

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Hamburg. Allgemeines Krankenhaus Eppendorf [Prof. Dr. E. Fraenkel].)

Bakteriologische und histologische Untersuchungen am Fettmark der Röhrenknochen (Oberschenkel) bei einigen akuten Infektionskrankheiten.

Von

Adolf Hartwich,

Assistent am Institut.

(Eingegangen am 15. April 1921.)

In einer früheren Arbeit (Frankfurter Zeitschr. f. Path. 1921) habe ich über systematische bakteriologische Untersuchungen des Oberschenkelmarkes bei Abdominaltyphus berichtet und habe an der Hand von histologischen Präparaten die durch sie hervorgerufenen Veränderungen mitgeteilt, die sich vollkommen mit den von Fraenkel (Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 11, 1902) bei derselben Erkrankung im roten Mark der Wirbel gefundenen deckten. Sie ergaben, daß durch den Typhusbacillus, einen spezifischen, d. h. stets eine genau charakterisierte Krankheit, nämlich den Abdominaltyphus, erzeugenden Keim, immer wiederkehrende konstante Veränderungen hervorgerufen werden. Nachdem Fraenkel auch bei anderen akuten Infektionskrankheiten (Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 12, 1903) die Anwesenheit, der die Grundkrankheit erzeugenden Keime und der durch sie verursachten Gewebsschädigungen im Wirbelmark nachgewiesen hatte, machte ich es mir zur Aufgabe, das Oberschenkelmark, das bei Erwachsenen Fettmark, bei Kindern mehr oder weniger rotes Mark darstellt, bei einer Reihe von Infektionskrankheiten bakteriologisch und histologisch zu untersuchen.

War schon die Zahl der Arbeiten, die Untersuchungen von Oberschenkelmark bei Typhus betreffen, eine geringe, und beschränkten sie sich lediglich auf bakteriologische Befunde, während histologische vollkommen fehlten, so ist die Literatur über Oberschenkelmarkuntersuchungen bei anderen Infektionskrankheiten eine noch geringere. Von diesbezüglichen bakteriologischen Untersuchungen habe ich in der mir zugänglichen Literatur nur eine Arbeit von W. J. Israel (Inaug.-Diss. Berlin 1908) gefunden. Sie stellt auf Grund der Fraenkelschen Arbeiten aus dem Jahre 1902 und 1903 angestellte Nachuntersuchungen

dar, die die bakteriologische Prüfung des Herzblutes, des Wirbel- und Oberschenkelmarkes, der Milz und des Krankheitsherdes bei verschiedenen infektiösen Allgemeinerkrankungen behandelt. Aber auch in dieser Arbeit ist das Oberschenkelmark nur wenig berücksichtigt worden, wie aus einer Tabelle der untersuchten Fälle am Schlusse der Arbeit ersichtlich ist. Aus ihr ergibt sich, daß von 54 in den Kreis der Untersuchung gezogenen Fällen, von denen noch 2 Fälle von Abdominaltyphus, als nicht hierher gehörend, abzuziehen sind, nur 20 mal, also nicht einmal in der Hälfte, das Oberschenkelmark untersucht wurde. Histologische Untersuchungen wurden nicht angestellt.

Diese Lücke auszufüllen, dient meine Arbeit. War man schon beim Abdominaltyphus, einer ganz einheitlichen Erkrankung, a priori nicht berechtigt, von den Befunden am roten Wirbelmark auf das Fettmark des Oberschenkels Analogieschlüsse zu ziehen — ein Punkt, auf den Fraenkel (l. c. 11) mit Nachdruck hinweist —, so ist es bei den durch die verschiedenen pyogenen Bakterien hervorgerufenen Infektionskrankheiten um so weniger angängig, da die in Rede stehenden Bakterien einerseits klinisch und pathologisch-anatomisch ganz verschiedene Krankheitsbilder erzeugen, während andererseits dieselben klinischen und anatomischen Befunde durch verschiedene Krankheitserreger hervorgerufen werden können. So sehen wir, um nur einige Beispiele anzuführen, das eine Mal Bronchopneumonien zu Streptokokkämie führen, als deren Ausdruck die Sektion neben der Anwesenheit von Streptokokken im Blut nur einen Milztumor ergibt, ein anderes Mal sehen wir dieselben hämolytischen Streptokokken eine puerperale Infektion mit massenhaften Herzmuskel-, Lungen- und Nierenabscessen hervorrufen. Makroskopisch gleiche Abscesse mit derselben Lokalisation können wir aber auf der anderen Seite durch eine im Anschluß an eine Angina oder Osteomyelitis entstandene Staphylokokkämie auftreten sehen.

Es mußte interessant erscheinen, bei diesen ganz verschiedenen Krankheitsbildern das Verhalten des Oberschenkelmarkes zu prüfen unter Zugrundelegung der Fragen:

1. nach der Häufigkeit des positiven Bakterienbefundes,
 2. nach der Art der durch die bakteriologisch nachgewiesenen Keime bedingten Gewebsveränderungen.
- Die erste Frage gedenke ich sowohl als Ergänzung der Israelschen Oberschenkelmarkuntersuchungen, als vergleichend mit den bakteriologischen Wirbelbefunden Fraenkels und Israels, die zweite mit besonderer Berücksichtigung der von Fraenkel im Wirbelmark festgestellten Tatsachen zu erörtern. Bevor ich jedoch in diese Erörterung eintrete, muß ich mit einigen Worten auf die bakteriologische und histologische Technik eingehen. Bezüglich der letzteren verweise ich auf das in meiner Arbeit über

Typhus (l. c.) Gesagte und will hier nur besonders hervorheben, daß in allen Fällen große Markzylinder aus dem oberen, mittleren und unteren Teile des Oberschenkels verarbeitet wurden. Bei kindlichen Leichen wurde meist der ganze Inhalt der durchgesägten Oberschenkelhälfte untersucht. Die bakteriologische Untersuchung gestaltete sich so, daß in allen Fällen, in denen keine vitale Blutuntersuchung gemacht war, das Herzblut, sonst nur Milz und Oberschenkelmark und — allerdings nicht in allen Fällen — das Wirbelmark der bakteriologischen Prüfung unterzogen wurde. Die Anzahl der aus Milz und Wirbelmark gewonnenen Kolonien wurde immer in Vergleich mit den aus dem Oberschenkelmark erhaltenen gesetzt. Da Fraenkel einen verschiedenen Bakteriengehalt der einzelnen Wirbel und verschiedenen Rippen ein und desselben Falles sowohl bei Typhus als bei anderen Infektionskrankheiten gefunden hatte und mir schon bei meinen bakteriologischen Oberschenkelmarkuntersuchungen bei Typhus ein Unterschied in der Kolonienzahl der gleichen Markmenge, je nachdem sie dem oberen oder dem unteren Teile entnommen war, aufgefallen war, so richtete ich bei den jetzigen Untersuchungen besonders hierauf mein Augenmerk. Zur Prüfung dieser Frage genügte nicht das getrennte Ausstreichen gleicher Mengen aus dem oberen und unteren Teile des Oberschenkelmarkes auf eine Blutplatte; denn die untere Hälfte des Oberschenkelmarkes besteht größtenteils aus Fettmark und das ausgestrichene Fett täuscht sehr leicht Kolonien vor, zumal es sich durch die Brutschrankwärme zu kleinen Kügelchen zusammenzieht, in deren Bereich der bluthaltige Nährboden aufgehellet erscheint. Deswegen legte ich mit den gleichen Markmengen je aus dem oberen und unteren Teile Blutagargußplatten an. Ich verfuhr dabei so, daß in das verflüssigte und auf 45° abgekühlte Agarröhrchen 1ccm frisch dem Lebenden entnommenen sterilen Blutes aus der Schüttelflasche zugesetzt wurde. Nach einmaligen Umstülpen des Röhrchens, zur guten Vermischung des Blutes mit dem Agar, wurde es in das 42° anzeigende Wasserbad zurückgesetzt, bis die Markmasse dem Oberschenkel entnommen war. Diese wurde mit einer nicht zu kleinen Platinöse in das Blutagarröhrchen versenkt, gut verrieben und dann das Gemisch in eine sterile Petrischale ausgegossen. Es hat sich mir der Temperaturgrad von 45 als der zweckmäßigste erwiesen, da bei höheren Temperaturen leicht Hämolyse des zugesetzten Blutes eintritt, so daß die Platte ein lackfarbenes Aussehen erhält, während andererseits bei niedrigeren Temperaturen durch Hinzukommen des Blutes und der Markmassen Erstarrung des Agars eintritt. Auf die angegebene Weise gelingt es mühelos, einen Überblick der aus dem oberen und unteren Teile des Oberschenkelmarkes gewonnenen Kolonienzahl zu bekommen. Ein zweiter Punkt der bakteriologischen Technik soll noch kurz gestreift werden. Er

betrifft die anaërobe Züchtung, die ich in mehreren Fällen unternahm. In jedem in Betracht kommenden Falle wurde auf Leberbouillon gezüchtet. Bei Infektion mit anaëroben Streptokokken wurden die von Schottmüller modifizierten Buchnerplatten beimpft, bei Infektion mit Fraenkelschen Gasbacillen Traubenzuckerblutagarplatten nach den Angaben Zeißlers (3proz. Agar, 2% Traubenzucker, 20% Blut) beimpft. Diese wurden mit Hilfe des Maaßenschen Apparates im Brutschrank kultiviert.

Der nach Bakterien getrennten Besprechung der einzelnen Fälle schicke ich die makroskopische Beschreibung des Oberschenkelmarkes sämtlicher untersuchter Fälle voraus, da die einzelnen Erreger keine spezifischen, makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen hervorrufen. Die makroskopische Betrachtung verlief, ebenso wie bei den Typhusfällen, vollkommen negativ. Das Mark der Kinder war je nach dem Alter und der Dauer der Krankheit ein mehr oder weniger rotes. Bei den Erwachsenen war das obere Drittel graurot, das übrige Fettmark, das in einzelnen Fällen kleine Inseln grauroter Partien enthielt. Das sind Befunde, wie sie jede Krankheit von etwas längerer Dauer aufweist. Mein besonderes Interesse galt der makroskopischen Betrachtung des Oberschenkelmarkes bei den Staphylokokken-Infektionen. Aus den Untersuchungen Fraenkels wußte ich, daß Staphylokokken im Wirbelmark miliäre Abscesse hervorrufen. Da ich bei meinen, auch andere Erkrankungen betreffenden Untersuchungen verschiedentlich im Oberschenkelmark die von Askanazy (Virchows Archiv 220. 1915) als Lymphfollikel beschriebenen Anhäufungen von Lymphocyten in Form stecknadelkopfgroßer weißer Herde, sowie in einigen Fällen von akuter Miliartuberkulose sowie chronisch disseminierter Tuberkulose Tuberkel schon makroskopisch gesehen hatte, suchte ich, nachdem ich erst einmal Staphylokokken bakteriologisch im Oberschenkelmark nachgewiesen hatte, in Analogie zu den Wirbelbefunden evtl. Abscesse zu sehen. Jedoch gelang mir das in keinem Falle. Den Grund dafür lieferte die histologische Untersuchung, die später zu erörtern sein wird.

Ich beginne mit den durch den Diploc. lanc. hervorgerufenen Erkrankungen, von denen ich im ganzen 28 untersucht habe. Unter diesen befinden sich 15 Grippebronchopneumonien, 12 croup. Pneumonien und eine Meningitis bei einem Kinde. Die an Grippe zugrunde gegangenen Fälle betrafen mit einer Ausnahme die Altersstufen zwischen 25 und 32 Jahren. Es waren hauptsächlich (12) Frauen und oft Gravide, die der Erkrankung erlagen. Auch unter den 12 Fällen von croup. Pneumonie prävalierte das weibliche Geschlecht beträchtlich. Von den 8 Frauen war die jüngste 33, die älteste 75 Jahre; die 4 Männer standen im Alter von 23 bis 64 Jahren. Während die Grippebronchopneumonien, abgesehen von umschriebenen Pleuranekrosen und fibrinösen,

bzw. fibrinöseitrigen Pleuritiden, keine Komplikationen aufwiesen, ging eine große Zahl der croup. Pneumonien mit solchen einher. So wiesen 2 Fälle eine eitrige Cerebrospinalmeningitis auf, ein dritter eine eitrige Meningitis und Aortenendocarditis, wieder ein anderer eine fibrinöseitrige Pleuritis, eine fibrinöse Perikarditis und eitrige Meningitis. Als weitere Komplikationen bestanden noch in einem Falle eine frische Endokarditis, in einem anderen ein Pleuraempyem. Die Pneumonien befanden sich 7 mal im Stadium der grauen Hepatisation, 4 mal im Übergang von der roten in die graue und nur 1 mal im Stadium der roten Hepatisation. Was die Zahl der ergriffenen Lappen betrifft, so waren 1 mal die drei Lappen der rechten Lunge und der linke Unterlappen, 3 mal alle drei Lappen der rechten Lunge, 2 mal die beiden Lappen der linken Lunge und 6 mal ein Lappen, und zwar in überwiegender Häufigkeit der rechte Oberlappen befallen. Die kindliche Meningitis betraf ein $\frac{1}{2}$ jähriges Mädchen, bei dem die Sektion noch eine doppel-seitige Nebennierenblutung aufdeckte.

Die bakteriologische Untersuchung der 15 Fälle von Grippebronchopneumonien ergab 8 mal die Anwesenheit des *Diploc. lanc.* im Oberschenkelmark, während 7 Fälle ein völlig negatives Resultat zeigten. Aus der Milz wurde 9 mal der *Diploc. lanc.* gewonnen, darunter 1 mal in einem, eine 61 jährige Frau betreffenden Falle, bei dem die Oberschenkelmarkuntersuchung negativ verlaufen war. Wirbelmarkuntersuchungen wurden bei dieser Krankheitsgruppe nicht angestellt. In mehreren Fällen waren die Blutplatten steril geblieben, und die Krankheitskeime waren erst durch Anreicherung in Bouillon nachzuweisen. Überhaupt war der Keimgehalt im Vergleich zu dem bei der croup. Pneumonie oder zu den durch Streptokokken bedingten Infektionen ein sehr geringer und unterlag nicht so großen Schwankungen, wie wir sie bei den anderen Erkrankungen kennen lernen werden.

Diesem relativ geringen Keimgehalt entsprachen auch die histologischen Befunde. Die Fälle, bei denen auf der Platte nur ganz vereinzelte Kolonien zur Entwicklung gekommen waren, oder bei denen die Erreger nur durch die Bouillon nachgewiesen werden konnten, zeigten im mikroskopischen Schnitt entweder nur vereinzelte, frei im Gewebe liegende Diplokokken oder ließen diese sogar vermissen. In den Fällen mit größerem Keimgehalt waren die Bakterien auch größtenteils im Schnitt nachzuweisen, hatten hier aber von den 8 bakteriologisch positiven Fällen nur 2 mal zu Veränderungen in Gestalt kleiner Blutextravasate geführt, in deren Mitte oder Peripherie vereinzelte Diplokokkenpaare nachzuweisen waren.

In 12 Fällen von croup. Pneumonie gelang 7 mal der Nachweis des *Diploc. lanc.* im Oberschenkelmark. Diese Fälle stellten Pneumonien im Stadium der roten Hepatisation oder im Übergang der roten in die

graue Hepatisation dar, während die negativen Resultate sämtlich Pneumonien im Stadium der grauen Hepatisation betrafen. In diesen negativen Fällen wissen wir natürlich nicht, ob überhaupt Bakterien in das Oberschenkelmark eingeschwemmt wurden. Wäre in jedem Falle von Pneumonie im Stadium der roten Hepatisation oder im Übergangsstadium der Nachweis der Krankheitserreger geglückt, so wäre man bei dem negativen Befund im Stadium der grauen Hepatisation zu der Annahme berechtigt, daß die Bakterien, analog den Verhältnissen in der Lunge, zu dieser Zeit nicht mehr lebensfähig sind. Man hätte dann hierin einen interessanten Unterschied gegenüber dem Abdominaltyphus, bei dem die Krankheitskeime noch lange nach Ablauf der eigentlichen Darmerkrankung (in einem von mir [l. c.] mitgeteilten Falle bis in die zehnte Krankheitswoche hinein, nachdem die eigentliche Darmerkrankung bereits lange abgeheilt war) im Wirbel- wie Oberschenkelmark nachweisbar sind. In 2 meiner negativ verlaufenen Fälle waren einen Tag ante mortem vitale Blutentnahmen vorgenommen worden. Sie hatten sich als steril erwiesen. Auch die Heranziehung der Milz- und Wirbelmarkkulturen in den Fällen, in denen sich das Oberschenkelmark steril erwies, brachte mich in der Frage, ob in diesen Fällen überhaupt eine Einschwemmung der Bakterien in das Blut und somit in das Oberschenkelmark stattgefunden hatte, nicht weiter, denn sie zeigten sich in sämtlichen Fällen mit negativem Oberschenkelmarkbefund ebenfalls negativ. Ich muß also diese Frage in suspenso lassen.

* Was die Menge der in den einzelnen bakteriologisch positiven Fällen egewonnenen Kolonienzahl anlangt, so war sie bedeutenderen Schwankungen ausgesetzt, als in den Fällen mit Grippebronchopneumonien. So konnte ich in 2 Fällen (sie betrafen einen 41jährigen Mann mit rechtsseitiger Unterlappenpneumonie, der am 7. Krankheitstage gestorben war, und einen 23jährigen am 8. Krankheitstage gestorbenen Patienten mit linksseitiger Unterlappenpneumonie) die Krankheitskeime nur durch Anreicherung in Bouillon nachweisen, während die mit Markmassen bestrichenen Blutplatten steril blieben. Diesen Fällen mit spärlichem Keimgehalt stehen andere gegenüber, in denen die Platten sowohl des Krankheitsherdes in der Lunge, als der Milz, des Wirbel- und Oberschenkelmarkes übersät waren von unzähligen Kolonien des *Diploc. lanc.*, von diesen Fällen betrafen 2 Pneumonien ohne Komplikation, während in einem dritten Falle außer einer linksseitigen Oberlappenpneumonie eine Meningitis und Aortenendokarditis bestand. Wichtig für die später zu erörternden histologischen Befunde ist, daß der Fall mit der größten Kolonienzahl eine ohne Komplikationen verlaufende Pneumonie war. Die mit Milzsaft, Wirbel- und Oberschenkelmark beimpften Platten dieses Falles zeigten in der enormen Zahl ihrer Kolonien ein übereinstimmendes Bild. Es handelte sich um eine

am 7. Krankheitstage gestorbene 36jährige Frau mit rechtsseitiger Ober- und Unterlappenpneumonie, die sich im Übergangsstadium der roten in die graue Hepatisation befand. Die Sektion deckte außerdem noch eine Salpingitis und ulceröse Proctitis auf.

Zwischen diesen beiden Extremen mit dem spärlichen Keimgehalt auf der einen Seite und der großen Zahl der Kolonien auf der anderen fanden sich Fälle, deren Kolonienzahl auf der Platte zwischen einzelnen und ungefähr hundert schwankte. Im ganzen standen die Oberschenkelmarkkulturen hinter den Wirbelmarkkulturen in der Zahl ihrer Kolonien zurück, während sie die aus der Milz gewonnenen oft erreichten und manchmal übertrafen.

Zu den bei den Grippebronchopneumonien kurz angeführten, durch den *Diploc. lanc.* verursachten Gewebsveränderungen, die sich in Form kleiner Extravasate kundtaten, kommt bei dieser Gruppe noch eine zweite Art der Schädigung hinzu. Es handelt sich dabei um umschriebene unregelmäßig begrenzte Ansammlungen einer homogenen serösen Masse mit zum Teil vereinzelt, zum Teil zahlreichen roten Blutkörperchen, aber ohne sonstige Zellbeimengungen, also ein zum Teil hämorrhagisches Ödem. Viele dieser umschriebenen ödematösen Herde zeigen in der Pappenheim-panoptischen Färbung grobe Fäden, die sich in der spezifischen Färbung als Fibrin erweisen. Diese Fibrinherde sind von den bei Typhus auftretenden ganz verschieden. Hier grobe, kürzere oder längere, meist gerade verlaufende Fäden, die mit Leichtigkeit schon bei schwacher Vergrößerung zu sehen sind, dort jenes feine zarte Maschenwerk sich durchflechtender Fibrinfäden, das oft erst bei Betrachtung mit Ölimmersion zutage tritt. Und noch ein weiterer Unterschied besteht zwischen beiden. Während es durch die Wirkung des *Diploc. lanc.* zu einem hämorrhagischen Ödem mit Fibrinabscheidung kommt, stehen bei der Wirkung des Typhusbacillus die Nekroseherde, in denen es als Zeichen der entzündlichen Genese zu Fibrinbildung kommt, im Vordergrund. Außer diesen eben geschilderten Fibrinherden findet man in den Präparaten auch noch Fibrin in Blutextravasaten, die, wie bereits bei den Grippebronchopneumonien angeführt wurde, durch den betreffenden Krankheitskeim bedingt sind. Daß auch die erst erwähnten, mit Fibrinabscheidung einhergehenden, hämorrhagisch-ödematösen Herde durch den *Diploc. lanc.* bedingt sind, beweisen ebenfalls die histologischen Schnitte. Oft gelang es mühe-los, oft erst nach längerem Suchen in diesen Herden Diplokokken nachzuweisen. Sie lagen zum Teil zu mehreren nebeneinander, nie aber in Haufen zusammengelagert, zum Teil als vereinzelte Paare. Ich bin somit berechtigt, einen ätiologischen Zusammenhang dieser hämorrhagisch-ödematösen, teilweise mit Fibrinabscheidung einhergehenden Herde mit dem Krankheitserreger anzunehmen, und bin geneigt, diese

Herde mit den ersten Veränderungen bei einer croup. Pneumonie im Sinne der Anschoppung und der roten Hepatisation in Parallele zu setzen. Daß ich diesen Herden nur 2. mal begegnet bin, kann daran liegen, daß sie nicht in allen Schnitthöhen notwendig liegen müssen und Serienschnitte nicht angelegt wurden. Da andererseits diese beiden Fälle durch eine sehr große Zahl der bakteriologisch nachgewiesenen Keime ausgezeichnet waren, so wäre es auch denkbar, daß erst die Anwesenheit einer großen Zahl von Bakterien zur Entstehung der Herde führt.

Bei Pneumokokkeninfektion des Wirbelmarks wurden von Fraenkel in der Nachbarschaft der von den Bakterien okkupierten Territorien nekrotische Zellen gefunden. Allerdings betont Fraenkel, daß dies durchaus nicht immer der Fall zu sein braucht, und illustriert das an einer Abbildung, die einen Diplokokkus in einer großen einkernigen Zelle zeigt. Das Protoplasma dieser Zelle ist wohl verfettet, zeigt aber vollkommen scharfe Zellkonturen und keine sonstigen Zeichen der Nekrose. Ich bin in meinen Oberschenkelmarksschnitten bei Pneumokokkeninfektionen nie Zellnekrosen begegnet und möchte diesen Punkt für meine Oberschenkelmarkuntersuchungen als Unterscheidungsmerkmal der Pneumokokken- und Streptokokkeninfektionen hinstellen.

Große morphologische und kulturelle Ähnlichkeit mit dem Pneumokokkus besitzt der Streptokokkus mitior sive viridans (Schottmüller) der aber auf der anderen Seite, wie sein Name sagt, schon zu den Streptokokken gehört. Zwei auf ihn zurückzuführende Infektionen sollen an dieser Stelle, gleichsam als Überleitung zu den Streptokokkeninfektionen Erwähnung finden. Der erste Fall betraf eine 30jährige Frau, bei der die unter dem Bilde einer Endokarditis verlaufende fieberhafte Krankheit von Juli bis Anfang Dezember dauerte. Die intra vitam angelegten Blutkulturen waren stets steril geblieben. Die Sektion ergab eine Endokarditis ulcerosa der Aortenklappen mit grünlichen Auflagerungen, einen Milztumor mit zahlreichen Infarkten und einen Niereninfarkt. Aus Milz und Oberschenkelmark gelang es nur durch Anreicherung in Bouillon kurze Ketten zu erhalten, die sich bei Weiterübertragung auf Blutplatte durch ein langsames, überaus spärliches Wachstum auszeichneten. Diese spärlichen zarten Kolonien hatten einen grünlichen Hof. Im histologischen Präparat waren zwei Blutextravasate, die geronnene fädige Massen in sich schlossen, zu sehen; in ihrer Mitte fanden sich vereinzelte in Diploform liegende Kokken. Im zweiten Falle handelte es sich um einen 25jährigen Mann, dessen Erkrankung sich von August bis Dezember hinzog. In den letzten Monaten war durch vitale Blutuntersuchung *Streptococcus mitior* nachgewiesen worden. Die Sektion ergab eine schwere ulceröse Endokarditis an der Mitralis und Aorta mit Milzinfarkten und embolischer Herdnephritis. Von Milz und Oberschenkelmark wuchsen reichlichere, in längeren

Ketten liegende Kokken in der Bouillon; auf den Traubenzuckerblutagarplatten nur ganz spärliche Kolonien mit einem leicht grünlichen Hof. Das histologische Bild ergab denselben Befund, wie im vorigen Fall. Nekroseherde waren nicht vorhanden.

Die durch pyogene aërobe Streptokokken erzeugten Allgemeininfektionen stellen eine Reihe der verschiedensten Krankheitsbilder dar, ein Punkt, den ich schon am Anfang meiner Arbeit streifte. Es stehen mir 32 in diese Gruppe gehörige Fälle mit positiven bakteriologischen Befunden zur Verfügung. Ich reihe die Fälle in Krankheitsgruppen ein und beginne mit den Puerperalinfektionen, von denen 15 untersucht wurden. Es wurde gerade von diesen Fällen eine größere Reihe als Ergänzung der von Fraenkel bei anderen Streptokokkenkrankungen erhobenen Wirbelbefunde ausgewählt. Die Fälle betrafen Individuen im Alter von 19—44 Jahren, bei denen sich übereinstimmend ein puerperaler Uterus mit nekrotisierender Endometritis fand, bei denen aber das übrige Sektionsbild insofern ein verschiedenes war, als sich in einigen Fällen neben der Anwesenheit von Streptokokken im Blut nur ein Milztumor fand, in anderen Lungen-, Nieren- und Hautabscesse, in einem Fall Milzabscesse, in einem anderen Peritonitis. Bei den in Rede stehenden Fällen wurden jedesmal hämolytische Streptokokken nachgewiesen, und zwar meist in recht großer Zahl. Bei den Fällen dieser Krankheitsgruppe richtete ich meine Aufmerksamkeit auf den Unterschied der aus dem oberen und unteren Teile des Oberschenkelmarkes gewonnenen Kolonienzahl sowie auf das gegenseitige Zahlenverhältnis der aus dem Milzsaft, dem Wirbel- und Oberschenkelmark angelegten Kulturen. Was den ersten Punkt anlangt, so habe ich stets aus der oberen, meist mehr oder weniger graurotes Mark enthaltenden Hälfte des Oberschenkels eine größere Kolonienzahl als aus der unteren, durchweg Fettmark darstellenden erhalten. Oft blieb die aus dem oberen Teil des Oberschenkelmarkes gewonnene Kolonienzahl hinter der des Wirbelmarkes, in einigen Fällen auch hinter der aus der Milz gezüchteten zurück. In manchen Fällen wiederum kam die Zahl der Oberschenkelmarkkolonien der des Wirbelmarks gleich und übertraf die aus der Milz gewonnenen. Ich führe zur Illustration des eben Gesagten nur 3 Beispiele an:

Sekt. 1939/20: 40jährige Frau, Puerperalinfektion post abortum mit einem rechtsseitigen Ovarialabsceß und mehreren Abscessen des Unterlappens der rechten Lunge. Aus dem Wirbelmark wurden 812, aus der Milz etwa 600, aus dem oberen Teile des Oberschenkels 621, aus dem unteren 73 Kolonien des Streptococcus haemolyticus gewonnen. Sekt. 934/20: 39jährige Frau, Puerperalinfektion post abortum mit mehreren Lungenabscessen des linken Oberlappens und konsekutiver eitriger Pleuritis. Die Zahlenverhältnisse bei diesem Falle waren folgende: Milz 365, Wirbelmark 591, Oberschenkelmark (obere Hälfte) etwa 500, untere Hälfte 283 Kolonien des Streptococcus haemolyticus. Sekt. 1820/20: 34jährige

Frau, Puerperalinfektion post partum mit massenhaft Lungen-, Milz- und Hautabscessen. Die von der Milz (die nicht abscedierten Teile wurden zur Abimpfung verwendet), dem Wirbelmark und dem oberen Teile des Oberschenkels angelegten Platten zeigten unzählige Kolonien, die aus der unteren Oberschenkelhälfte 520.

Negativ verlief bei dieser Krankheitsgruppe die bakteriologische Untersuchung nur in einem Falle. Er betraf eine 34jährige Frau, die 2 Tage nach der außerhalb des Krankenhauses erfolgten Ausräumung hämolytische Streptokokken im Blute hatte, ein Befund, der sich bis zu dem Anfang der sechsten Woche eingetretenen Tode, hielt. Die Sektion ergab das übliche Bild der Puerperalinfektion. Da noch am Tage vor dem Tode hämolytische Streptokokken nachgewiesen waren, wäre ich geneigt gewesen, den negativen Ausfall der bakteriologischen Prüfung von Milz und Oberschenkelmark auf die Technik zu beziehen, wenn ich mich nicht im histologischen Präparat von dem Fehlen einerseits der Kokken selbst und andererseits der durch sie in den meisten Fällen hervorgerufenen Veränderungen überzeugt hätte. So muß ich annehmen, daß in diesem Falle keine Kokken in das Oberschenkelmark gelangt sind. Eine Erklärung hierfür kann ich allerdings bei der noch 2 Tage ante exitum nachgewiesenen Anwesenheit der Krankheitskeime im Blute nicht geben.

Ich füge an dieser Stelle 3 Fälle von Puerperalinfektionen mit anaëren Streptokokken ein. Der eine betraf eine 27jährige Frau mit eitriger Endophlebitis der rechten Vena ovarica, die sich bis in die Cava erstreckte, zahlreichen metastatischen Lungenabscessen und einem septischen Milztumor. Der andere eine 29jährige Frau mit jauchiger Thrombophlebitis der Ovarialvenen, Abscessen der Uterusmuskulatur, sowie des linken Parametrium und Abscessen des Unterlappens der linken Lunge. Der dritte eine 29jährige Frau mit Phlegmone des parametranen Bindegewebes, diffuser Peritonitis und Ikterus. In allen 3 Fällen waren bereits klinisch anaërobe Streptokokken im Blute nachgewiesen worden. Im ersten Fall wurden nur mittels Anreicherung in Leberbouillon Streptokokken aus dem Oberschenkelmark gewonnen, die sich bei Weiterverfolgung als anaërob herausstellten. Die anaëroben Originalplatten waren steril geblieben. Im 2. und 3. Falle wuchsen in Leberbouillon und auf anaëroben Blutplatten reichlich Streptokokken, die sich anaërob nicht züchten ließen.

Als eine zweite hierher gehörende Krankheitsgruppe schließe ich die im Anschluß an Erysipel aufgetretenen Allgemeininfektionen an. Ich habe hiervon 5 Fälle zu untersuchen Gelegenheit gehabt, von denen nur 3 ein positives bakteriologisches Ergebnis des Oberschenkelmarkes zeigten. Es wurden bei dieser Erkrankung nur Oberschenkelmarkuntersuchungen angestellt, da bereits ausführliche Wirbeluntersuchungen in Fraenkels Arbeit vorliegen. Auch hier ließ sich wieder das zahlen-

mäßige Überwiegen der aus dem oberen Teile des Oberschenkelmarkes gewonnenen Kolonien gegenüber den aus dem unteren Teil erhaltenen feststellen.

Die 3 bakteriologisch positiven Fälle betrafen einen 33jährigen Mann mit Kopfhauterysipel, Abscessen der Kopfschwarte und Lungenabscessen; einen 54-jährigen Mann mit Gesichtserysipel, bei dem die Sektion einen Milztumor und als Komplikation eine Lebercirrhose ergab und einen 62jährigen Mann mit einem von der Nase ausgehenden Gesichtserysipel. Im letzten Falle bestand das Oberschenkelmark aus reinem Fettmark und zeigte auf der Platte nur 17 Streptokokkenkolonien, während auf der mit Milzsaft bestrichenen sich etwa 140 fanden. Aus den Zahlen des letzten Falles spricht ein deutliches Zurückbleiben der aus reinem Fettmark gewonnenen Kolonienzahl gegenüber der aus der Milz gezüchteten.

In dem einen der negativen Fälle handelte es sich um einen 42jährigen Mann mit einem Erysipel des Gesichtes und des Larynx bei starker Adipositas universalis. Das Knochenmark war reines Fettmark. Wie wohl sich aus den bisherigen Untersuchungen ergeben hat, daß reines Fettmark stets eine geringere Kolonienzahl enthält, als das noch zellige Partien aufweisende, so kann hierin allein doch nicht der Grund für den negativen Ausfall gesucht werden, falls es zu einer reichlichen Einschwemmung in innere Organe kommt (vgl. den vorher erwähnten Fall des 62jährigen Mannes mit reinem Fettmark, das sich als bakterienhaltig erwies). Ich bedauere, gerade in diesem Falle keine Milz- und Wirbelmarkuntersuchungen angestellt zu haben, denn von ihnen wäre Aufschluß darüber zu erwarten gewesen, ob in diesem Falle überhaupt eine Einschwemmung in innere Organe stattgefunden hat. Der zweite der bakteriologisch negativen Fälle betraf ein 19jähriges Mädchen, bei dem die Sektion ein Pharynxerysipel, einen Absceß im Oberlappen der rechten Lunge mit konsekutivem Pleuraempyem, eine serofibrinöse Perikarditis und chronische Glomerulonephritis ergab. Das Oberschenkelmark war in seiner oberen Hälfte graurötlich, in seiner unteren Fettmark. Ebenso wie das Oberschenkelmark erwies sich die Milz steril.

Eine weitere durch hämolytische Streptokokken verursachte Gruppe von Erkrankungen, die zu Allgemeininfektionen geführt hatte, umfaßt entzündliche Prozesse in der Lunge. Ich verfüge über 8 hierher gehörige Beobachtungen mit positivem bakteriologischem Befund. Von diesen betreffen 5 Bronchopneumonien bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis zu 2½ Jahren und 3 Fälle Erwachsene, deren einer an einer Grippebronchopneumonie mit konsekutivem Pleuraempyem, ein anderer an einer croup. Pneumonie, ein dritter an einer Rippenresektion wegen Pleuraempyems zugrunde ging. Mit der Untersuchung des Oberschenkelmarks bei Kindern drängten sich folgende Fragen auf:

1. Wie ist das Verhältnis der Kolonienzahl des Oberschenkel- und Wirbelmarkes bei Kindern?

2. Wird das kindliche Oberschenkelmark öfters keimhaltig gefunden, als das Erwachsener?

3. Ist im allgemeinen die Keimzahl des kindlichen (rotes Mark darstellenden) Oberschenkelmarkes eine größere, als die des Fettmarkes Erwachsener?

Da septische Prozesse bei Kindern relativ selten sind, ist mein Material ein so kleines, daß man aus diesen Beobachtungen bindende Schlüsse abzuleiten nicht berechtigt ist. Immerhin habe ich den Eindruck einer Gleichheit der Kolonienzahl von Wirbel- und Oberschenkelmark bei Kindern bekommen. Die Beantwortung des 2. Punktes möchte ich dahin geben, daß das Oberschenkelmark Erwachsener ebenso oft bakterienhaltig gefunden wird wie das von Kindern, daß also (was die Zahl der bakteriologisch positiven Fälle betrifft) kein Unterschied darin besteht, ob es sich um funktionierendes rotes oder weniger funktionierendes graurotes bzw. gelbrotes Fettmark handelt. Ich möchte hierbei aber zu bedenken geben, daß dieser Vergleich nur sehr vorsichtig aufzunehmen ist. Man ist nicht in der Lage, dieselben, zu Allgemeininfektionen führenden Ausgangserkrankungen bei Kindern und Erwachsenen zu vergleichen, da viele bei Erwachsenen auftretende Erkrankungen bei Kindern nicht angetroffen werden. Dieselben Gesichtspunkte gelten bei Beantwortung der dritten Frage. Auch hier bin ich nicht in der Lage, gleichartige Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen zu vergleichen. Und doch möchte ich mich trotz der Verschiedenheit meines Vergleichsmaterials dahin aussprechen, daß in der Zahl der kultivierten Keime für durch Streptokokken hervorgerufene Infektionen kein Unterschied besteht zwischen dem Oberschenkelmark eines Kindes und dem eines Erwachsenen, wenn man dabei die aus dem oberen Teile gewonnene Kolonienzahl in Vergleich setzt und die Grenzen, innerhalb derer sich die Kolonienzahl in den einzelnen Fällen bewegt, nicht zu eng zieht.

Um das eben Gesagte durch Beispiele zu erhärten, vergleiche ich den oben als Grippebronchopneumonie mit konsekutivem Pleuraempyem sowie den als croupöse Pneumonie angeführten Fall bei einem 25jährigen resp. 32jährigen Mann mit 2 Fällen von Bronchopneumonien bei Kindern. Bei dem ersten der in Rede stehenden Fälle ergab die Wirbelplatte 133, die Oberschenkelplatte 71 Kolonien, bei der croupösen Pneumonie die Wirbelplatte 217, die Oberschenkelplatte 189. Bei den kindlichen Bronchopneumonien ergaben sich folgende Zahlen:

Fall 1: Wirbelplatte etwa 300,
Oberschenkelplatte 260.

Fall 2: Wirbelplatte 119,
Oberschenkelplatte 132.

Es bleibt noch übrig, über eine kleine Reihe von Fällen zu berichten, die in das Gebiet der Abscesse und Phlegmone gehören. Ich verfüge hier bei nur über 2 Fälle, deren einer eine 37jährige Frau betrifft, bei der

im Anschluß an eine Vorderarmwunde eine Lymphadenitis axillaris mit tiefgehender Phlegmone des *Musc. pectoral. maior* und mehreren Lungenabscessen entstanden war; der andere einen 11 Monate alten Knaben mit Phlegmone der rechten Unterkiefergegend und einem akuten Larynxerysipel. In beiden Fällen wurden aus dem Oberschenkelmark wie der Milz große Mengen von Kolonien des *Streptococcus haemolyticus* gewonnen.

Ich reihe 3 Fälle von Allgemeininfektionen mit *Streptococcus mucosus* an, deren einer eine 58jährige Frau mit abscedierenden Bronchopneumonien beider Unterlappen und konsekutivem beiderseitigem Pleuraempyem betraf; der andere eine 33jährige Frau, bei der 2 Tage post partum eine croup. Pneumonie des rechten Oberlappens aufgetreten war, und die am 7. Krankheitstage gestorben war. Die Sektion ergab außerdem noch Bronchopneumonien und eine eitrige Cerebrospinalmeningitis. Im 3. Falle trat bei einem 53jährigen Mann im Anschluß an eine Otitis media eine eitrige Meningitis und Allgemeininfektion mit *Streptococcus mucosus*, der bereits durch vitale Blutuntersuchung nachgewiesen war, auf.

An diese pathologisch - anatomisch verschiedenen, ätiologisch aber einheitlichen Fälle schließt sich zweckmäßig die Besprechung der Befunde beim Scharlach, einer Erkrankung, deren Ätiologie noch unklar ist, bei der aber Streptokokken als Misch- oder Sekundärinfektion eine in vielen Fällen den Verlauf und Ausgang der Krankheit bestimmende Rolle spielen.

Von 5 untersuchten Fällen handelte es sich dreimal um jugendliche Individuen, während die anderen beiden Fälle Männer von 29 resp. 30 Jahren betrafen. Bei einem 11jährigen Mädchen, das an einem ganz frischen Scharlach am 4. Tage nach der Einlieferung gestorben war, und bei dem die Sektion eine nekrotisierende Tonsillitis ergab, verlief die bakteriologische Oberschenkelmarkuntersuchung negativ, während ich aus der Milz, allerdings in spärlicher Zahl, Streptokokken erhielt. In sämtlichen anderen Fällen erwies sich das Oberschenkelmark bakterienhaltig. Hierbei kamen Fälle in den verschiedensten Stadien der Erkrankung zur Untersuchung. So starb ein 13jähriges, wegen einer schweren tuberkulösen Coxitis auf der chirurgischen Abteilung liegendes Mädchen, nachdem sich am Rücken nur ein ganz spärliches blaßrotes Exanthem gebildet hatte, schon am 2. Krankheitstage. Die Sektion ergab eine Hyperämie des weichen Gaumens und Pharynx sowie einen Milztumor. Aus Milz und Oberschenkel wurden hämolytische Streptokokken in geringer Zahl gezüchtet. Diesem frühen Stadium stelle ich einen abgelaufenen Scharlach gegenüber. Er betraf ein 5jähriges Mädchen, das wegen Scharlach eingeliefert, noch an Diphtherie erkrankte und als Komplikation ein Empyem des rechten Ellbogengelenks, eine Mundbodenphlegmone und multiple Hautabscesse darbot. Im Oberschenkelmark und Milz wurden große Mengen von Streptokokken nachgewiesen. Bei den anderen Fällen trat der Tod am 6. Krankheitstage (7jähriges Mädchen) resp. Ende der dritten bis Anfang der vierten Woche ein. (29jähriger Mann). Der letzte Fall bedarf einiger Erläuterungen. Bei dem wegen Masern in Behandlung stehenden 29jährigen Mann trat nach Abblassen des Masernexanthems eine Angina follicularis auf, der am nächsten Tag unter noch höherem Tempe-

raturanstieg ein Scharlachexanthem folgte. 3 Tage später kam es zu einer rechtsseitigen Otitis media mit konsekutiver Mastoiditis, die einen operativen Eingriff nötig machte. 4 Tage nach dieser Operation wurden durch eine vitale Blutuntersuchung hämolytische Streptokokken nachgewiesen. Die Sektion ergab einen septischen Milztumor, und aus dem Oberschenkelmark wurden ebenso wie aus der Milz hämolytische Streptokokken gewonnen.

Es möge im Anschluß an den Scharlach an dieser Stelle die Besprechung von 4 Fällen von Rachendiphtherie erlaubt sein. Ich kann mich hierbei kurz fassen, da meine Untersuchungen zu den von Fraenkel bei Diphtherieerkrankungen der Wirbel erhobenen Befunden nichts Neues zu bringen vermögen. Auch mir gelang es, bei der allerdings kleinen Zahl meiner Untersuchungen, nur einmal neben *Diploc. lanc.* im Oberschenkelmark auf Löfflernährboden Diphtheriebacillen nachzuweisen. Es handelte sich um eine 38jährige Frau mit Larynxdiphtherie. Die Sektion ergab, daß die Trachea und die Bronchien bis in ihre feineren Verzweigungen mit ausgedehnten Pseudomembranen ausgekleidet waren. Ferner fanden sich Bronchopneumonien beider Unterlappen, aus deren Diphtheriebacillen und *Diploc. lanc.* gezüchtet wurden. Im histologischen Schnitt suchte ich vergeblich Stäbchen zu Gesicht zu bekommen. Vereinzelte Streptokokken waren in nicht geschädigtem Gewebe nachweisbar. Von den übrigen 4 Fällen verlief einer vollkommen resultatlos, in den beiden anderen fanden sich Streptokokken. Die histologischen Präparate der streptokokkenhaltigen Fälle boten die Veränderungen, denen ich bei Streptokokkeninfektionen begegnet bin. Auf sie soll jetzt eingegangen werden.

Nachdem es unter 43, in das Gebiet der Streptokokkeninfektionen gehörenden Fällen 39 mal gelungen war, entweder die das Grundleiden erzeugenden oder die als Misch- oder Sekundärinfektion aufgetretenen Krankheitskeime bakteriologisch im Oberschenkelmark nachzuweisen, drängte sich die Frage nach den durch sie hervorgerufenen Veränderungen auf. Nicht in sämtlichen 39 bakteriologisch positiv befundenen Fällen gelang der Nachweis der Kokken oder der durch sie hervorgerufenen Veränderungen im mikroskopischen Schnitt. Die Fälle, in denen die Kokken nur durch Anreicherung in Bouillon oder vereinzelt auf der Platte nachzuweisen waren, verliefen histologisch negativ. Das gilt besonders für die durch den *Streptococcus mucosus* hervorgerufenen Infektionen, bei denen es in keinem der 3 Fälle gelang, weder die Krankheitserreger selbst noch histologische Veränderungen zu finden. In den 3, durch anaerobe Streptokokken hervorgerufenen Infektionen konnten wohl die Bakterien im histologischen Schnitte nachgewiesen werden, es fehlten aber Gewebsveränderungen. In dem einen Fall (29jährige Frau, Puerperalinfektion mit Peritonitis und Ikterus) fanden sich zahlreiche Kokkenhaufen in Gefäßen. Die Sektion wurde 38 Stunden p. m. ausgeführt und die Leiche wies schon starke Fäulnis-

organe auf, so daß in diesem Falle an eine starke postmortale Vermehrung gedacht werden kann, die dann das Ausbleiben der Gewebsreaktion um die massenhaften Kokkenansammlungen erklären würde. Immerhin ist das in allen 3 Fällen übereinstimmende Fehlen jeder Gewebsveränderung (die anderen beiden Sektionen waren 9 bzw. 13 Stunden p. m. ausgeführt) bei Infektion mit anaëroben Streptokokken auffallend und steht in scharfem Gegensatz zu den gleich zu erörternden Befunden bei Infektion mit hämolytischen Streptokokken. Jedoch wage ich nicht, lediglich auf Grund dieser 3 Fälle, Schlüsse zu ziehen; vielmehr bedarf es in dieser Richtung noch weiterer Untersuchungen.

Einheitlich gestalteten sich die Befunde der Fälle mit reichlicher bakteriologisch nachgewiesenen hämolytischen Streptokokken. Hatte ich bei Pneumokokkeninfektionen in mehreren Fällen Keime ohne jede Gewebsschädigungen des Oberschenkelmarkes im histologischen Schnitte gefunden, so bin ich bei Infektion mit hämolytischen Streptokokken in jedem Falle, in dem ich die Keime histologisch nachweisen konnte, auch den durch sie bedingten Gewebsschädigungen begegnet. Diese bestanden in den 26 hier in Betracht kommenden Fällen 3 mal in reinen Blutextravasaten, 2 mal in Blutungen und Nekrosen und in allen übrigen Fällen in reiner Nekrose. Diese Nekroseherde präsentieren sich im histologischen Präparat als umschriebene unregelmäßig begrenzte Bezirke, die in der Pappenheim-panoptischen Färbung durch ihre matte Farbe sich scharf gegen das übrige Gewebe abheben. Sie fallen ohne weiteres schon bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung auf. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß es sich um eine reine Nekrose handelt, d. h. einen Verlust der Färbbarkeit der Kerne und ein Verwaschensein der Zellkonturen. In diesen Herden gelingt es unschwer, entweder einzeln liegende Kokkenketten oder Haufen derselben, die sich am Rande in einzelne Ketten auflösen, zu finden. Auch im Bereich der durch die Streptokokken bedingten Blutextravasate kommt es zu einer Zerstörung der Marksubstanz, die aber im histologischen Präparat ganz anders erscheint. Man erkennt in solchen Herden zwischen den meist sehr dicht liegenden roten Blutzellen einerseits noch vereinzelt liegende erhaltene Knochenmarkzellen, andererseits als Kernreste zu deutende Chromatinbröckel. Wir sehen also auf der einen Seite die Wirkung der Streptokokken auf das Gewebe, die zur Nekrose, auf der anderen Seite die Wirkung auf die Gefäßwand, die zu Blutaustritten führt.

Während die Fähigkeit, Extravasate hervorzurufen, auch dem Pneumokokkus zukommt, unterscheidet die Fähigkeit, Nekrosen zu erzeugen, den Streptokokkus scharf von diesem. Nicht ein einziges Mal bin ich derartig beschaffenen Nekroseherden bei Pneumokokkeninfektionen des Oberschenkelmarkes begegnet. Ob sie eine Eigenart

des *Streptococcus haemolyticus* sind, oder sich bei einer größeren Reihe von Fällen auch bei *Streptococcus mucosus* und anaëroben Streptokokken finden würden, wage ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls ist der Gegensatz zwischen den gleichartigen Gewebsveränderungen, die in den von mir untersuchten Fällen der *Streptococcus haemolyticus* hervorgerufen hatte, und dem Fehlen jeder Veränderungen bei Infektion mit *Streptococcus mucosus* und anaëroben Streptokokken bemerkenswert. Vergleicht man die Gleichförmigkeit der durch hämolytische Streptokokken hervorgerufenen Oberschenkelmarkveränderungen mit der großen Mannigfaltigkeit der durch denselben Erreger in anderen Organen erzeugten, so fällt auf, daß in demselben Fall in Lungen und Nieren Abscesse, im Oberschenkelmark nur reine Nekrosen hervorgerufen werden. Oder in einem anderen Falle findet man im Unterhautgewebe eine Phlegmone, in den Lungen Abscesse und im Oberschenkelmark auch nur wieder Nekrosen. Ich begnüge mich an dieser Stelle, auf diese Frage hinzuweisen, um bei der folgenden Besprechung der durch Staphylokokken bedingten Erkrankungen darauf zurückzukommen.

Es liegen 13, durch Staphylokokken erzeugte Krankheitsfälle meinen Untersuchungen zugrunde. Hiervon entfallen 3 auf Puerperalinfektionen mit Lungen- und Nierenabscessen, 3 auf Osteomyelitis der Scapula, bzw. des Humerus und Tibia, 4 auf Furunkel der Oberlippe, Karbunkel des Nackens und der Schulter und je einer auf einen Handrückenabsceß, auf ein operiertes Empyem, eine diffuse Peritonitis, eine Angina tonsillaris mit nekrotisierender Endokarditis der Mitrals und Tricuspidalis und massenhaften Nieren-, Schilddrüsen- und Gehirnabscessen. Aus je einem Falle jeder Krankheitsgruppe wurden Kulturen aus der oberen und unteren Hälfte des Oberschenkelmarkes angelegt. Auch für Staphylokokken ergaben sich dabei dieselben Verhältnisse, wie bei den Streptokokken. So zeigten die von einer 34-jährigen Frau mit Puerperalinfektion, zahlreichen Lungen- und Nierenabscessen und eitriger Pleuritis angelegten Platten aus dem oberen Teile des Oberschenkelmarkes unzählige Kolonien, aus dem unteren 633 des *Staphylococcus haemolyticus* (Sekt. 42/21). Von den Osteomyelitis-erkrankungen wurden 2 Fälle auf die Zahl der Kolonien geprüft. Der eine betraf einen 70-jährigen Mann (Sekt. 1062/20) mit Osteomyelitis der rechten Scapula und konsekutiver Phlegmone des Nackens, Halses und Rückens, bei dem die Sektion mehrere Lungen- und Nierenabscesse ergab; der andere einen 3-jährigen Jungen (Sekt. 2135/20) mit Osteomyelitis der rechten Tibia, die chirurgisch angegriffen war. Bei der Sektion fanden sich Lungen-, Nieren- und Myokardabscesse sowie eine fibrinöse Perikarditis. Im ersten Fall ergab die Platte aus der oberen Hälfte 312, aus der unteren 280 Kolonien des *Staphylococcus aureus*, in dem zweiten aus der oberen 236, aus der unteren 217. Beide Fälle zeigen eine

annähernde Gleichheit in der Kolonienzahl; dieses ist darin begründet, daß schon bei der makroskopischen Betrachtung in beiden Fällen kein deutlicher Unterschied zwischen dem oberen und unteren Teile festzustellen war. Bei dem 70jährigen Mann fand sich durchweg reines Fettmark, bei dem 3jährigen Kinde gleichmäßig rotes Mark. Daß die entsprechenden Zahlen in beiden Fällen annähernd gleiche Werte zeigen, ist nicht zu verwerten, denn bei verschiedenen Fällen werden nicht gleiche Markmengen verarbeitet, und es kommt bei den einzelnen Fällen naturgemäß zu einer ungleich großen Einschwemmung von Krankheitskeimen in innere Organe. Aus der Reihe der furunkulösen Erkrankungen wurde das Mark eines 44jährigen Mannes, (Sekt. 70/21) geprüft, bei dem von einem Oberlippenfurunkel Lungen-, Myokard-, Nieren-, Nebenhoden- und Muskelabscesse aufgetreten waren. Hier wurden aus der oberen Hälfte 459, aus der unteren 61 Kolonien des *Staphylococcus aureus* gewonnen. Bei einem 61jährigen Manne (Sekt. 2179/20), bei dem in Anschluß an einen Handrückenabseß Lungen-, Nieren- und Prostataabscesse aufgetreten waren, ergaben 2 aus dem oberen Teile des Oberschenkelmarkes angelegte Platten 206 bzw. 163 Kolonien des *Staphylococcus haemolyticus*, während beide Platten aus dem unteren Teile steril blieben. Diese Beispiele mögen genügen, um das Verhältnis der Kolonienzahl der oberen und unteren Oberschenkelhälfte bei Staphylokokkeninfektionen zu illustrieren. In den meisten Fällen wurden auch vom Wirbelmark Kulturen angelegt; sie ergaben meistens ein Überwiegen der Kolonienzahl über die aus dem Oberschenkelmark gewonnenen, in einigen Fällen bestand annähernd Gleichheit.

Bevor ich auf die histologischen Befunde der durch Staphylokokken bedingten Infektionen des Oberschenkelmarkes eingehe, möchte ich einige experimentelle, sich mit der Wirkung des Staphylokokkus im Gewebe befassende Arbeiten anführen, um dann meine Befunde mit diesen experimentellen Tatsachen zu vergleichen.

Ich beschränke mich dabei auf einige mir für den Vergleich wichtig erscheinende Arbeiten aus der mir zugänglichen Literatur. Hohnfeldt (Zieglers Beiträge 3. 1888) injizierte Staphylokokkenemulsionen unter die Haut von Kaninchen und fand nach 48 Stunden einen begrenzten Absceß. Dieser bestand in seinem Zentrum nur aus mehrkernigen Leukocyten, die von Staphylokokkenhaufen durchsetzt waren. Haasler (Inaug.-Diss. Bonn 1886) injizierte bei Kaninchen verdünnte Staphylokokkenkulturen in die Ohrvene und tötete die Tiere nach verschieden langer Zeit. Er fand dabei, daß in den Nieren zuerst um die Krankheitskeime herum eine Nekrose eintritt, der dann in den nächsten Tagen die Bildung eines Abscesses folgt. Pfeiffer (Inaug.-Diss. Bonn 1887) stellte Versuche mit Injektion von Staphylokokkenaufschwemmungen an, die noch kleine Stückchen Kartoffel enthielten (eine von Ribbert zur Erzeugung von Endokartidis angewandte Methode, bei der das Auftreten besonders reichlicher Herde in der Herzmuskulatur beobachtet worden war). Auch Pfeiffer fand bei seinen Versuchen Abscesse in der Herz-

muskulatur. Zu denselben Resultaten gelangte Jacobs (Inaug.-Diss. Bonn 1887), der die Cornea zur Untersuchung wählte. Nörrenberg (Inaug.-Diss. Bonn 1888) prüfte die durch Staphylokokken bedingten Entzündungen der Lymphdrüsen und fand, daß auch hier eine Infiltration des Gewebes mit mehrkernigen Leukocyten eintrat. Ähnliche Verhältnisse fand Ribbert (Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 6, 1889) bei seinen subcutanen Staphylokokkenimpfungen; hier kam es bei Injektionen kleinerer Mengen regelmäßig zu einer Infiltration des Gewebes mit mehrkernigen Zellen und bei größeren Gaben zur Entstehung von Abscessen. Am Oberschenkelmark studierte Marwedel (Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie 22, 1897) die histologischen Verhältnisse bei der durch Staphylokokken hervorgerufenen eitrigen Entzündung. Er impfte durch ein in den Oberschenkelknochen angelegtes Bohrloch das Mark etwa 4—8 Wochen alter Kaninchen mit Staphylokokken und fand, daß es dabei unter dem Einfluß der Kokken zunächst zu einem degenerativen Zerfall der Markzellen an der Impfstelle kam. Hieran schloß sich nach 3—5 Tagen ein Absceß, d. h. ein zentraler Nekroseherd mit einem „Infiltrationsring von Leukocyten“. In 4 von 12 untersuchten Fällen gelang es Marwedel nicht, im histologischen Präparat Kokken und Eiterung nachzuweisen, was vom Autor damit erklärt wird, daß entweder die Menge und Virulenz der Kokken zu gering war, oder die Kokken bei der Impfung am Rande des Bohrloches abgestreift wurden, oder endlich durch die bei dem Eingriff entstehende kleine Blutung wieder aus dem Mark herausgeschwemmt wurden. Enderlen (Deutsche Zeitschr. f. Chir. 52, 1899) stellte Nachprüfungen der Befunde Marwedels an. Er untersuchte zuerst die bei einer einfachen, d. h. nicht infizierten Verletzung des Oberschenkelmarkes auftretenden Veränderungen, wobei er feststellte, daß um die degenerierte Stelle, die durch die Verletzung entstanden war, fast alle Erscheinungen einer reaktiven entzündlichen Infiltration fehlten. Der Defekt wurde durch Zuwanderung von Markzellen, die sich an Ort und Stelle vermehrten, gedeckt. Bei der Infektion des Oberschenkelmarkes junger Kaninchen mit Staphylokokken erhielt Enderlen ebenso wie Marwedel mit wenigen Ausnahmen Eiterungen. Er fand dabei, daß ein wichtiger Unterschied in dem Verhalten des Knochenmarkes bei der eitrigen Entzündung gegenüber anderen Organen sich findet. Diese besteht darin, daß die Leukocyten bei Eiterungen im Knochenmark aus der Umgebung direkt und nicht durch Austritt aus den Blutgefäßen zuwandern. In den Blutgefäßen wurde von Enderlen eine Vermehrung und Randstellung der Leukocyten vermißt. Fraenkel (l. c. 1903) fand bei Staphylokokkeninfektionen menschlicher Wirbel als Effekt der Krankheitserreger einerseits Extravasate und andererseits eitrig infiltriertes Markgewebe. Aus allen diesen Arbeiten geht übereinstimmend hervor, daß die Staphylokokken in den verschiedensten Körpergeweben hervorrufen:

1. Nekrose,
2. Hämorrhagien,
3. Abscedierung.

Meine an 14 bakteriologisch positiven Fällen angestellten histologischen Untersuchungen ergaben ein von dem eben geschilderten vollkommen abweichendes Bild. Es gelang mir nur in 9 Fällen histologisch die Kokken nachzuweisen; nur 5 mal sah ich sie in Haufen zusammenliegend, während in den übrigen Fällen oft erst nach mühevollen Suchen nur vereinzelte Exemplare entweder frei im Gewebe oder in Zellen liegend gefunden wurden. Diese Zellen waren Knochenmarkselemente mit einem großen, runden Kern; sie ließen jede Andeutung von De-

generationserscheinungen vermissen. In einem Falle (Sekt. 2104/20, 27jähriger Mann mit Nackenkarbunkel, Nierenabscessen und Bronchopneumonien des rechten Unterlappens) bin ich einem kleinen Blutextravasat begegnet, in dessen Peripherie vereinzelt in ihrer Lagerung eine Andeutung von Träubchenform zeigende Kokken lagen. Es handelte sich dabei um ein reines, d. h. keine reaktiven Veränderungen der Umgebung aufweisendes Extravasat. In einem weiteren Falle (Sekt. 70/21 44jähriger Mann mit Oberlippenfurunkel, Myokard-, Lungen-, Nieren-, Muskel- und Nebenhodenabscessen) fand ich mehrere Kokkenhaufen, in deren nächster Umgebung die Zellen ein eben sichtbares Nachlassen der Kernfärbung erkennen ließen, während die Zellgrenzen noch vollkommen scharf waren. Auch in diesem Präparate fehlte jede entzündliche Reaktion der Umgebung. Die übrigen Fälle zeigten Kokkenhaufen, die größtenteils in Gefäßen, zum kleineren Teil frei im Gewebe lagen. Es war hierbei nicht die geringste Gewebsveränderung festzustellen, weder Nekrosen noch entzündliche Infiltrate. Vergleicht man diese Befunde einerseits mit den tierexperimentell festgestellten Tastachen und andererseits mit den Befunden Fraenkels an menschlichen Wirbeln, so besteht ein auffälliger Gegensatz. Dieser wird noch dadurch vermehrt, daß man weiß, daß die akute sog. spontane Osteomyelitis gerade durch Staphylokokken hervorgerufen wird. Da bei meinen Fällen sich drei jugendliche Individuen von 2 Monaten, 8 Monaten und 3 Jahren befinden, so fällt der Einwand, den man gegen Altersunterschiede zwischen Tierexperimenten (es wurden nur junge Tiere verwendet) und meinen Fällen erheben könnte, fort. Gerade in diesen, jugendliche Individuen betreffenden Fällen, die bakteriologisch die Anwesenheit von *Staphylococcus aureus* ergeben hatten, gelang es nicht, irgendwelche geweblichen Veränderungen zu finden.

Lassen sich nun schon schwer die Verhältnisse beim Tier in Parallele zu denen beim Menschen setzen, so darf man (streng genommen) um so weniger diese oben aufgezählten, beim Tier gewonnenen Resultate zu einem Vergleich mit meinen Befunden heranziehen, als die Voraussetzungen, die diesen Ergebnissen zugrunde liegen, vollkommen verschiedene sind. So werden in den Tierexperimenten (ich habe dabei nur die beiden oben zitierten Knochenmarksarbeiten im Sinne) die Staphylokokken direkt an eine Stelle des Knochenmarkes gebracht, an der durch den Eingriff als solchen bereits eine Schädigung gesetzt war. In den Fällen, die meinen Untersuchungen zugrunde liegen, gelangen die Staphylokokken durch die Blutbahn in nicht geschädigtes Knochenmarkgewebe. Wollte man annähernd gleiche Verhältnisse haben, so müßte man bei Tieren z. B. von der Ohrvene aus eine Allgemeininfektion mit Staphylokokken hervorrufen. Bei der Bemessung der Menge müßte man dabei darauf bedacht sein, möglichst dieselbe Krankheitsdauer und dasselbe Krank-

heitsbild wie in den Vergleichsfällen beim Menschen zu erhalten. Daß dies möglich ist, darf man nach den zitierten Arbeiten von Haasler und Pfeiffer annehmen. Ich gedenke, dieser Frage in daraufhin gerichteten Tierversuchen noch nachzugehen. Erst dann würde sich herausstellen, ob in der Tat Unterschiede zwischen den tierexperimentell festgestellten Tatsachen und meinen beim Menschen erhobenen Befunden bestehen, wobei man aber stets zu bedenken hat, daß nach Otto Rosenbach eine „Infektionskrankheit“ nicht ohne weiteres mit einer „Injektionskrankheit“ verglichen werden kann.

Wir kennen die große Bedeutung, die bei der akuten Osteomyelitis das Trauma in der Anamnese spielt, aber wir erblicken in ihm nicht die Ursache, sondern nur das auslösende Moment und stellen uns vor, daß latent im Mark liegende Keime an der durch das Trauma geschädigten Stelle ihre Wirkungen erneut entfalten. Wir haben somit bei der menschlichen Osteomyelitis, ebenso wie bei der tierexperimentell erzeugten, 2 Momente, die zur Entstehung der Krankheit führen, nämlich 1. die traumatisch bedingte Gewebsschädigung, 2. die auf diesem vorbereiteten Boden zur Entwicklung kommende Wirkung vorher dort abgelagerter Krankheitskeime. Trotzdem kann man die experimentell erzeugte Osteomyelitis — streng genommen — nicht mit der menschlichen vergleichen, da im Tierexperiment an einer Stelle durch den Eingriff eine grobe Gewebsschädigung gesetzt wird, zu der dann noch die Wirkung der direkt an diesen Ort gebrachten Krankheitskeime hinzukommt. Noch weniger treffen die Voraussetzungen für einen Vergleich der in meinen Fällen von Staphylokokkeninfektionen erhobenen Befunde mit dem Tierexperiment zu, da hier die im Blute kreisenden Bakterien in nicht geschädigtes Markgewebe gelangen.

Könnte man auf diese Weise das Ausbleiben der Absceßbildung im Oberschenkelmark meiner Fälle erklären, so bleibt doch auf der anderen Seite der Unterschied gegenüber den Wirbelbefunden Fraenkels unaufgeklärt, und ebenso ungeklärt der auffällige Unterschied gegenüber der Wirkung der Staphylokokken in den anderen Organen wie Lunge, Herz, Nieren usw., in denen es zur Entstehung von Abscessen nicht erst der Einwirkung eines Traumas bedarf. Ich beschränke mich hier nur auf die Feststellung und Mitteilung der Tatsachen, um am Schlusse der Arbeit eine Erklärung hierfür zu versuchen.

Dem Einwand, daß die Staphylokokken abgestorben gewesen wären, und daß darauf das Ausbleiben der Reaktion zurückzuführen sei, begegne ich mit dem in jedem Falle gelungenen bakteriologischen Nachweis. Zur Frage der postmortalen Invasion und Vermehrung führe ich die Wirbelmarkuntersuchungen Fraenkels an, aus denen hervorgeht, daß die postmortale Vermehrung keine nennenswerte Rolle spielt. Die Sektionen meiner Fälle wurden 19 bis 30 Stunden p. m. ausgeführt,

und alle mit (Ausnahme von zweien) in den Monaten September bis März.

War es, wie die eben mitgeteilten Tatsachen ergeben, gelungen, die einzelnen, die Krankheit hervorrufenden Keime im Oberschenkelmark nachzuweisen, so erhob sich die Frage, ob auch bei Mischinfektionen die verschiedenen Erreger bakteriologisch und histologisch nachweisbar waren. Für das Wirbelmark war der Beweis hierfür von Fraenkel erbracht worden. Für das Oberschenkelmark ist es mir in 4, Mischinfektionen darstellenden Fällen, gelungen, die beiden meist schon klinisch im Blut nachgewiesenen Erreger aus dem Oberschenkelmark kulturell zu gewinnen. Der erste Fall betraf ein 17jähriges Mädchen mit einer im Anschluß an eine nekrotisierende Endometritis entstandenen Puerperalinfektion. Die Sektion ergab Herzmuskel-, Lungen- und Nierenabscesse sowie eine fibrinöse Pleuritis und Perikarditis. Im Leichenblut wurden hämolytische Streptokokken und Staphylococcus aureus nachgewiesen. Die aus dem oberen Teile des Oberschenkelmarks gegossenen Platten ergaben 934 Staphylokokken- und 114 Streptokokkenkolonien, die aus dem unteren, hauptsächlich Fettmark darstellenden Teile, 227 Staphylokokken- und nur 19 Streptokokkenkolonien. Entsprechend dem bedeutenden Überwiegen der Staphylokokken in der Kultur wurden in dem histologischen Präparat auch nur Staphylokokken nachgewiesen. Daß es Staphylokokken waren, schloß ich aus der Lagerung in Häufchenform. Nirgends waren auch nicht einmal kurze Ketten zu sehen. Um die Kokken herum waren keine Anzeichen von Nekrose erkennbar, wie das bei fast allen Staphylokokkeninfektionen des Oberschenkelmarkes bei meinen Untersuchungen der Fall war. Ein zweiter Fall betraf einen 7jährigen Jungen, der wegen Osteomyelitis der unteren Tibiametaphyse ins Krankenhaus aufgenommen, hier nach 8 Tagen an Scharlach erkrankte. Der Tod trat am Ende der 4. Woche des Scharlachs ein. Die Osteomyelitis war gleich am ersten Tage des Krankenhausaufenthaltes chirurgisch angegriffen worden. Bei der Sektion fand sich ein septischer Milztumor, Myokard- und Nierenabscesse, aus denen hämolytische Streptokokken und Staphylokokken gezüchtet wurden. Beide Erreger gelang es auch aus dem gleichmäßig dunkelroten Oberschenkelmark zu züchten, wobei die Platte 412 Streptokokken und nur 34 Staphylokokkenkolonien aufwies. Im histologischen Präparat fand sich ein größeres Blutextravasat, das in der Mitte zahlreiche Kokkenketten aufwies. Staphylokokken waren nicht zu finden. Aus der Gegenüberstellung dieser beiden Fälle ergibt sich, daß im histologischen Präparat nur die kulturell an Zahl überwiegende Bakterienart gefunden wurde. Die beiden anderen in diese Gruppe gehörigen Fälle erwähne ich nur cursorisch. Sie betrafen einen 25jährigen Mann mit großem Rückenkarbunkel, der zu Lungen-, Nieren- und Prostata-

abscessen geführt hatte, und eine 37jährige Frau mit Puerperalinfection und dem klassischen Bild einer Pyämie. Im ersten Falle wurden bakteriologisch hämolytische Streptokokken und Staphylococcus aureus gezüchtet. Im histologischen Präparat fanden sich Kokkenhaufen, die nirgends Kettenform zeigten und keine Gewebsveränderungen hervorgerufen hatten. Im letzten Falle wurden aërob Staphylokokken, anaërob Gasbazillen gezüchtet, die beide bereits intra vitam nachgewiesen waren. Ich fand beide Erreger im mikroskopischen Präparat wieder: die Staphylokokken in kleinen Häufchen zusammenliegend, die Gasbazillen als lange dicke Stäbchen in Blutgefäßen.

Anhangsweise führe ich an dieser Stelle einen Fall von Puerperalinfection mit drei verschiedenen Erregern an. Sie waren bereits durch vitale Blutuntersuchungen festgestellt worden und wurden im Oberschenkelmark gefunden. Es waren Staphylokokken, anaërobe Streptokokken und Gasbazillen. Die Staphylokokken vermißte ich im histologischen Schnitte, während die beiden anderen Bakterienarten gefunden wurden. Die anaëroben Streptokokken hatten keine Veränderungen hervorgerufen. Die durch Gasbazillen bedingten Schädigungen sollen in der folgenden Gruppe beschrieben werden.

Es stehen mir hierzu 3 Fälle von reiner Gasbrandinfection zur Verfügung. Sie betreffen eine 24jährige Frau, der wegen Gasbazilleninfection des Uterus (Physometra) das erkrankte Organ exstirpiert war. Die Sektion ergab Schaumorgane, und aus dem Herzblut sowie Oberschenkelmark wurden Fraenkelsche Gasbazillen gezüchtet. Im zweiten Falle handelt es sich um ein 19jähriges Mädchen, bei dem im Anschluß an eine durch Straßenbahnüberfahung entstandene Verletzung des rechten Unterschenkels Gasbrand aufgetreten war. Die Sektion ergab noch eine Pleuro-Pneumonie des rechten Mittellappens. Und schließlich ein 19jähriges Mädchen mit unvollständiger Cervixruptur nach kriminellm Abort, Pelveoperitonitis und zahlreichen Lungenabscessen. In allen 3 Fällen wurden im Oberschenkelmark kulturell, im Tierversuch bestätigte, Gasbazillen nachgewiesen. Auch im histologischen Schnitt wurden sie gefunden und lagen teils in Gefäßen, teils frei im Gewebe. Im ersten Fall mit Schaumorganen fanden sie sich in Häufchen zusammenliegend, in den anderen Fällen mehr isoliert.

Ihre Wirkungen auf das Oberschenkelmark äußern sich in zwei verschiedenen Formen. Einmal sieht man, die Größe der Fettareolen bedeutend überschreitende Höhlräume, an deren Rändern zahlreiche große Stäbchen liegen. Dieser Prozeß ist wohl als postmortal und analog der Bildung von Schaumorganen zu verstehen. Er kann zu der von Westenhöfer zuerst nachgewiesenen postmortalen Fettembolie der Lungen bei Fällen mit Gasbrandinfectionen führen, wobei aber zu bedenken ist, daß das Fett auch aus den übrigen Fettdepots des Körpers stammen kann, also vor allem aus der Leber. Ich habe in diesen 3 Fällen Doppelmesserschnitte der Lunge angefertigt und mich jedesmal von dem Vorhandensein von Fettemboli in der Lunge im frischen Präparat überzeugen können. Dabei erhebt sich auch für meine Fälle die in der

Literatur bei der Entstehung von Schaumorganen vielfach diskutierte Frage, ob die Invasion der Gasbacillen in die einzelnen Organe ein vitaler oder postmortaler Vorgang ist. Die Ansicht der Autoren hierüber ist geteilt. Während Fraenkel, Welsh, Stolz und Ernst für ein Eindringen der Gasbazillen in innere Organe bereits bei Lebzeiten vielleicht erst wenige Stunden vor dem Tode eintreten, hält Westenhöfer die Verbreitung des Gasbacillus im Körper für postmortal, und zwar, weil er ihnen niemals im arteriellen Stromgebiet, sondern immer nur im venösen begegnet ist. Schon Fraenkel (Lubarsch Ostertag VIII, Jahrgang 1902) widerlegte diese Ansicht mit dem Nachweis der Gasbazillen im Blute des lebenden Menschen. In meinen 3 Fällen wurden 2 mal die Krankheitskeime bereits intra vitam im Blute nachgewiesen. Die Tatsache, daß der Gasbacillus nur im venösen Blut gefunden würde, hat Westenhöfer der makroskopischen Betrachtung entnommen, da meines Wissens keine histologischen Untersuchungen des Oberschenkelmarkes gemacht wurden. In dem einen Fall, in dem klinisch die Gasbazillen im Blute nicht nachgewiesen waren, fand ich sie in mehreren arteriellen Gefäßen des Oberschenkelmarkes. Alle diese Tatsachen beweisen das intravitale Eindringen der Gasbazillen in die Blutbahn. Westenhöfer ist ferner der Ansicht, daß der Gasbacillus sich nur dann im Organismus festsetzen kann, wenn tote Teile vorhanden sind. Im gesunden Gewebe soll er sich nicht ansiedeln können. Meine histologischen Präparate sprechen in anderem Sinne. Ich habe nirgends totes, d. h. kernloses Gewebe an den Stellen der Ansiedelung des Gasbacillus gefunden, dagegen eine Veränderung, die ich als intra vitam entstanden deute. Ich komme damit auf die zweite Form der durch den Gasbacillus im Oberschenkelmark hervorgerufenen Veränderungen. In 2 Fällen zeigte sich an mehreren Stellen des Schnittes ein serös-hämorrhagischer Erguß. Dieser fand sich zwischen den spärlich liegenden Knochenmarkszellen (es handelte sich in beiden Fällen um Fettmark). In seinem Zentrum oder gegen die Peripherie hin waren Stäbchen nachweisbar, die zu der Annahme eines ätiologischen Zusammenhanges berechtigen. Ich bin geneigt, diesen Vorgang als einen vitalen aufzufassen, und stelle ihn den Veränderungen an die Seite, die der Gasbacillus im Unterhautgewebe macht. Außerdem findet man noch freiliegende rote Blutkörperchen, zwischen denen Stäbchen zu sehen sind. Diese freiliegenden roten Blutkörperchen können dadurch entstanden sein, daß es infolge der durch den Gasbacillus bedingten Gefäßwandschädigung zu einem Austritt von Blut gekommen ist, oder dadurch, daß bei der Auseinanderspaltung des Gewebes infolge Wirkung des Gasbacillus eine Zerreißen kleiner Gefäße stattgefunden hat. Bei Zugrundelegung der letzten Annahme müßte man größere Hohlräume in unmittelbarer Nähe finden. Dies ist nicht der Fall. Ich beziehe daher die Blutextra-

vasate auf die Wirkung der Gasbazillen auf die Gefäßwand und halte auch diesen Vorgang für intravital und nur graduell verschieden von dem erstgenannten intravitalen. Reinen Nekroseherden, die auf die Wirkung des Gasbacillus zurückzuführen wären, bin ich, wie schon oben kurz erwähnt wurde, nicht begegnet.

Aus diesen Untersuchungen ergeben sich Unterschiede in den Wirkungen der verschiedenen Bakterienarten auf das Knochenmarkgewebe des Oberschenkels. So sehen wir bei Pneumokokkeninfektionen zum Teil gar keine Gewebsschädigungen, zum Teil Blutextravasate und in zwei Fällen Veränderungen, die denen des ersten Stadiums der Pneumonie entsprechen. Bei den durch hämolytische Streptokokken hervorgerufenen Veränderungen stehen Nekrosen im Vordergrund, wobei ein auffälliger Unterschied gegenüber den durch den *Streptococcus mucosus* und durch anaërobe Streptokokken bedingten Infektionen, die beide in den von mir untersuchten Fällen jede Gewebsveränderungen vermissen lassen, besteht; allerdings bin ich mir hierbei bewußt, daß dieser Punkt erst noch an einem größeren Untersuchungsmaterial bestätigt werden muß. Bei den Staphylokokken finden wir, von einem Blutextravasate in einem Falle abgesehen, keine Veränderungen, obwohl wir auf Grund vitaler Blutuntersuchungen ein Eindringen *intra vitam* anzunehmen berechtigt sind. Die Gasbazillen rufen Veränderungen hervor, die den durch dieselben Keime im Unterhautgewebe bewirkten entsprechen.

Hat man einerseits in je 2 Fällen von Pneumokokken- und Gasbazilleninfektionen in den Oberschenkelmarkveränderungen Analogien zu den Veränderungen in inneren Organen oder an anderen Stellen der Ansiedelung der Krankheitskeime gesehen, so bestehen auf der anderen Seite große Unterschiede zwischen den Wirkungen von hämolytischen Streptokokken und Staphylokokken im Oberschenkelmark und in den übrigen inneren Organen. Während im Herzmuskel, in den Lungen, Nieren usw. durch hämolytische Streptokokken Abscesse erzeugt werden, finden wir im Oberschenkelmark nur reine Nekrosen, d. h. Gewebsschädigungen ohne jede Reaktion der Nachbarschaft. Daß immer nur Streptokokken als Erreger der Abscesse in inneren Organen in Betracht kamen und nicht eine Misch- oder Sekundärinfektion vorlag, ist durch die Kultur in jedem Falle kontrolliert worden. Waren die Wirkungen der Pneumokokken, Streptokokken und Staphylokokken auf das Oberschenkelmark verschieden, so stimmen sie in dem Fehlen von Abscessen im Oberschenkelmark bei Anwesenheit solcher in anderen Organen überein. Hiernach wäre man genötigt, infektiösen Prozessen des Oberschenkelmarkes — jedenfalls für Streptokokken und Staphylokokken — eine Sonderstellung gegenüber denen anderer Organe zuzuerkennen. Die Sonderstellung ist vielleicht darin begründet, daß durch das Eindringen von Krankheitskeimen Bedingungen im

Knochenmark hervorgerufen werden, die die Weiterentwicklung der Bakterien verhindern, so daß ausgedehntere Zerstörungen verhütet werden. Man könnte dabei an die Bildung von Schutzstoffen denken, wie sie zum Beispiel von Wassermann (Berl. klin. Wochenschr. 1898, Nr. 10) für den Typhus im Knochenmark nachgewiesen sind. Ich be-gebe mich aber hiermit schon auf den Boden der Hypothese. Außer dieser Sonderstellung des Knochenmarks gegenüber anderen Organen muß man noch eine spezifische, verschiedene Wirkung der einzelnen Krankheitserreger annehmen, die einmal (Typhusbacillen) entzündliche Nekrosen, das andere Mal (Streptokokken) reine Nekrosen und das dritte Mal (Staphylokokken) keine Veränderungen hervorrufen. Ich möchte in diesem Zusammenhange noch kurz auf einen in meiner Arbeit über Knochenmarkveränderungen bei Typhus publizierten Fall eines 19jährigen Mannes eingehen. Hier waren im Verlauf der typhösen Erkrankung zahlreiche subcutane Abscesse von recht beträchtlicher Größe aufgetreten. Aus diesen wurden zu wiederholten Malen Typhusbazillen in Reinkultur gezüchtet. Im Oberschenkelmark fanden sich Nekroseherde, die aber außer Fibrinabscheidung keine sonstige entzündliche Komponente, z. B. in Form entzündlicher Infiltrate aufwiesen. Dieser Fall scheint mir besonders geeignet, die Sonderstellung des Knochenmarkes zu illustrieren, denn auch hier wieder finden wir im Unterhautgewebe durch den Typhusbacillus hervorgerufene Abscesse und im Oberschenkelmark Nekroseherde, die als Zeichen ihrer entzündlichen Genese nur Fibrinbildung zeigen. Die Erklärung für diese durch verschiedene Bakterien hervorgerufenen verschiedenartigen Gewebsveränderungen im Oberschenkelmark harrt noch der Lösung.

Zur Frage nach dem weiteren Schicksal der besonders bei Infektion mit hämolytischen Streptokokken auftretenden Nekroseherde sowie der übrigen bei Pneumokokken und Gasbrandinfektionen vorkommenden Veränderungen kann ich auf Grund meiner Untersuchungen nichts beitragen, da meine Befunde an akuten und subakuten Fällen erhoben wurden. Jetzt, nachdem man weiß, daß sich diese Veränderungen im Oberschenkelmark finden, müßten Untersuchungen an Leuten angestellt werden, die eine der in Betracht kommenden Infektionen vor einiger Zeit durchgemacht haben und einer anderen Erkrankung erlegen sind. Dann könnte der Nachweis erbracht werden, ob die weiteren Veränderungen der bei diesen Infektionen auftretenden Gewebsschädigungen mit den von mir in einem Falle von Typhus aus der 10. Krankheitswoche gefundenen übereinstimmen.

Der Häufigkeit der pathologisch anatomisch nachgewiesenen Oberschenkelmarkveränderungen besonders bei Allgemeininfektionen mit hämolytischen Streptokokken steht die relative Seltenheit der klinischen Erscheinungen gegenüber. Daß die in dem Bereich der Erörterungen

gezogenen Gewebsveränderungen klinisch Erscheinungen machen, ist für die Wirbel von Quincke nachgewiesen worden. Er stellte den Krankheitsbegriff der Spondylitis infectiosa auf. Auffallend ist hierbei, daß die klinischen Erscheinungen erst auftreten, nachdem die Grundkrankheit längst abgelaufen ist. Hierauf ist das Fehlen jeglicher klinischer Symptome in meinen akuten und subakuten Fällen zurückzuführen. Die Häufigkeit des Auftretens klinischer Erscheinungen von seiten dieser bakteriell bedingten Gewebsschädigungen des Oberschenkelmarkes bei überlebenden Fällen festzustellen, wäre eine dankbare Aufgabe für den Kliniker.
