linkerhand fehlt diese Erscheinung, weil der Einfluß der zerfallenden Leukocyten hier fehlt. Zur Bewertung dieses Vorganges sei auf wichtige Arbeiten Bails¹⁾ hingewiesen. Er gibt an, daß durch die blasige Degeneration angehäufter Leukozyten im Kaninchenversuch (Injektion von Staphylokokken in die Pleura) „baktericide Stoffe in großer Menge frei werden und in die Exsudatflüssigkeit übergehen“, und ferner, „daß die keimvernichtende Aktion eine sehr starke ist und sich auf alle untersuchten Mikroorganismen erstreckt, wenn auch quantitative Unterschiede auftreten.“ — Die untersuchten Mikroorganismen waren: bac. typhi, bact. coli, vibrio cholerae, staph. pyogen, aur., bac. pyocyanus. In Bails Untersuchungen handelt es sich also nicht um ein streng spezifisches Antitoxin, sondern um eine bakteriolytisch

¹⁾ Arch. f. Hyg. 30, 371 und 32, 144. 1897.

wirkendes Ferment, welches in dem durch Staphylokokken erzeugten Herde entsteht und durch zerfallende Leukocyten frei wird.

Ob dieses Ferment auch die Ursache der Agglutination in unserem Falle ist, ferner wie es sich zu der bekannten histolytischen Eigenschaft des akuten Eiters verhält, müssen weitere Beobachtungen lehren.

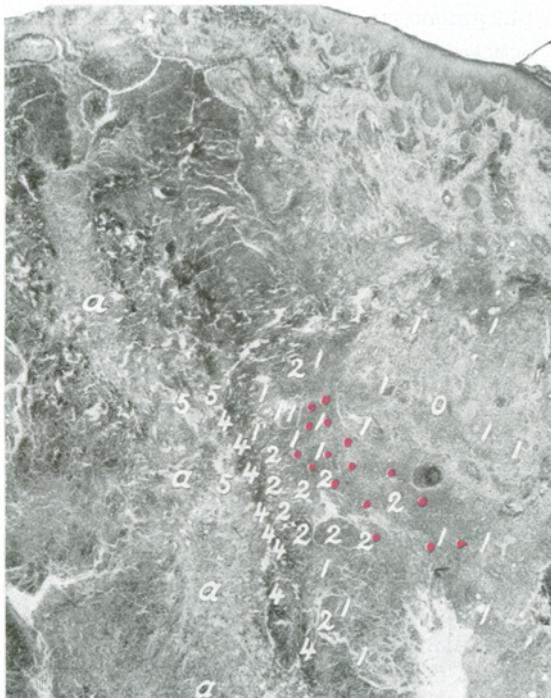


Abb. 6. Derselbe Schnitt von Furunkel E. Präp. II. Vergr. 20fach. Die Ablösung der Nekrosen ist linkerhand erfolgt, rechterhand erst unvollständig. Hier bestehen in der rotmarkierten Region noch die Vorgänge der Demarkation. Die Leukocyten verlassen die Wand des Furunkelhalses ohne Degeneration. Sie degenerieren und zerfallen erst im Bereich der Nekrosen. Wo sich ihre Zerfallsprodukte dem Herdinhalte beimischen (linkerhand von dem dunklen Streifen in dem Bereich a) machen sich Agglutinationserscheinungen der Kokken geltend.

Das Gewebe der Wandung bietet das folgende bekannte Bild: Je näher der inneren Oberfläche, desto dichter ist es mit Rundzellen durchsetzt. Sehr viele derselben sind Leukocyten, welche hier die kleinen Gefäße verlassen, dann sind es einkernige Rundzellen und größere Bindegewebszellen. Weiter vom Rande entfernt trifft man hellere Gewebspartien, in welchen die Zellen nicht so dicht liegen, aber regelmäßiger gelagert sind, und mehr Spindelzellen enthalten, während stellenweise die Bindegewebsbündel gequollen erscheinen. Viele Gefäße sind von konzentrischen Zellagen umgeben.

II. Wirkung von *Streptococcus pyogenes*¹⁾.

Die für Streptokokken vorwiegend empfindlichen Versuchstiere sind Kaninchen und besonders Mäuse. Bei diesen Tieren tritt durch subcutane Injektion stark virulenter Kokken tödliche Allgemeininfektion ein ohne örtliche Veränderungen oder mit mehr oder weniger Ödem an der Infektionsstelle. Bei Injektion weniger virulenter Streptokokken kommt es zu phlegmonösen Prozessen, welche zum Teil mit Nekrosebildung abscedieren, aber auch ohne Eiterung und ohne örtliche Schädigung zurückgehen können. Bei cutaner Infektion kann eine fortschreitende Schwellung und Rötung resultieren, welche nach Fehleisen ganz dem menschlichen Erysipel gleicht. An diese örtlichen Vorgänge kann sich tödliche Allgemeininfektion anschließen. Diese erysipelatöse oder Erysipelas-ähnliche Beschaffenheit der örtlichen Streptokokken-erkrankungen bei diesen Tieren charakterisiert nun auch die beim Menschen. Ogston¹⁾, welcher als erster den Streptokokkus bei der Untersuchung akuter Eiterherde mikroskopisch konstatierte, fiel bereits der Unterschied der Entzündungen auf, bei denen sich dieser allein vorfand gegenüber denen, welche Staphylokokken allein enthielten. Er sagt, „beide Formen (Staphylokokkus und Streptokokkus) besitzen die Eigenschaft, Entzündung, welche mit Abscedierung endet, und Phlegmone hervorzurufen. Je mehr indes die Krankheit dem Typus des Erysipels sich nähert, je mehr sie sich in den Lymphbahnen konzentriert, desto evidentier wird ihr Zusammenhang mit Streptokokkus, während eitrige Entzündung, welche sich mehr über die Gewebe als auf die Lymphgefäße erstreckt, das charakteristische Ergebnis der Staphylokokken zu sein scheint. Kurz: lokalisierte Phlegmone ist gewöhnlich Folge des Staphylokokkus und erysipelatöser Prozeß Folge von Streptokokkus²⁾. Verf.³⁾ hat zuerst auch diesen Kokkus nächst dem Staphylokokkus als häufigsten Erreger phlegmonöser und eitriger Prozesse durch die Reinkultur nachgewiesen und Ogstons mikroskopische und klinische Beobachtungen bestätigt. Verf. hebt besonders die Eigenschaft der Streptokokken hervor im lebenden menschlichen Gewebe längere Zeit vorzudringen, es zu durchwachsen und darin weiter zu leben, ehe es eitert und zugrunde geht, während der Staphylokokkus sehr viel weniger das Vermögen hat, im lebenden Gewebe zu wachsen, ohne es zu zerstören. Diese Verhältnisse sind seither bestätigt.

Während man annehmen kann, daß bei den Staphylokokkenherden die primären Schädigungen der Gewebe wesentlich durch die Toxine

¹⁾ Mehrfach nach v. Lingelsheim, Streptokokken. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann 3, 351/52.

²⁾ Al. Ogston, Mikrokokkus-poisoning. Journ. of anatomy and physiology normal and pathological 16, u. 17. 1882.

³⁾ F. J. Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wund-Infektionskrankheiten des Menschen. 1884, S. 47.

veranlaßt werden, ist bei den Streptokokken die Entstehung der örtlichen Krankheitserscheinungen und überhaupt die Rolle der Toxine noch nicht geklärt. Zahlreiche Autoren haben Versuche nach der Richtung veröffentlicht, welche sich allerdings in erster Linie mit der allgemeinen Giftwirkung beschäftigen, doch berichtet v. Lingelsheim¹⁾, daß er örtlich durch subcutane Injektion solcher Gifte eine mehr oder minder starke Schwellung in der Umgebung der Injektionsstelle neben Fieber und meist profusem Durchfall beobachtet habe. v. Lingelsheim gibt ferner im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen Bd. III eine Übersicht über die Untersuchungen mit Streptokokken-Kulturfiltraten und resumiert S. 355: „So sicher es nun auch ist, daß manche Streptokokken lösliche wirksame Gifte bilden, so sicher ist es andererseits auch, daß dieses keine Eigenschaft aller Streptokokken ist. Gerade sehr virulente Formen lassen häufig auch nicht die Spur einer Giftbildung erkennen.“ Die durch den Organismus in Lösung gebrachte Leibessubstanz der Streptokokken ist nach v. Lingelsheims Versuchen nur wenig giftig. Die bei 65° getöteten Streptokokken von 500 ccm Brühkultur im Gewicht 0,1 g veranlaßten beim Kaninchen keine Allgemeinerkrankung und lokal nur ein hartes Infiltrat, aus welchem ein Absceß mit dickem käsigen Eiter wurde. Auch beim Menschen hatten einige C. C. durch Hitze abgetöteter Kulturfiltrate außer etwas Temperaturerhöhung keine sichtbare toxische Wirkung. v. Lingelsheim zieht im genannten Handbuch S. 356 folgendes Facit aus dem mitgeteilten Material: „Das Proteingift vermag durch die Abtötung mittels der uns zu Gebote stehenden Mittel erheblich an Toxicität zu verlieren, vielleicht auch ist die Giftbildung im Tierkörper eine intensivere als auf den künstlichen Substraten. Jedenfalls kommt der lebenden Streptokokkenzelle eine viel energischere und durch totes Material bisher nicht reproduzierbare Wirkung zu.“

Zum Nachweis und zur graphischen Markierung der Kokkengifte bedurfte es gut erkennbarer Gewebsschädigungen durch Streptokokken. Eine Degeneration der Leukocyten bewirken, wie v. d. Velde angibt, diese Kokken nicht in der Weise wie die Staphylokokken. Geschädigt werden indes die Leukocyten durch sie auch, wenn auch langsamer und weniger morphologisch erkennbar. Die Degenerationsformen experimentell hervorzurufen, würde eine wirksame Streptokokken-Leucocidin-haltige Flüssigkeit voraussetzen. Da nun betreffs der Toxinerzeugung durch Kulturen auf künstlichem Nährboden konstante Resultate nicht erreicht sind, habe ich mich vorläufig auf einen Versuch mit dem Eiter aus einem entzündlichen Streptokokkenabsceß beschränkt und diesen Eiter in der beschriebenen Weise auf leukocyten-

1) v. Lingelsheim, Ätiologie u. Therapie der Streptokokkeninfektion 1899 S. 19 in Behrings Beiträgen zur experimentellen Therapie.

haltige Drain-Coagula wirken lassen. Auch der Streptokokkeneiter ließ sich so leicht und vollständig von dem Coagulum abspülen, daß keine Gefahr war, Leukocyten dieses Eiters anstatt solcher des Coagulums versehentlich zur Untersuchung zu verwenden. Die Bebrütung bei Körpertemperatur dauerte 12 Stunden. Eine länger dauernde Bebrütung hätte wegen eventueller Kokkenwucherung keinen Wert. Hier müssen also zur Zeit Beobachtungen an Schnitten gehärteter Präparate herangezogen werden, um die weiteren Degenerationsformen, soweit dieses für die vorliegende Arbeit nötig ist, kennen zu lernen. Die Durchmusterung des Ixodesabscesses ließ wohl verschiedene Grade des Degenerationsprozesses erkennen, doch waren bestimmte Bezirke nicht in der Weise wie bei den Staphylokokken Furunkel zu unterscheiden. Möglicherweise waren Verdrückungen des Eiters *in vivo* daran schuld. Typen geringerer Degenerationsgrade von peripheren Stellen des Herdes und solche der ausgebildeten Form aus der Mitte und deren Zerfassprodukte sind in der Tabelle Abb. 2 Nr. 15—19 zusammengestellt. Nr. 15 zeigt intakte Leukocyten, welche von demselben Schmitt ganz aus der Nähe der Peripherie des Abscesses stammen zum Vergleich mit den degenerierten. Nr. 16 und 17 zeigen den anfänglichen Degenerationsgrad. Sie stammen aus den äußeren Schichten des Herdes. Die Kerne bei Nr. 16 sind unregelmäßig, lichtbrechend, die Zelleiber schwach gefärbt und anscheinend im Schwinden begriffen. Nr. 17 zeigt etwas größere stark lichtbrechende Körper etwa wie ein Getreidekorn gestaltet. Sie sind wohl aus verdickten oder verschmolzenen Kernlappen entstanden. Nr. 18 ist das Bild der kompletten Degeneration, welches überall im Innern das herrschende ist. Die Kerne sind zu dicken dunkelgefärbten rundlichen Körpern geworden, die Zelleiber zerfallen. Nr. 19 zeigt weiteren Zerfall. Verkleinerte Kerne liegen sparsam zwischen Detritus und Kokkenwolken. Nr. 20 betrifft das Resultat der experimentellen Einwirkung des Streptokokkeneiters auf Drainrohrleukocyten. Es besteht in einer Veränderung des Kernes, dessen Lappen zu stark lichtbrechenden ovalen Körpern (Bläschen?) geworden sind.

Analysierung des Streptokokkenabscesses der Pat. Rosenplenter mit Anwendung der Markierungen.

Klinische Notizen: Die sonst gesunde 65jährige Arbeitersfrau bemerkte in der linken unteren Rippengegend etwas vor der Axillarlinie das Haften eines „Holzbocks“ (Ixodes). Ihr Mann riß bei einem Versuch, denselben auszuziehen, den Saugrüssel ab und ließ die Harpune stecken. Am dritten Tage danach stellte sich Pat. mit einer haselnußgroßen phlegmonösen Infiltration mit eitriger Mitte — ganz einem Furunkel ähnlich — in der Poliklinik vor. Der Knoten wurde gespalten und die eine Hälfte sofort entfernt, die andere 24 Stunden

später. Die Behandlung der Präparate und die Färbung der Schnitte war dieselbe wie bei dem Staphylokokkenfurunkel E.

Untersuchung des zuerst entnommenen Präparates:

Die Infektion ist von der Ixodessharpune ausgegangen, welche etwa in der Mitte der Dicke des Coriums steckengeblieben ist (in Abb. 7 mit *a* bezeichnet). Dunkle Massen an den Haken derselben be-

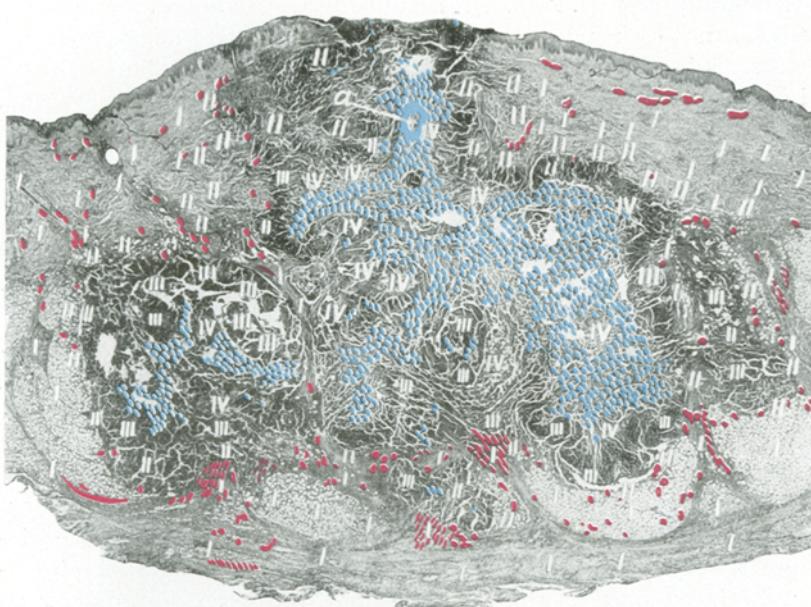


Abb. 7. Schnitt vom Strept.-Abszeß Ros. Präp. I, Vergr. 7,5fach. Kokkenlokulation blau punktiert, Leukocytendegeneration durch römische Ziffern angegeben. Die Photogramme der selben finden sich oben, Tabelle, Abb. 2 Nr. 15—19. Die entzündliche Reaktion ist rot bezeichnet. Die hellen Lücken, Spalten und Risse entsprechen wie beim Staph.-Herde einer durch nekrotische Fasern veranlaßten Spaltenbildung. Die abgerissene Ixodessharpune — die Infektionsquelle — bezeichnet *a* (in dem blauen Oval). Bei dem 24 Stunden später entnommenen Präp. II sind die farbigen und Nummer-Markierungen ebenfalls ausgeführt. Die sich ergebenden Verhältnisse und Vorgänge sind mitgeteilt und besprochen, so daß auf die Wiedergabe der Abbildung verzichtet werden konnte.

stehen aus Streptokokkenkultur. Von hier haben sich die Kokken in den Maschen des Coriums verbreitet, sind einerseits gegen die Oberfläche gedrungen, andererseits zur Subcutis geschwemmt. Die dabei entstandenen eitrigen Nekrosen haben nach außen hin die Cutis durchbrochen und andererseits unter dem Corium einen Eiterherd gebildet. Dadurch ist Ähnlichkeit mit dem Staphylokokkenfurunkel entstanden. Doch ergibt die nähere Betrachtung wesentliche Unterschiede, welche

zum Teil auch auf verschiedenen Druckverhältnissen in den Herden beruhen. Schon bei Eröffnung des Streptokokkenherdes fiel der stärkere Druck auf. Dieser ist wohl dadurch zu erklären, daß sich bei letzterem Herde die Exsudate ihren Weg durch die Nekrosen des Coriums bahnen mußten, welcher behinderter war als der durch den Furunkelhals. Dadurch staute sich beim Streptokokkenherde das Exsudat und bildete im Corium die beutelförmigen Fortsätze, im Subcutangewebe die runden Bäusche, welche die anliegenden Fettkörper halbmondförmig zusammendrücken (s. Abb. 7). Im Innern des Herdes wurden die Gewebsfasern auseinandergedrängt und so die netzförmigen und die radiär ausstrahlenden Spalten gebildet. Die Kokkenvegetationen folgten diesem Spaltensystem, deren Straßen in Abb. 7 blau markiert sind. Die meisten Lücken, Risse und Spalten, welche wir beim Staphylokokkenfurunkel zum Teil als Gerinnungs- und Schrumpfungsprodukte auffaßten, sind hier breiter und länger auslaufend. Auch ist meist die in einer Spalte verlaufende Gewebsfaser leicht zu verfolgen und scheint weniger verändert und zergangen zu sein wie die beim Staphylokokkenfurunkel. — Zum Aufsuchen der lokalen Reaktionserscheinungen betrachten wir zunächst den im Corium befindlichen (dem Furunkelhalse entsprechenden) Teil des Herdes. Eine Demarkationszone wie beim Staphylokokkenfurunkel findet sich hier nicht. Zwar hat der Ixodesabszeß bis zu seiner Entnahme etwas kürzere Zeit (ein Tag ?) bestanden als der Furunkel E., doch dürfte sich daraus das Fehlen einer Demarkationsschicht nicht erklären. Anstatt dieser sehen wir von der Strepto-Absceßwand eine Schar erweiterter Gewebsspalten seitlich auslaufen, in welche anscheinend der Inhalt des Abscesses hineingepreßt ist (s. Abb. 7). Die Zellen in diesen Spalten sind hauptsächlich Leukocyten, welche in dem Abstande von der Herdwand bis zu den Zahlen II, . . . , zum Teil degeneriert sind. Hier und da finden sich neben den Spalten kleine, stark gefüllte Gefäße und Lymphocytenansammlungen. Die Bindegewebsbündel haben ab und zu kleine Nester junger Bindegewebszellen zwischen sich. Auf diese Erscheinungen beschränkt sich indes hier der Befund der Gewebsreaktion. Nicht erheblicher sind ihre Erscheinungen an dem Absceß unter dem Corium. Da wo Gewebszüge vom Boden des Abszesses zwischen die Fettläppchen treten, besteht entzündliche Gefäßweiterung. Die Leukocyten sind in diesen Zügen nur in einer schwachen, dem Eiter angrenzenden Zone degeneriert. Das Gewebe der Läppchen zeigt nur hier und da Erythrocyten zwischen den Fettzellen. Die Neubildung von Bindegewebszellen ist hier sehr geringfügig. Im Gegensatz zu dem Staphylokokkenfurunkel finden sich nirgends Zeichen von Gewebeinschmelzung und Fettresorption. Man kann auch, wie angegeben, beim Streptokokkenherde nicht so wie beim Staphylokokkenherde gewisse Gradabstufungen

der Leukocidinwirkung unterscheiden. Doch findet man in den peripheren Eiterschichten Stellen mit beginnender Degeneration der Leukocyten während nach dem Innern zu sehr bald volle Degeneration herrscht, welche dann im Bereich der Kokkenausbreitung zu gänzlichem Zerfall führt. Ich habe in Abb. 7 diese Gradabstufungen im Großen markiert und dazu mich römischer Ziffern bedient. Im Bereich des Grades I finden sich normale Leukocyten. In dem des Grades II trifft man Bezirke mit den Formen 16 und 17 der Tabelle, Grad III läßt überall volle Degeneration erkennen, siehe Nr. 18. Grad IV zeigt den Zerfall, siehe Nr. 19 der Tabelle.

Bei dem 24 Stunden später entnommenen Präparat Ros. II ist durch Entleerung seines größten Teiles der Inhalt der Herde bereits sehr geschrumpft. Die im ersten Präparat halbmondförmig zusammengedrückten Fettläppchen haben sich wieder ausgedehnt. Von den Kokkenvegetationen ist in den tieferen Abschnitten noch ein Teil zurückgeblieben: Agglutinationserscheinungen habe ich nicht auffinden können. Unterschiedlich gegen das Präparat I Ros. ist die ödematóse Beschaffenheit in der Umgebung des Herdes namentlich in dem unterliegenden Bindegewebe. Hier treten in den mit Ödemflüssigkeit gefüllten Maschen sehr zahlreiche Lymphocyten auf, während Leukocyten fehlen. An der Unterfläche der Fettkörper besteht starke Hyperämie der kleinen Gefäße. Die Septa der Fettkörper sind ebenfalls ödematos durchtränkt. Zwischen Fettgewebe und dem Herdinhalt befindet sich eine Exsudatschicht mit verhältnismäßig wenigen teils intakten, teils degenerierten Leukocyten. Die Ödeme sind wohl Folge der Druckverminderung durch Eröffnung des Herdes.

Ich habe außer den beiden eben beschriebenen Eiterherden noch andere Staphylokokken- und Streptokokkenherde untersucht mit wesentlich gleichen Resultaten. Natürlich bedürfen diese Untersuchungen der Nachprüfung besonders an Herden anderer Entwicklungsphasen.

Eine Anwendung der Markierungen auf maligne Herde durch virulente Kokken, welche im Anschluß an meine Untersuchungen über maligne Gesichtsfurunkel¹⁾ geplant war, muß vorläufig weiterer Arbeit überlassen werden.

¹⁾ XXXIV. Kongreß d. deutschen Gesellsch. f. Chir. 1905 u. Arch. f. klin. Chir. 17, H. 3.