

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Köln. — Direktor: Prof. Dr.
Reiner Müller.)

Die Phlyktäne und andere Erscheinungen der Skrofulose als tuberkulotoxische Erkrankungen.

Von

H. Guillery,

Augenarzt in Köln-Lindenthal.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Mai 1929.)

In einem kürzlich gehaltenen Vortrage¹ habe ich über die Entstehung der Phlyktäne eine kurze Mitteilung gemacht, die mir wegen der Beziehungen der Phlyktäne zur Skrofulose eine weitere Ausführung zu verdienen scheint. Diese Beziehungen an sich sind längst bekannt. Ein so erfahrener Ophthalmologe wie *Arlt* hat schon die Conjunctivitis phlyctaenulosa als Conjunctivitis scrofulosa bezeichnet und neuere Statistiken geben an, daß bei 90—100% der mit Phlyktänen behafteten Kinder Anzeichen von Skrofulose und Tuberkulinreaktionen gefunden wurden. Von den Kinderärzten wird diese Auffassung bestätigt. In dem verbreiteten Handbuche von *Pfaundler-Schloßmann* sagt *Hamburger* (Bd. 2), die Phlyktäne entspräche den Hauttuberkuliden. Man könnte sie Konjunktivaltuberkulide nennen. Fast alle Phlyktänen seien tuberkulösen Ursprungs, aber beweisen ließe sich das vorderhand nicht. Aber die Tatsache, daß alle Kinder mit Phlyktänen, auch die 1 und 2-jährigen auf Tuberkulin reagierten (er fand nur eine Ausnahme) gebe die Berechtigung dieser Behauptung. Von seinen eigenen 4 Kindern erkrankten drei in 2 Tagen an Phlyktänen. Vor 8 Wochen war noch festgestellt, daß sie tuberkulinnegativ waren. Jetzt reagierten alle vier. Ansteckung durch ein Dienstmädchen. Auch über die Zeit des Auftretens der Phlyktänen nach der Ansteckung ließen sich in einzelnen Fällen Beobachtungen machen. Die Zwischenzeit war 6—8 Wochen.

Diese Tatsachen können kaum abgeschwächt werden durch die auch vertretene Ansicht (*Peters*), daß der Tuberkulose hier keine so große Bedeutung zukomme, vielmehr andere Ursachen, z. B. die Acne rosacea dabei eine nicht genügende beachtete Rolle spielen. Die bei

¹ Wiss. med. Ges. an der Univers. Köln 7. VI. 1929. (Münch. med. Wsch. 1929, Nr 31, Sitzgsber.)

der Rosacea im Hornhautlimbus zuweilen aufschießenden Knötchen wollen andere wegen ihres von dem Verlaufe der Phlyktänen abweichenden Verhaltens überhaupt nicht als solche anerkennen (*Axenfeld*)¹. Unbestritten ist aber, daß es auch andere Ursachen für die Phlyktäne gibt, die mit der Tuberkulose nichts zu tun haben. So hat man sie gesehen bei verschiedenen Infektionen der Bindehaut, z. B. durch Diplobacillen, oder den Bac. Koch-Weeks, oder Pneumokokken. Allerdings wird auch behauptet, daß es sich dabei nicht immer um Phlyktänen, sondern mitunter um Bläschen handelte. Ferner treten sie auf bei Katarrhen der Bindehaut, die durch irgenwelche chemischen Reize hervorgerufen wurden, z. B. durch zersetzte Sekrete². Oder man brachte sie in Beziehung zu akuten Exanthenen, ja sogar zu Kopfläusen. Kinder, die mit solchen behaftet waren, sollten besonders leicht an Phlyktänen erkranken. Diese Beobachtungen brauchen nicht bezweifelt zu werden, so wenig Zusammenhang sie zu haben scheinen. Wir werden sogar sehen, daß alle diese bisher unverständlichen Einwirkungen beim näheren Studium mit Phlyktänen behafteter Tier- und Menschaugen sich zwanglos erklären. Hierher gehören auch die bei der sog. Ophthalmoreaktion beobachteten Phlyktänen. Diese von *Wolff-Eisner* und *Calmette* angegebene, praktisch nicht mehr geübte Reaktion beruht darauf, daß die Eintäufelung einer 1% -Tuberkulinlösung an der Bindehaut des Tuberkulösen einen Reizzustand hervorruft. Auch hierbei hat man häufig Phlyktänen aufschießen sehen. Voraussetzung für das Entstehen der Phlyktänen bei allen diesen verschiedenen Reizwirkungen ist aber, daß es sich um skrofulöse bzw. tuberkulöse Personen handelt.

Es kann nicht wundernehmen, daß man auch Bakterien in den Knötchen gefunden haben wollte, die als Urheber derselben anzusehen seien. Eine ablehnende, aber sehr berechtigte Kritik dieser Angaben findet sich bei *Axenfeld*, die Bakteriologie in der Augenheilkunde 1907.

Abzulehnen sind ebenfalls die Bemühungen, durch Einbringen von Bakterien in Bindehauttaschen Phlyktänen zu erzeugen (*Bach*, *Burchard*), die hierdurch erzielten kleinen Abscesse sind keine Phlyktänen.

Von der Erwägung ausgehend, daß vielleicht kleine oberflächliche Verletzungen der Bindehaut den auf dieser vorhandenen Keimen die Erzeugung von Phlyktänen ermöglichten, versuchte man, sie durch Ritzung der Bindehaut mit der Nadel und Einstreichen von Staphylokokken in den Sack zu erzielen. Diese Versuche (*Leber*, *Bach*) hatten kein Ergebnis.

Die weitere Verfolgung der bakteriologischen Irrgänge, auf denen man in Eitererregern verschiedener Art die Urheber der Phlyktäne suchte, verdient keine Beachtung. Überhaupt ist eine nähere Erörterung der

¹ Bestätigt von *v. Szily*, Klin. Mbl. Augenheilk. 82, 577 (1929).

² *Axenfeld*, Ophth. Ges. Heidelberg 1898.

zahlreichen Veröffentlichungen auf diesem Gebiete an dieser Stelle nicht möglich. Es sei verwiesen auf die Bearbeitung der Krankheiten der Bindehaut von *Saemisch* im Handbuch der Augenheilkunde von *Graefe-Saemisch*, sowie auf die bereits angeführten Arbeiten von *Axenfeld*.

Das genaue Studium der Histologie der Phlyktäne mußte auf einen anderen Weg lenken. Sie ist nämlich nicht, wie ihr Name besagt, ein Bläschen (*φλύκταινα*), sondern ein solides Knötchen von mehr oder weniger ausgesprochen tuberkuloidem Bau. Ihre Lieblingsstelle ist das Randschlingennetz der Hornhaut, in dem sie sich als perivaskulitischer Herd entwickelt. Die Zellen sind meist Lymphocyten, andere fanden mehr Leukocyten, dazwischen mehr oder weniger zahlreiche epitheloide, ausnahmsweise wurden auch Riesenzellen gefunden. Nach Tuberkelbacillen ist viel gesucht worden, aber stets ohne Erfolg. Ebensowenig hatten die mehrfach vorgenommenen Überpflanzungen von Phlyktänen in die vordere Kammer von Kaninchen ein Ergebnis. Nur bei einer Versuchsreihe von 20 solchen Impfungen entwickelte sich einmal ein uncharakteristisches Knötchen in der Iris, das schon nach wenigen Tagen verschwunden war. Niemals entstand die typische Impftuberkulose des Auges, wie sie sich nach Übertragung von tuberkulösem Material in die vordere Kammer des Kaninchens zu entwickeln pflegt. Trotzdem nahm man an, daß die Bacillen vorhanden seien, aber durch eine besondere, starke Allergie des Gewebes vernichtet würden, ähnlich wie es in der Dermatologie für gewisse Hauttuberkulide angenommen wird, um die Unauffindbarkeit der Bazillen zu erklären. Daß diese Annahme entbehrlich ist, habe ich an anderer Stelle dargetan¹. Der große Gefäßreichtum der Phlyktäne spricht schon gegen die Annahme eines tuberkulösen Knötchens.

Durch intravenöse Einspritzung von Tuberkelbacillen kann man bei Kaninchen intraokulare Tuberkulose erzeugen². Bei einem solchen Versuche trat am Hornhautrande ein Knötchen auf, das sich aber als Tuberkel von typisch tuberkulösem Bau erwies. Auch war zentrale Verkäsung vorhanden, die nicht zum Bilde der Phlyktäne gehört. Der Autor selbst hat sie als solche auch nicht angesehen. Mit toten Tuberkelbacillen wurden ähnliche Gebilde erzielt³; teils durch unmittelbare Einimpfung in den Hornhautrand oder die Hornhautmitte, teils durch intraarterielle Einverleibung. Bei dem ersteren Verfahren entstand nur einmal unter 43 Versuchen ein Hornhautinfiltrat, das zu einem tiefen Geschwür führte. Durch die intraarterielle Einspritzung gelang es mit einiger Wahrscheinlichkeit, ein Krankheitsbild zu erzeugen, das in mehrfacher Hinsicht völlige Übereinstimmung mit der phlyktänulösen

¹ Virchows Arch. 270, 234ff.

² Stock, Graefes Arch. 66, 1 (1907).

³ Bruns, Ebenda 58, 439 (1904).

Bindehautentzündung des Menschen zeigte, in anderen Punkten aber, wie der Autor selbst hervorhebt, nicht, insbesondere auch nicht hinsichtlich des anatomischen Baues.

So ist es bisher weder mit toten noch mit lebenden Tuberkelbacillen gelungen, Gebilde zu erzeugen, die man als einwandfrei übereinstimmend mit den menschlichen Phlyktänen ansehen könnte. Ein näheres Eingehen auf alle diese Versuche erscheint daher nicht erforderlich.

Ein positives Ergebnis wurde erst erzielt, als man die bei der Ophthalmoreaktion (s. o.) vorliegenden Verhältnisse nachahmte und Tieren, die mit Tuberkelbacillen (Typus bovinus) krank gemacht waren, Tuberkulinlösung in den Bindehautsack einträufelte¹. Die histologische Untersuchung der dadurch tatsächlich entstandenen Phlyktänen ergab dasselbe Bild wie bei Skrofulösen. Der daraus gezogene Schluß, daß die Phlyktäne ein „Toxituberkulid“ sei, ist nicht ohne weiteres einleuchtend. Man hätte sonst diesen Schluß schon aus den bei der Ophthalmoreaktion häufig beobachteten Phlyktänen ziehen dürfen. Es ist immer noch der Einwand möglich, daß die Bacillen des tuberkulösen Tieres sich in irgend einer Form beteiligen und aus unaufgeklärten Gründen, entsprechend der beim Menschen gemachten Annahme, nicht aufzufinden seien.

Diese Versuche wurden von *Rubert*² bestätigt und dahin erweitert, daß man auch bei *gesunden* Tieren, die mit Tuberkulineinspritzungen vorbehandelt waren, durch Tuberkulineinträufelungen ins Auge Phlyktänen hervorrufen kann. Die Tuberkulinisierung wirkte ebenso als Vorbedingung wie die Tuberkulose. Hier kam also der Einwand, daß Bacillen dabei mitspielen könnten, nicht in Frage. Die Hoffnung, auf diesem experimentellen Wege dem Rätsel der Phlyktäne beizubekommen, wurde aber wieder gestört durch die Beobachtung, daß man an so vorbehandelten Tieren und zwar an tuberkulösen, wie tuberkulinisierten (*Rosenhauch*) auch durch *Einträufeln von Staphylokokkengift* Phlyktänen erzeugen kann. Auch diese zeigten histologisch denselben Bau wie beim Menschen. Die von *Rosenhauch*³ gleichzeitig angewendete Reizung der Bindehaut durch Nadel oder Massage ist nach *Rubert*, der die Wirkung des Staphylokokkengiftes beim tuberkulösen Tiere bestätigte, nicht erforderlich. Jedenfalls bestand hier wieder die rätselhafte Beteiligung eines anderen Giftes, die sich mit der Annahme einer tuberkulotoxischen Entstehung des Leidens, zu der auch *Rubert*, wie sein Lehrer *Axenfeld* und andere Ophthalmologen und Pädiater neigen, schwer vereinbaren ließ.

¹ *Weekers*, Arch. d'Ophtalm. Mai 1909.

² Klin. Mbl. Augenheilk. 2, 273 (1912). — Spätere Bestätigungen in russischen, japanischen und italienischen Arbeiten.

³ Graefes Arch. 76, 370 (1910).

Bei allen diesen Versuchen war zur Erzeugung der Phlyktäne immer ein Eingriff am Auge, wenn auch nur in Form einer Einträufelung, also die Einführung eines Giftes unmittelbar ins Auge erforderlich. Wie schon bemerkt, entsprechen diese Versuche bei Tuberkulinanwendung der Ophthalmoreaktion. Die Erzeugung von Phlyktänen bei Tieren ohne einen solchen Eingriff, also entsprechend der Entstehung beim Menschen war bis dahin nicht gelungen. Durch Einführung von Tuberkulin in den Körper kann man bei gesunden Tieren keine Phlyktänen erzeugen. Ich gelangte aber zum Ziele dadurch, daß ich gleichzeitig am Hornhautrande eine Kreislaufstörung hervorrief. Aus zahlreichen früheren Versuchen¹ war mir bekannt, daß gewisse Bakterienfermente Kaninchen intravenös beigebracht, eine intraokuläre, besonders geartete Entzündung hervorrufen, die sich mit einer starken perikorneale Injektion bezeichneten Zustande ankündigt. Es handelt sich um eine breite und lebhaft Rötung, besonders am oberen Hornhautrande des Kaninchens, die etwa 1 Stunde nach der intravenösen Einspritzung sich entwickelt und tagelang anhält. Auf Grund dieser Kenntnis habe ich Kaninchen solche Fermentlösungen gleichzeitig mit Tuberkulin intravenös eingespritzt. Das im Blute kreisende Tuberkulin fand also das Randschlingennetz der Hornhaut, in dem sich die Phlyktäne mit Vorliebe entwickelt, in einem Zustande besonderer Blutfülle, wodurch also auch eine besonders reichliche Giftzufuhr ermöglicht wurde. Ob hier noch weitere Gesichtspunkte in Frage kommen, lasse ich dahingestellt. Jedenfalls gelang es mir auf diese Weise, typische Randphlyktänen zu entwickeln, die sich klinisch und anatomisch als solche erwiesen. Wir werden sehen, daß die Vorbedingung einer Kreislaufstörung von Bedeutung ist für das Verständnis des Vorganges. Am Auge selbst wurde bei meinen Versuchen keinerlei Eingriff vorgenommen.

Auf diese Art erzeugte Phlyktänen habe ich am 27. II. 1920 im Verein der Ärzte des Regierungsbezirks Köln in mikroskopischen Schnitten vorgelegt und in der Münch. med. Wschr. 1921, 7 eine kurze Mitteilung darüber gemacht.

Die bisher durch den Tierversuch erzielten Ergebnisse seien durch einige Abbildungen erläutert.

Die etwas schematisierten Abb. 1 und 2 sind der erwähnten Arbeit von *Rubert* als Ergebnisse seiner Tierversuche entnommen.

Axenfeld gibt sie in seinem Lehrbuche der Augenheilkunde wieder als Beispiele auch für den Bau der menschlichen Phlyktäne.

Rubert berichtet zu der Abb. 1 (Kaninchen), daß der Herd sich aus einer Menge kleiner Zellen zusammensetzte. Diese hatten einen mit Hämatoxylin sich stark färbenden, fast gleichmäßig rundlichen Kern, der umgeben war von

¹ Arch. Augenheilk. 68, 72, 74, 76, 78.

einem geringen Protoplasmahofe. In der Mitte des Knötchens lagen die Zellen dicht aneinander gedrängt, nach außen lockerer. Außer diesen einkernigen Rundzellen fanden sich keine andern Zellenarten als hin und wieder vereinzelt mehrkernige Leukocyten. Solche waren auch vereinzelt in dem sonst gut erhaltenen Epithel. Die nach der Abbildung reichlich vorhandenen Gefäße werden als unverändert bezeichnet. Nur an einem unterhalb des Knötchens die Sclera durchbrechenden Gefäße bemerkte man Anzeichen einer leichten perivasculären Lymphangitis (*Axenfeld*).

Bei Abb. 2 (Meerschweinchen) war der Bau etwas abweichend. An Schnitten aus der Mitte des Knötchens bemerkte man ein helleres Zentrum, umgeben von einer tiefblauen Zone. Diese setzte sich zusammen aus dicht aneinander gedrängten einkernigen Rundzellen, während die helle Mitte vornehmlich aus einer Anhäufung großer, mit einem blassen Kern versehener Zellen (Epitheloidzellen) gebildet war. Überall in allen Zonen begegnete man recht häufig vereinzelt Leukocyten. Die Gefäße ließen sich bis in die Mitte verfolgen, waren blutreich ohne sonstige Veränderungen.

Die Abb. 3 und 4 sind photographische Wiedergaben von Phlyktänen, die ich in der von mir angegebenen Weise habe entstehen lassen.

Auch klinisch entsprachen sie durchaus dem Bilde der menschlichen Phlyktäne. Es muß hinzugefügt werden, daß die Tiere bei der Sektion frei waren von Tuberkulose. Auch fanden sich in den Phlyktänen selbst keine Bacillen, ebensowenig wie Nekrosen. Riesenzellen habe ich ebenfalls nicht gefunden, aber zahlreiche epitheloide Zellen. Letzteres ergibt sich aus Abb. 5, die eine Stelle mit stärkerer Vergrößerung zeigt.

In Abb. 4 sind die helleren Stellen solche mit besonders reichlichen epitheloiden Zellen, während die dunkleren den sich stärker färbenden Lymphocyten entsprechen.

Diese Versuche gelingen mit dem Tuberkulin TA, ebenso wie mit TR. Durch mehrfache Einspritzungen kann man die Phlyktänen wiederholt erzeugen.

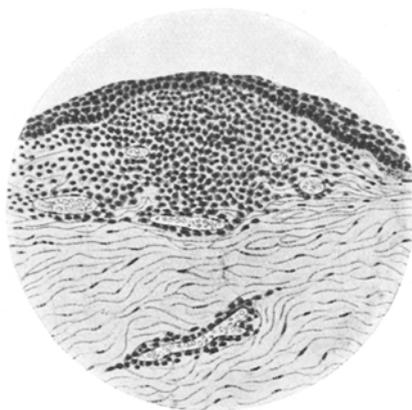


Abb. 1. Phlyktäne nach *Axenfeld-Rubert*. Lymphocytärer Bau. Tuberkulinisiertes Kaninchen.

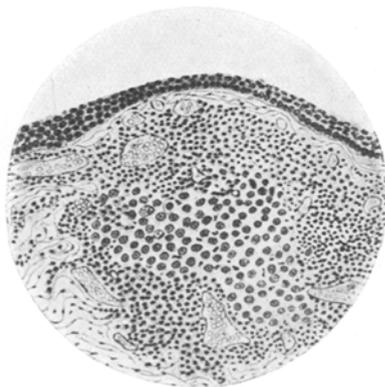


Abb. 2. Phlyktäne nach *Axenfeld-Rubert*. Lymphocyten mit zentraler Ansammlung von epitheloiden Zellen. Tuberkulöses Meerschweinchen.

Über die Bewertung des Tuberkulins hinsichtlich der Giftwirkung des Tuberkelbacillus habe ich mich bereits an einer früheren Stelle geäußert¹. Viel stärkere Wirkungen erzielt man durch Verwendung des im Tierkörper selbst erzeugten Giftes, indem man die Bacillen in Hüllen einschließt, z. B. Schilfsäckchen, die ein Eindringen der Körperflüssigkeiten ermöglichen und die von den Bacillen ausgehenden Gifte durchlassen. Seitdem ich mich dieser Versuchsanordnung bediene, habe ich,

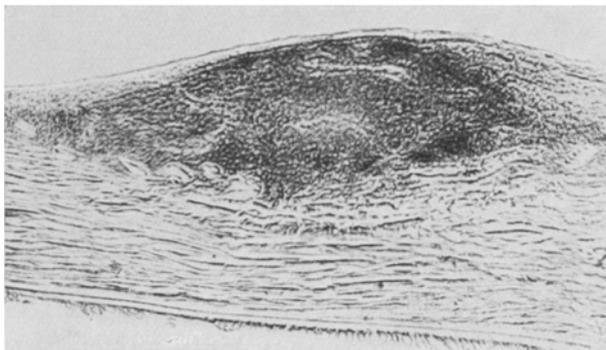


Abb. 3. Phlyktäne *nur* durch intravenöse Giftwirkung beim Kaninchen. 50fach.

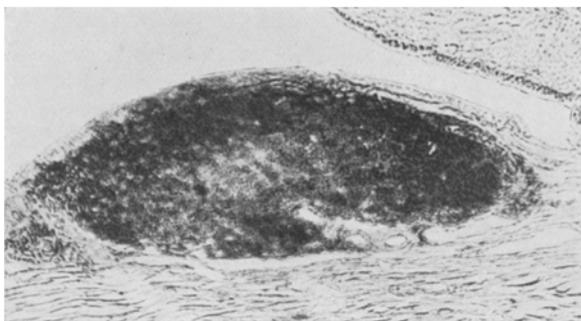


Abb. 4. Phlyktäne, wie Abb. 3 gewonnen. Die helle Mitte wird vorwiegend von epitheloiden Zellen eingenommen. 65fach.

entgegen meiner früher (Münch. med. Wschr. 1921, 7) geäußerten Vermutung, auch am normalen Gewebe Veränderungen durch das Gift der Tuberkulose, ohne Anwesenheit des Bacillus auftreten sehen. Bei Versuchen dieser Art, die ich seit Jahren in großer Zahl zu anderen Zwecken gemacht habe, konnte ich Phlyktänen wiederholt beobachten. Es bedarf dazu nicht des Einbringens des Schilfsäckchens in das Auge selbst. Sie treten auch an dem anderen unberührten Auge auf, ebenso wenn

¹ Z. Tbk. 38, 2 (1923).

man das Schilfsäckchen hinter das Auge in die Augenhöhle bringt und schließlich auch bei Einpflanzung in eine ganz entlegene Körperstelle, z. B. die Bauchhöhle. Die Tiere wurden selbstverständlich genau seziert und die Abwesenheit von Tuberkulose festgestellt.

Ganz besonders schöne Phlyktänen erzielte ich bei einem Kaninchen am rechten Auge, nachdem in das linke ein etwa linsengroßes Schilfsäckchen mit *Typus bovinus* eingebracht war. Am rechten Auge, wo die Phlyktäne etwa 7 Wochen später am oberen Hornhautrande entstand, war kein Eingriff vorgenommen. Sie entwickelte sich langsam weiter, ging auch zeitweise etwas zurück, dann kamen wieder Nachschübe, so daß bei der Tötung des Tieres, etwa 6 Wochen nach ihrem ersten Auftreten, der Befund immer noch vorhanden war. Das histologische Bild gebe ich in Abb. 6 und 7 wieder, die Schnitte aus verschiedenen Stellen darstellen.

An dem letzteren ist die Beziehung zu den Gefäßen besonders deutlich, indem durch Entwicklung der Herde an den größeren Gefäßen ein lappiger Bau des ganzen Gebildes entsteht. Der Schnitt liegt näher am Rande, wo die Lymphocytenansammlung keine so dichte ist, wie in den mittleren Teilen. An den inneren Augenhäuten dieses Tieres war keine Veränderung zu finden¹.

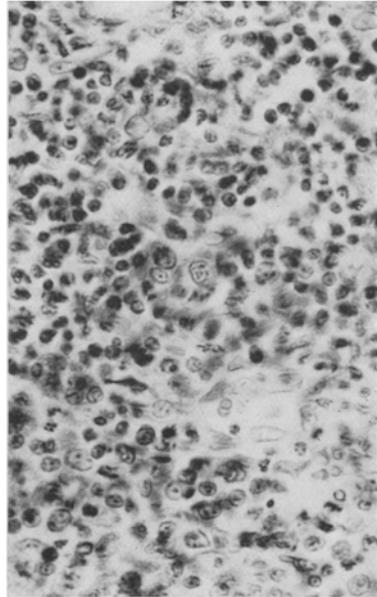


Abb. 5. Stelle mit epitheloiden Zellen aus Abb. 4. 600fach.

Bei dieser Versuchsanordnung traten also die Phlyktänen auf lediglich durch die Wirkung des Tuberkulosegiftes ohne die Mitwirkung eines anderen, wie sie bei den Tuberkulineinspritzungen am gesunden Tiere notwendig war. Über die Rolle dieses zweiten Giftes habe ich mich schon früher² dahin geäußert, daß ich die Gefäßerweiterung als das Wesentliche ansehe. Die hierdurch entstandene vermehrte Zufuhr oder auch verminderte Abfuhr des Giftes in dem so verwickelten Randschlingennetze der Hornhaut³ macht die stärkere Wirkung an dieser Stelle

¹ Der Versuchsbericht ist summarisch angegeben Arch. Augenheilk. **97**, 134 (1926).

² Münch. med. Wschr., l. c.

³ Siehe die Abbildung bei *Leber*, Graefes-Saemischs Handbuch der Augenheilkunde. 2. Aufl. **2**, Abt. 2, 74 (1903.)

verständlich. Während ohne diese Hilfeleistung das im Blute kreisende Tuberkulin keine solche perivaskulitischen Herde erzeugen kann, ist die viel stärkere Wirkung des vom Schilfsäckchen abgegebenen Giftes dazu offenbar doch imstande. Es ist also dadurch bewiesen, daß bei geeigneter Versuchsanordnung Phlyktänen tuberkulotoxisch entstehen können, ohne irgend eine sonstige Reizwirkung am Auge. Hiermit ist die von verschiedenen Seiten ausgesprochene Ansicht widerlegt,

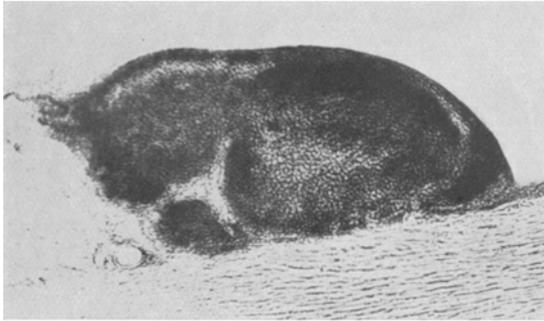


Abb. 6. Phlyktäne am rechten Auge nach Einbringung eines Schilfsäckchens mit *Typus bovinus* in das linke. 40fach.



Abb. 7. Anderer Schnitt aus derselben Phlyktäne. 40fach.

daß zum Zustandekommen von Phlyktänen eine gemeinschaftliche Wirkung äußerer und innerer Reize erforderlich sei.

Es bleibt aber damit die Rolle noch ungeklärt, die äußere Reize beim Zustandekommen von Phlyktänen nach zahlreichen einwandfreien Beobachtungen tatsächlich spielen können. Näheres darüber ist bereits gesagt. Diese bisher ungelöste Frage findet eine Antwort bei genauer histologischer Untersuchung mit experimentellen Phlyktänen behafteter Tieraugen. Es fällt nämlich beim Aufarbeiten des ganzen Augapfels

in mikroskopischen Schnitten stets auf, daß histologisch viel mehr Phlyktänen vorhanden sind, als man nach dem klinischen Befunde hätte erwarten sollen. Zuweilen findet man am ganzen Hornhautrande solche Zellenansammlungen dicht unter dem Epithel oder dasselbe leicht vordrängend, aber noch nicht in dem Maße, daß sie klinisch als Phlyktänen hätten in die Erscheinung treten können. Man hat aber den Eindruck, daß zur Erreichung dieses Zustandes nur noch eine kleine Steigerung der vorhandenen Veränderungen erforderlich gewesen wäre. Etwas Ähnliches kann man gelegentlich auch klinisch beim Menschen feststellen. An Stelle der Phlyktäne sieht man nämlich zuweilen nur das Gefäßbüschel, das sich regelmäßig in der Bindehaut mit der Spitze nach der Phlyktäne hinlaufend entwickelt. Am Hornhautrande ist aber noch nichts zu sehen, als eine kleine Aufwulstung der Stelle, nach der das Büschel hinstrebt. Dies wäre also vermutlich ein Übergangsstadium von der nur histologisch vorhandenen bis zur klinisch erkennbaren Phlyktäne, das aber so kurz sein kann, daß es bei der üblichen schnellen Entwicklung der Phlyktäne übersehen wird. Es ist aber nicht gesagt, daß es immer zur Phlyktäne kommt, sondern der Zustand kann sich wieder zurückbilden. Die Herbeiführung der Steigerung bis zur voll entwickelten Phlyktäne übernimmt nun häufig der äußere Reiz, dessen Beteiligung mir hiermit vollständig erklärt scheint. Wirkt er auf ein Auge, an dessen Hornhautrande solche Herde in der Anlage bereits vorhanden sind, so werden die fast entwickelten als Phlyktänen aufschießen. Es ist gleichgültig, ob Tuberkulineinträufelung der auslösende Reiz ist (Ophthalmoreaktion), oder Staphylokokkengift, oder Pneumokokken, Koch-Weeksche Bacillen, Diplobacillen, zersetzte Sekrete, oder was sonst. Auch Hautausschläge und selbst Kopfläuse können so wirken, denn durch den kratzenden Finger können von Hautausschlägen und von einem unsauberen Kopfe unübersehbare bakterielle und nichtbakterielle Reize durch nachträgliches Wischen am Auge auf dieses übertragen werden. Diese neue Reizwirkung führt zu einer Steigerung der bereits vorhandenen histologischen Veränderungen, die nunmehr klinisch als Phlyktänen hervortreten.

Denselben Erfolg können auch innerlich wirkende Reize haben. Man hat wiederholt beobachtet, daß durch die kutane Tuberkulinreaktion phlyktänuläre Erkrankungen gesteigert werden, ebenso wie Krankheiten der Haut. Auf die Beziehungen zwischen den Vorgängen an diesen beiden Stellen werden wir unten zurückkommen. Ebenso können vorher nicht vorhandene Phlyktänen bei der kutanen Reaktion plötzlich auftreten.

Diese Beobachtungen würden in den Befunden unserer Tieraugen ihre volle Erklärung finden. Es scheint hiernach geboten, das menschliche Material in dieser Richtung mehr zu durchforschen als es bisher ge-

schehen ist. Hierbei ist vielfach nur dem Lebenden ausgeschnittenes Gewebe, also nur die Phlyktäne selbst, benutzt worden. Zur Bearbeitung ganzer Augen mit Phlyktänen bietet sich seltener Gelegenheit, und auch bei den bisher vorliegenden Fällen scheint eine Aufarbeitung des ganzen Auges nicht stattgefunden zu haben. So ist es bisher unerkannt geblieben, in welchem Maße sich das Randschlingennetz außerhalb der sichtbaren Phlyktäne beteiligt.

Die Untersuchung der Tieraugen ergibt aber noch mehr. Nicht nur am Hornhautrande, sondern überall findet man in der Augapfelbindehaut (die Lidbindehaut habe ich nicht untersucht) zahlreiche stark erweiterte und gefüllte Gefäße mit perivaskulitischen Zellansammlungen, teils in Strecken, teils herdförmig, je nachdem die Gefäße längs oder quer getroffen sind. Zum Teil liegen sie sehr nahe der Oberfläche.

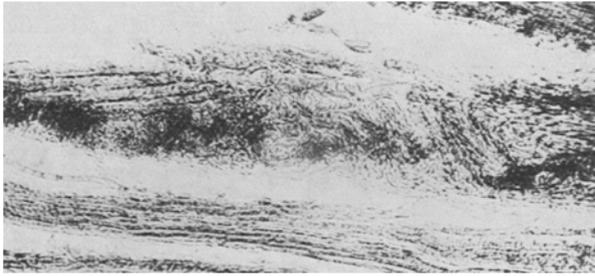


Abb. 8. Infiltrierte Bindehaut eines Kaninchens, dem Phlyktänen wie bei Abb. 3 und 4 beigebracht waren. 55fach.

Hierdurch wird verständlich, daß die Phlyktäne als tuberkulotoxischer Vorgang nicht nur am Hornhautrande, sondern auch an anderen Stellen des Augapfels auftreten kann. Daß perivaskulitische Herde sich vorwiegend da finden, wo die Gefäße besonders dicht stehen, bedarf wohl keiner Erklärung. Einen Schnitt aus der Augapfelbindehaut mit solchen Befunden gebe ich in Abb. 8.

Er stammt von einem gänzlich unberührten Kaninchenaug, an dem eine klinisch wahrnehmbare Phlyktäne durch gleichzeitige intravenöse Einspritzung von Tuberkulin und einer das Randschlingennetz erweiternden Lösung, wie oben geschildert, erzielt war. Die Abbildung entspricht ganz den Befunden an anderen Augen, so daß auf weitere Beispiele wohl verzichtet werden kann.

Außerdem ergab die Untersuchung solcher phlyktänulösen Augen ähnliche Herde in der Sklera, ferner in den herausgenommenen Augen anhängenden Resten der Muskeln und des Augenhöhlenfettes. Die Zellansammlung zeigte sich in Zügen und kleinen unregelmäßigen Herden

um die Gefäße, ganz wie bisher beschrieben. Es kamen natürlich nur Augen in Betracht, an denen kein Eingriff vorgenommen war. Am lebhaftesten waren stets die Veränderungen in der Bindehaut und in den unmittelbar unter ihr liegenden Muskeln. Von der Phlyktäne selbst gingen oft lange Zellenzüge sowohl nach hinten in die angrenzende Bindehaut und die tieferen Teile, wie auch nach vorn in die Hornhaut, worauf wir gleich zurückkommen werden.

Ich habe mich zu vergewissern gesucht, daß diese Befunde tatsächlich als krankhafte anzusehen sind und bei Kaninchen nicht etwa auch sonst als mehr oder weniger regelmäßige Zustände gefunden werden. Daß man nicht jede Zellansammlung am Hornhautrande von Kaninchen als pathologisch ansehen darf, habe ich vor längerer Zeit selbst schon betont¹. Darunter fallen aber die hier geschilderten Befunde nicht. Was die Bindehaut und die übrigen Teile betrifft, so habe ich zahlreiche Präparatenkästen mit Schnitten von Kaninchenaugen durchsucht und noch aus anderen Stichproben gemacht, aber niemals, solange kein Tuberkulosegift im Spiele war, solche Herde an den Gefäßen gefunden. Ich glaube, sie daher als tuberkulotoxische ansehen zu müssen².

Aus den Berichten über menschliche Augen geht nicht hervor, daß auf solche Veränderungen geachtet worden ist. Eine Ausnahme macht der Fall von *Hertel*³, der aber nicht ganz rein ist, weil es sich um eine Stichverletzung handelt mit schwerer Beteiligung des inneren Auges und Phthisis bulbi. Trotzdem macht die Beschreibung den Eindruck, daß die Veränderungen der Bindehaut in naher Beziehung zu der vorhandenen Phlyktäne standen, wie dies auch *Hertel* annimmt. Ich gebe seine Beschreibung auszüglich, aber für alles Wesentliche im Wortlaut.

Der phlyktänuläre Prozeß war aufgetreten an einem Auge, das infolge einer Stichverletzung erblindet war. Auf diese waren zu beziehen eine zentrale, mit der Iris verwachsene Hornhautnarbe und die soeben beginnende Phthisis bulbi. Die phlyktänuläre Erkrankung war noch ziemlich frisch: es bestanden mehrere Infil-

¹ Arch. Augenheilk. **72**, 122 und Tafel X, Abb. 9 (1912).

² Die in einer neueren Arbeit (*Richm.*, Arch. Augenheilk. **99**, 438 (1928) durch Anwendung von Pferdeserum erzielten „Phlyktänen“ werden ausdrücklich als klinisch und histologisch nicht unerheblich verschieden von den menschlichen bezeichnet, vor allem durch das Fehlen jeder tuberkuloiden Struktur. Bei den Phlyktänen, die *Funaiishi* (Klin. Mbl. Augenheilk. **71**, 141 [1923]) durch Vorbehandlung und Einträufelung mit verschiedenen Giften hervorrief, fällt auf, daß die sonst so bemerkbaren Blutgefäße innerhalb der Knötchen nicht erwähnt werden. Für uns kommen hier nur die Phlyktänen der Skrofulösen in Betracht, zu deren Entstehung es einer besonderen Sensibilisierung, nach dem Tierversuche zu schließen, nicht bedarf.

³ Graefes Arch. **46**, 630 (1898).

trate und Pannusbildung in der Hornhaut, außerdem multiple Randkeratitis und eine große Bindehautphlyktäne. Wegen Gefahr für das andere Auge war das Auge entfernt worden.

Im Inneren fanden sich tiefgreifende Veränderungen, Entzündung der ganzen Uvea und Netzhautablösung.

Die Augapfelbindehaut zeigte eine außerordentlich starke Hyperämie. Die conjunctivalen wie episkleralen Gefäße waren strotzend mit Blut gefüllt, das sie umgebende lockere Bindegewebe deutlich mit Rundzellen durchsetzt. Man konnte auf dem nach innen von der Hornhaut gelegenen Abschnitt der Bindehaut sehr gut erkennen, wie die beiden Infiltrationszonen, dem Verlauf der conjunctivalen und episkleralen Gefäße folgend, nach dem Limbus zu mehr und mehr konvergieren, um am Hornhautrande im Bereich des ebenfalls stark gefüllten Randschlingennetzes sich zu einer stärkeren Rundzellenanhäufung zu vereinen. In vielen Schnitten sah man in dieser mehr diffusen Infiltrationszone eine umschriebene meist rundliche, hervorragende Stelle, in der die Rundzellen dichter standen. Diese Infiltrationsknoten, von ausgedehnten Gefäßen umspinnen und durchsetzt, lagen im Limbus ganz oberflächlich unter dem leicht vorgebuchteten Epithel und der noch ganz gut erhaltenen Bowmanschen Membran.

Es folgen Bemerkungen über die Beschaffenheit des Epithels, die wir übergehen können. Dann heißt es weiter.

An der anderen Seite der Hornhaut waren die Veränderungen der angrenzenden Bindehaut noch viel stärker. Man sah hier eine dichte Rundzelleninfiltration des ganzen Gewebes mit stark ausgedehnten, zum Teil neugebildeten Gefäßen. Die Infiltration erstreckte sich vom Limbus nach hinten, allmählich sich auflösend in 2 getrennte Streifen, die sich entlang den conjunctivalen und episkleralen Gefäßen noch weit verfolgen ließen. Die ganz dicht infiltrierte Zone am Limbus ragte deutlich hervor. Die Leukocytenanhäufung war so stark, daß man vom conjunctivalen Gewebe und von dem Epithel kaum noch etwas unterscheiden konnte. Weiter nach hinten von der Hornhautgrenze fehlte das Epithel vollständig. Das lockere Granulationsgewebe mit zahlreichen ein- und mehrkernigen Rundzellen und stark gefüllten äußerst dünnwandigen Gefäßen reichte bis an die Oberfläche heran.

Sehr charakteristisch war der Befund, der an einem durch das untere Ende der Hornhaut gelegten Schnitt erhoben werden konnte. Es waren hier zu beiden Seiten nahe dem Limbus, ganz oberflächlich gelegen, 2 Knötchen von Rundzellen sichtbar mit starker Vascularisation. Das Epithel war zum Teil zerstört und von Rundzellen überwuchert.

In der nächsten Serie, ganz nach außen, fand sich ein kleines Bindehautgeschwür, als kleine sehr stark mit prall gefüllten Gefäßen durchsetzte Stelle mit einer deutlichen Delle in der Mitte. In dem zerklüfteten Geschwürsgrunde, wo das Epithel gänzlich fehlte, sah man wieder das lockere Granulationsgewebe mit beginnender Nekrose der oberflächlichen Schichten und reichlicher Gefäßbildung mehr in der Tiefe.

Es handelte sich in diesem Falle lediglich um die Schilderung des pathologisch anatomischen Befundes, aus welchem keine weiteren Schlüsse gezogen wurden. Von Skrofulose wird nichts erwähnt. Im übrigen scheint es mir durchaus berechtigt, diese Veränderungen auf die phlyktänuläre Erkrankung zu beziehen. Sie stimmen in allen wesentlichen Punkten mit unseren Tierbefunden überein, die von ganz

unberührten Augen stammen. Bemerkenswert ist auch, daß anatomisch die Krankheit viel ausgedehnter war, als klinisch, wo nur von einer großen Bindehautphlyktäne die Rede ist. Anatomisch fanden sich zu *beiden* Seiten der Hornhaut bis zum unteren Rande ausgedehnte Veränderungen. Hinsichtlich der Zellformen wird einmal von einer Leukocytenanhäufung gesprochen, sonst aber die Veränderung als lockeres Granulationsgewebe mit zahlreichen ein- und mehrkernigen Rundzellen und stark gefüllten Gefäßen bezeichnet, also ganz entsprechend den bekannten Befunden bei menschlichen und experimentellen Phlyktänen.

In derselben Arbeit ist auch der Hornhautbefund erwähnt, an dessen Zustandekommen die Stichverletzung wohl nicht ganz unbeteiligt war, der aber bezüglich der Phlyktäne im wesentlichen dasselbe Bild zeigte, wie bei meinen Tierversuchen (s. u.). Außer zahlreichen neugebildeten Gefäßen, die aus dem Randschlingennetz vordrangen, fand sich in den oberflächlichen Hornhautschichten der unteren Hälfte eine stellenweise dichte, ziemlich gleichmäßige Rundzellenanhäufung, durchsetzt von den nebeneinander liegenden Gefäßquerschnitten. Je weiter die Schnitte nach oben lagen, ging zugleich mit der Abnahme der Gefäße auch die Infiltration zurück, so daß nahe der Horizontalebene dichtere Rundzellenanhäufungen sich nur noch an beiden Seiten im Limbus vorfanden, besonders nach außen in unmittelbarem Anschluß an die beschriebene Infiltrationszone der Bindehaut. Nach der Mitte der Hornhaut zu nahm diese Zellenansammlung ab, bei immer spärlicher werdenden Gefäßen. Von hier ausgehende Zellenstreifen ließen sich verschiedentlich noch eine Strecke weit verfolgen. Ziemlich zahlreich fanden sich kleinere Rundzellenanhäufungen auch in den oberflächlichsten Schichten. Die größeren Knötchen drangen nach oben unter Zerstörung der Bowmanschen Membran und schließlich in das Epithel. Es kam an einigen Stellen zu dessen vollständiger Zerstörung und oberflächlicher Nekrose des Knotens.

Auch bei meinen Tierversuchen habe ich zuweilen außer den Bindehautphlyktänen solche der Hornhaut gesehen. Der Befund an diesen unberührten Augen entsprach so vollständig dem von *Hertel* geschilderten, daß ich der Verletzung in seinem Falle keinen wesentlichen Einfluß auf denselben beimesse. Ich gebe hier 2 Abbildungen von solchen Hornhautphlyktänen. Die größere (Abb. 9) ist entstanden an einem Auge, nachdem ich ein Schilfsäckchen mit *Typus bovinus* hinter dasselbe in die Augenhöhle gebracht hatte. Daß dieser Eingriff dafür nicht verantwortlich zu machen ist, zeigen zahlreiche Fälle, wo nach demselben keine Phlyktänen auftraten und außerdem die Abb. 10. Hier handelt es sich um eine größere und eine kleinere, eben in Entwicklung begriffene Hornhautphlyktäne. Sie waren aufgetreten unter gleichzeitiger intravenöser Anwendung von Tuberkulin TA und Pro-

digiosiusferment, wie ich oben angegeben habe. An demselben Auge, an dem *keinerlei* Eingriff vorgenommen wurde, waren auch mehrfach Bindehautphlyktänen. Wie man sieht, sind in der übrigen Hornhaut ebenfalls dichte Zellenreihen zwischen den Schichten. Vom Rande aus gingen lange Züge mit Lymphocyten und epitheloiden Zellen bis in die Sklera, deren Gefäßwandungen teilweise stark infiltriert waren. Die beiden kleinen Phlyktänen liegen in den obersten Schichten und haben das Epithel noch nicht berührt, während die große (Abb. 9)

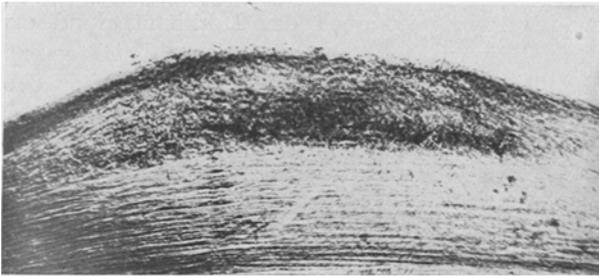


Abb. 9. Hornhautphlyktäne. Kaninchen. Entstehung s. Text. 40fach.



Abb. 10. Eine größere und eine kleinere Hornhautphlyktäne in Entwicklung. Entstehung s. Text. 80fach.

bereits in dasselbe eingedrungen ist, wodurch der geschwürige Zerfall sich vorbereitet, entsprechend dem üblichen Verlaufe beim Menschen.

Von den Zellformen bei diesen Hornhautphlyktänen ist zu bemerken, daß nach den vorliegenden Beschreibungen von Menschen, wie auch nach meinen Tierbefunden, die Leukocyten besonders reichlich vertreten sind.

Bei dem so oft gleichzeitigen Auftreten der Hornhautphlyktänen mit denen der Bindehaut muß man annehmen, daß die Entstehungsursache eine gemeinschaftliche ist. Als perivaskulitische Herde können

sie natürlich in der Hornhaut nicht entstehen. Trotzdem sehe ich kein Bedenken gegen die Annahme, daß sie tuberkulotoxische Erzeugnisse sind. Wir wissen, daß Blut, Fibrin, anderes Eiweiß und angeblich auch Antikörper in die Hornhaut eindringen können. Wir kennen die Wirkung anderer Gifte auf die Hornhaut, z. B. des Äthylenchlorids, das unter die Haut oder in anderer Form beigebracht, dichte Hornhauttrübungen hervorruft. Das herdförmige Auftreten einer Entzündung beweist nicht die Mitwirkung von Bakterien, wie ich dies in früheren Versuchen für die Uvea des Auges durch intravenöse Einbringung keimfreier Lösungen von Bakterienfermenten bewiesen habe. Dazu kommt die Gefäßentwicklung vom Rande her, die sich bei jedem Entzündungsvorgange innerhalb der Hornhaut ausbildet. Da diese durchaus nicht gleichmäßig erfolgt, ist auch eine gleichmäßige Durchtränkung der Hornhaut mit dem von dem Randschlingennetze aus eindringenden Gifte nicht zu erwarten. Dieses erweiterte Randschlingennetz steht stark unter dieser Giftwirkung, wie die Phlyktänenbildung beweist. Die Bedingungen zum Eindringen in die Hornhaut sind günstiger als bei normalem Zustande. So wird auch von hier aus eine entsprechende, wenn auch nicht gleichmäßige Wirkung erfolgen können. In der oben geschilderten Beobachtung von *Hertel* wird eine nahe Verbindung zwischen den Veränderungen der Hornhaut mit denen der Bindehaut ausdrücklich erwähnt. So lassen sich auch die ersteren zwanglos als tuberkulotoxische auffassen, während andererseits kein Grund ersichtlich ist, der dagegen spräche. Eine Stütze würde diese Auffassung finden, wenn, wofür manches zu sprechen scheint, die Erwägung zutrifft, daß gerade die Gewebe des kindlichen Organismus dem Angriffe des im Blute kreisenden Tuberkulosegiftes besonders zugänglich sind und gerade hierauf sowohl die geschilderten, wie auch die übrigen Erscheinungen der Skrofulose beruhen.

Bis hierher bewegten sich diese Ausführungen vorwiegend auf ophthalmologischem Gebiete. Sie waren aber notwendig, um zu der anderen Seite der Frage zu gelangen, nämlich zu den Beziehungen der Phlyktäne zur Skrofulose. Daß eine solche und zwar eine sehr nahe besteht, wird, wie schon eingangs vermerkt, von der überwiegenden Mehrzahl der Augen- und wohl auch der Kinderärzte angenommen. Dies mußte zu dem Gedanken führen, auch bei diesen experimentellen Phlyktänen nach weiteren Erscheinungen der Skrofulose zu suchen. In der oben erwähnten Arbeit aus dem Jahre 1921 (Münch. med. Wschr.) hatte ich bereits darauf hingewiesen, daß die Möglichkeit, auf dem Blutwege durch Tuberkulin Phlyktänen zu erzeugen, für die Beurteilung der skrofulösen Veränderungen eine besondere Bedeutung hat.

Hierbei scheint mir bemerkenswert, daß bei allen Tieren, denen ich Schilfsäckchen mit Tuberkelbacillen, gleichgültig an welcher Stelle,

in den Körper gebracht hatte, die *Tuberkulinreaktion* auftrat, wie das auch schon von anderen Forschern, die sich dieser Methode zu anderen Zwecken bedienten, festgestellt wurde. Selbstverständlich überzeugte ich mich jedesmal davon, daß die Reaktion vorher nicht vorhanden war. Bezüglich der Technik verweise ich auf meine Arbeit in der Zeitschrift für Tuberkulose a. a. O.

Die Reaktion war frühestens am 9. Tage, im allgemeinen etwa vom 12. ab nachweisbar. Zuweilen trat sie sehr heftig auf in Gestalt einer dunkelroten Quaddel von 4—5 cm Durchmesser, die tagelang sichtbar blieb. Ob Typus bovinus oder humanus verwendet war, machte keinen besonderen Unterschied. Ich habe diese Probe ausnahmslos bei den zahlreichen derartigen Versuchen, mit denen ich mich seit etwa 7 Jahren beschäftige, angestellt und in keinem einzigen Falle vermißt. In regelmäßigen Zwischenräumen ließ sich ihr Vorhandensein immer wieder feststellen.

Treten nun bei solchen Tieren Phlyktänen auf, so ist damit ein Zustand hervorgerufen, den man beim Menschen unbedenklich als skrofulös bezeichnen würde. Mir ist nicht bekannt, daß bisher auf irgend einem anderen Wege eine experimentelle Skrofulose erzeugt worden wäre. Der Tierversuch ahmt hier die Verhältnisse beim Menschen weitgehend nach. Denn wie wir bei der Skrofulose das Vorhandensein eines tuberkulösen Herdes im Körper annehmen, so schafft hier das versenkte Schilfsäckchen mit den Tuberkelbacillen die entsprechenden Verhältnisse. Dieser experimentelle Erfolg, daß es tatsächlich gelingt, Tieren ausgesprochene Erscheinungen der Skrofulose beizubringen, mußte zu weiteren Studien an diesen Tieren anregen.

Die bisher rätselhaften Entstehungsmöglichkeiten der Phlyktäne waren, wie wir gesehen haben, durch genaue histologische Untersuchungen der betreffenden Augen geklärt worden. Darin schien mir eine Aufforderung zu liegen, bei solchen skrofulös gemachten Tieren nach weiteren histologischen Befunden zu forschen, die vielleicht ein Licht werfen könnten auf andere Erscheinungen der Skrofulose. Da diese Versuche anfangs zu ganz anderen Zwecken gemacht waren, ist mir dieser Gedankengang erst später gekommen. Dadurch ist wohl manches wertvolle Material verloren gegangen, aber auch in dem noch vorhandenen ist soviel gefunden worden, daß ich eine Bekanntgabe für berechtigt halte. Ich konnte diese Untersuchungen an verschiedenartigen Körperteilen und Geweben anstellen, darunter auch an einem für die Skrofulose besonders wichtigen Gewebe, nämlich der Haut. Es ist durch diese von mir angewendete Methode, die durch einige Sorgfalt und Übung sich beherrschen läßt, eine Möglichkeit gegeben, den Umfang dieser Untersuchungen zu erweitern, eine Aufgabe, die für mich allerdings mit mancherlei äußeren Schwierigkeiten verbunden ist. Es ist ja nicht gesagt, daß man gleich in

den ersten Schnitten das Gesuchte finden wird. Und wenn sich positive Befunde ergeben, sind sie um so wertvoller, wenn sich ihre Verbreitung im Körper feststellen läßt. Dazu ist aber ein zeitraubendes Aufarbeiten in mikroskopischen Schnitten erforderlich, das ohne Hilfskräfte kaum durchführbar ist.

Was ich habe feststellen können, ist folgendes: Um das Schilfsäckchen entwickelt sich ein mehr oder weniger ausgedehntes Granulationsgewebe. Von diesem aus läßt sich die weitere Verbreitung der Giftwirkung besonders schön im Fettgewebe verfolgen. Der Weg ist hier vorgezeichnet durch die feinen Gefäße, die zwischen den Fettzellen in den Bälkchen des Fettgewebes liegen, durch welche diesem das netzförmige Aussehen gegeben wird. Der Gang dieser Entwicklung ist in Abb. 1, S. 217 meiner in d. Arch. Bd. 270 veröffentlichten Arbeit erkennbar dargestellt, da sich überall, wohin das Gift seinen Weg nimmt, Zellenansammlungen an den Gefäßen bilden. An derselben Stelle habe ich den weiteren Verlauf dieser Veränderungen geschildert und betont, daß man hier sprunghafte Übergänge sieht über ganz normale Stellen hinweg, aber immer im Verlauf der Gefäße. Die Abb. 3, 4, 8, 9 (l. c.) geben Beispiele für solche Befunde. Man sieht also, daß das Gift sich vorwiegend auf dem Blutwege verbreitet und überall, wo es genügend einwirken kann, perivaskulitische Veränderungen erzeugt, an größeren Gefäßen umfangreichere, als an den kleinen.

An Stellen, wo die Gefäße dichter stehen, werden am leichtesten Herde dieser Art sich entwickeln können, ganz wie im Randschlingennetze der Hornhaut. Ein Beispiel bietet Abb. 11. Das Präparat stammt aus dem Netz eines Tieres, das am 5. Tage aus anderen Gründen einging. An der kleinen Operationswunde der Bauchdecken war keine Reaktion. Das in die Bauchhöhle versenkte Schilfsäckchen war, wie es meistens der Fall ist, im Netz hängen geblieben. In diesem zeigten sich dann auch die beginnenden Zellenmäntel um die Gefäße. Ohne unmittelbaren Zusammenhang mit diesen war in größerer Entfernung vom Schilfsäckchen eine starke herdförmige, perivaskulitische Zellenansammlung aufgetreten, die in Abb. 11 dargestellt ist. Man sieht in der Umgebung zahlreiche sehr stark erweiterte und prall gefüllte Gefäße. Es handelt sich histologisch um dasselbe wie bei der als Phlyktäne bezeichneten Zellenansammlung im Randschlingennetze der Hornhaut. Auch die Zellenformen sind die gleichen. Die Tuberkulinreaktion war bei diesem Tiere noch nicht nachgewiesen, doch fand sich als weiteres Anzeichen der tuberkulotoxischen Fernwirkung überall im Netz die eigenartige Riesenzellenbildung, die an vielen Stellen als erstes oder fast erstes Zeichen der Giftwirkung auftreten kann auch da, wo sonst kaum eine entzündliche Reaktion wahrzunehmen ist¹.

¹ Virchows Arch. 270, l. c.

Perivaskulitische Herde dieser Art sind bei solchen Versuchstieren an Stellen, wo die Gefäße dichter stehen, leicht zu finden, besonders bei längerer Versuchsdauer und der dann auch stets nachweisbaren Tuberkulinreaktion. Sie stellen hier dasselbe dar, wie die Zellmäntel der vereinzelt laufenden Gefäße, die man wiederum mit den entsprechenden Veränderungen in der Bindehaut des Auges vergleichen könnte. Bei Vergleichsversuchen mit leeren Schilfsäckchen findet man nichts derart.

Über den Einwand, die Methode sei unzuverlässig, weil einzelne Nachprüfer Mißerfolge hatten, habe ich mich schon an anderer Stelle ausgesprochen. Gerade in dem vorliegenden Falle, wo die Veränderungen schon nach 5 Tagen festgestellt wurden, kann dieser Einwand nicht in

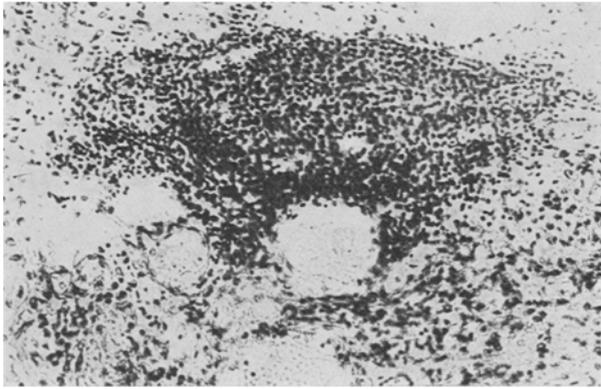


Abb. 11. Perivaskulitischer Herd im Netz. Kaninchen. 150fach.

Frage kommen. Das ganze Bild ist eindeutig. Es kann nur durch ein dem Laufe der Gefäße folgendes Gift erklärt werden. Dem entspricht auch die erwähnte überall im Gewebe auftretende Riesenzellenbildung. Von einer Wirkung ausgeschlüpfter Bacillen, also der Entwicklung von Tuberkelknötchen, ist nirgendwo auch nur eine Andeutung zu merken. Außerdem hätte die Zeit von 5 Tagen wohl auch nicht hingereicht, um die Bacillen nach allen Richtungen ins Gewebe zu verschleppen. Schon allein das Durchwachsen durch die Schilfsäckchenwand hätte weit mehr Zeit erfordert. Wohl aber war sie ausreichend, um das Gift durch die Gefäße fortzuleiten, von diesen aus die Entwicklung der Herde zu bewirken und bei weiterem Eindringen ins Gewebe die Riesenzellenbildung anzuregen.

Bringt man das Schilfsäckchen unter die Haut, so zeigen sich im Unterhautfettgewebe die gleichen Herde und Züge. Ebenso in den beim Ausschneiden etwa hängen gebliebenen Muskeln und schließlich auch in

der Haut selbst. Zwei Abbildungen von Herden dieser Art finden sich in meiner mehrfach erwähnten Arbeit, Virchows Arch. 270, 237 (Abb. 23 u. 24). Hier handelte es sich um perivaskulitische Veränderungen. An anderen Stellen ließ sich aber auch der ausgesprochene Befund der Hauttuberkulide erzielen (l. c. Abb. 25)¹. Weitere Organe oder Gewebe standen mir, wie schon gesagt, leider nicht mehr zur Verfügung. Bis jetzt kann ich sagen, daß ich die Perivaskulitis überall da gefunden habe, wo ich Gelegenheit hatte, danach zu suchen. Am Auge in der Bindehaut und besonders stark im Randschlingennetz der Hornhaut. Ferner in der Sklera, den Augenmuskeln und dem Fettgewebe der Augenhöhle. Außerhalb des Auges im Netz, im Unterhautfettgewebe, den anhängenden Muskeln und besonders reichlich entwickelt in der Haut. Es handelt sich dabei nicht um unbedeutende Zellansammlungen, wie man sie sonst auch wohl findet, sondern um Herde, deren krankhafte Natur nicht zweifelhaft sein kann, wie unsere Abbildungen zeigen. Dabei begegnet man solchen Befunden nicht nur in der näheren Umgebung des Schilfsäckchens, sondern, wie schon oben gesagt, können z. B. Phlyktänen auftreten nach Versenkung des Schilfsäckchens in die Bauchhöhle, und ebenso ist es mit den anderen Herden. Natürlich sind sie nicht immer an allen Stellen in gleichem Maße vorhanden. Ein Tier mit Phlyktänen braucht nicht besonders entwickelte Herde in der Bauchhöhle oder in der Haut zu haben. Das ist aber bei der Skrofulose ganz ebenso wie bei diesem Zustande der Tiere.

Die Frage liegt nahe, ob bei den Versuchstieren Schwellungen der Lymphknoten beobachtet sind. In größeren Ansammlungen würden sie mir wohl aufgefallen sein. Ob einzelne vergrößerte Knoten hierbei zu verwerten sind, ist schwer zu sagen, Leider konnte ich bei den meisten Tieren nicht mehr danach suchen, da sie nicht mehr vorhanden waren, als ich die übrigen Befunde feststellte und mir die Beziehung zu Skrofulose klar wurde. Möglicherweise waren die Bedingungen zur Erkrankung der Lymphknoten bei meinen Versuchen gar nicht gegeben. Sie erkrankten ja auch nicht bei jedem Skrofulösen. Zudem gelingt es bei den wenigsten Tierversuchen, genau dasselbe Bild zu erzielen wie beim Menschen. Vielleicht empfiehlt es sich, bei Fortsetzung dieser Versuche grundsätzlich den beim Kaninchen stärker wirkenden Typus *bovinus* zu verwenden, der für mich leider viel schwerer erhältlich ist, als der *humanus*.

Daß bei der Sektion aller dieser Tiere sorgfältig auf Tuberkulose geachtet wurde, sei nochmals betont. Im übrigen handelt es sich ja auch histologisch nicht um Tuberkulose.

¹ Über die Beziehungen der Hauttuberkulide zu den Phlyktänen vgl. *Engelking*: Klin. Mbl. Augenheilk. 71, 131 (1923).

Diese Befunde bei künstlich skrofulös gemachten Tieren scheinen mir sehr bemerkenswert, denn daß man die Tiere so bezeichnen kann, obwohl es bisher nicht gelungen ist, alle Erscheinungen der Skrofulose an ihnen hervorzurufen, wird sich nicht bestreiten lassen. Das Auftreten von Phlyktänen, skrofulösen Hautveränderungen und Tuberkulinempfindlichkeit dürfte zu dieser Deutung berechtigen. Wir verlangen auch beim Menschen für die Diagnose der Skrofulose nicht sämtliche Veränderungen, die zu diesem Krankheitsbilde gerechnet werden, zumal über die hier zu steckenden Grenzen keine Übereinstimmung herrscht.

Durch die Wiederanwendung einer so alten Methode ist also ein Weg gegeben, die Erscheinungen der Skrofulose im Tierversuche zu studieren. Auf das Alter der Tiere habe ich nicht immer geachtet, es ist aber möglich, daß jüngere sich zu diesen Versuchen besonders eignen.

Auf längere theoretische Betrachtungen über die Skrofulose beabsichtige ich nicht einzugehen. In einem modernen Handbuche der Kinderheilkunde wird sie als eine „sehr unklare Sache“ bezeichnet. Vielfach wird die Ansicht ausgesprochen, daß es sich um eine besondere Reaktionweise des kindlichen Organismus auf die Tuberkulose handelt. Für das Auge haben unsere Befunde die bezüglich der Phlyktäne, also einer besonders charakteristischen Teilerscheinung der Skrofulose, vorhandenen Unklarheiten, so gut wie restlos beseitigt. Es war nun verlockend, zu überlegen, ob nicht auch für die anderen Erscheinungen der Skrofulose unsere Befunde einen Fingerzeig geben. Das scheint mir in der Tat der Fall zu sein.

Virchow sprach bei der Skrofulose von einer besonderen Verletzlichkeit des Epithels. Mir ist nicht bekannt, daß an dem Epithel von Skrofulösen irgendwelche Befunde festgestellt wären, die eine verminderte Widerstandsfähigkeit desselben und damit die erhöhte Krankheitsbereitschaft des Skrofulösen erklären könnten. Überhaupt habe ich über eine Histologie der Skrofulose als Krankheitsanlage nichts finden können. Es liegt näher, an Veränderungen der Membrana propria zu denken, der das Epithel aufsitzt und an deren Stoffwechsel es sich beteiligt. Beim Versuchstiere habe ich solche Veränderungen nachgewiesen. Damit scheint mir ein Hinweis gegeben, auch beim Menschen diejenigen Gewebe zu durchsuchen, die erfahrungsgemäß besonders leicht bei Skrofulose erkranken. In erster Linie käme die Gesichtshaut in Betracht und die Schleimhaut der Atmungsorgane, besonders der Nase. Das Vorhandensein solcher Herde würde es erklären, daß diese Organe auf äußere und innere Reize viel leichter mit Krankheitserscheinungen antworten als die normalen, ebenso wie die genaue Durchsüchung der Bindehaut des Auges Veränderungen zutage gefördert hat, deren Vorhandensein die eigentümliche Wirkung ganz verschiedenartiger Reize erklärt. Findet man nun solche Herde auch in anderen Geweben

der Skrofulösen, so wird ihre Entstehung als tuberkulotoxische durch die Tierversuche verständlich.

Ob Befunde dieser Art beim Menschen schon vorliegen, habe ich nicht feststellen können. *Hamburger*¹ erwähnt die diagnostische Bedeutung der für das skrofulöse Gesicht charakteristischen Conjunctivitis ekzematosa (Phlyktäne) und der Rhinitis mit der stark verdickten Oberlippe. Er sagt dann, die Anatomie dieser Zustände sei „kaum“ bekannt, weil die Kinder mit diesen Erscheinungen gewöhnlich nicht zur Obduktion kommen. Weitere Angaben werden nicht gemacht. Es ist ja richtig, daß die Skrofulose als solche nicht tödlich ist, doch sterben immerhin so viele skrofulöse Kinder an anderen Krankheiten, daß ein Mangel an Untersuchungsmöglichkeit das bisherige Dunkel dieses Gebietes nicht begründen kann. Ich halte es auch nicht für ausgeschlossen, daß gelegentlich solche Befunde festgestellt worden sind, aber da man nichts damit anzufangen wußte, hat man sie wohl nicht weiter verfolgt.

Hamburger meint, man könne sich vorstellen (nach *Escherich*), daß die Rhinitis durch irgendwelche Tuberkelbacillenderivate (Tuberkulotoxine) hervorgerufen sei. Man könne auch der ziemlich allgemein verbreiteten Meinung folgen, daß die Verdickung der Oberlippe auf einer Lymphstauung infolge der Rhinitis beruht. Für letzteres würde, nach seiner Meinung, die von ihm gemachte Beobachtung sprechen, daß bei einseitiger skrofulöser Rhinitis oft nur eine gleichseitige Verdickung der Oberlippe vorhanden ist. Von mikroskopischen Befunden wird nichts erwähnt. Das Suchen nach der histologischen Grundlage von Krankheitsanlagen ist ja überhaupt keine besonders aussichtsreiche Tätigkeit. Selbst wenn man unsere Herde gefunden hätte, wäre wiederum dieselbe Schwierigkeit der Deutung gewesen wie bei den Hauttuberkuliden². Sie entzogen sich dem Verständnisse, solange man nicht wußte, daß man sie als tuberkulotoxische Fernwirkungen ansehen darf, zu welcher Annahme jetzt die Tierversuche berechtigen.

Ich glaube, daß schon der sog. Habitus scrofulosus bei meiner Auffassung eine Erklärung finden würde. Man darf wohl annehmen, daß in Geweben mit solchen stark erweiterten Gefäßen und perivaskulitischen Herden Kreislaufstörungen und ein gewisser ödematöser Zustand entstehen. Dies erklärt die Gedunsenheit des Gesichtes, die Verdickung der Nasen- und Lippenhaut, die zuweilen bis zur Rüsselform gesteigert, der Krankheit im Verein mit den geschwollenen Halslymphknoten ihren Namen gegeben hat.

Zugunsten dieser Auffassung würde sprechen, daß auch der histologische Befund bei Ekzem in der Hauptsache dieselben Veränderungen zeigt. In einem der neuesten Handbücher wird er folgendermaßen ge-

¹ *Pfaundler-Schlossmann*, Handbuch der Kinderheilkunde. 2, 654 (1923).

² Siehe *Guillery*, Virchows Arch. 270.

schildert¹: Der Papillarkörper und die obersten Schichten des Korioms sind ödematös durchtränkt. Blut- und Lymphgefäße erweitert. Perivaskuläre zellige Infiltration. Letztere besonders beim chronischen Ekzem erheblich und in die Tiefe reichend. Epidermis serös durchtränkt. Quellung und Vergrößerung der Retezellen, Verbreiterung der interzellulären Räume, in denen man auch Leukocyten findet. Besonders bei nässenden Ekzemen ist viel Flüssigkeit in der Oberhaut.

Man sieht, daß ein milderer Grad aller dieser Veränderungen klinisch zu der gedunsenen Gesichtshaut führen müßte. Daß es andererseits auf einem so veränderten Untergrund wiederum leicht zu Ekzemen kommt, lehrt uns das Ekzema varicosum.

Alle diese Zustände ließen sich hiernach unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt bringen. Es würde sich überall handeln um perivaskulitische Herde, entstanden durch die Fernwirkung des Tuberkulosegiftes, der der kindliche Körper wohl in besonderem Maße unterliegt. Diese Befunde würden bekannten Wirkungen des Tuberkulosegiftes entsprechen, von dem man annimmt, daß es zu den Gefäßgiften zu rechnen sei, die stark erweiternd wirken und die Durchlässigkeit erhöhen². Bis zu einem gewissen Grade bleiben diese Herde latent und spielen die Rolle einer Krankheitsanlage, die sich an einzelnen Stellen durch jenen Habitus scrofulosus bemerkbar macht. Erst bei einer Steigerung erzeugen sie klinisch erkennbare Krankheiten.

So sind wir von der Phlyktäne und der Bindehaut in ein bedeutungsvolles und dunkles Kapitel der allgemeinen Pathologie gekommen. Nachdem es gelungen war, eine experimentelle Skrofulose zu erzeugen, haben die Tierbefunde einen Weg gewiesen, um zu einer Histologie dieser Krankheitsanlage zu gelangen und ihre klinischen Äußerungen wie auch den Zusammenhang mit der Tuberkulose zu verstehen. Eine Belastung mit irgend welchen Theorien, wie Lymphatismus oder exsudative Diathese kommt bei den Tierversuchen natürlich nicht in Frage. Es kann nur als Gewinn angesehen werden, daß diese ganz ungeklärten Begriffe dabei entbehrlich sind.

¹ Jores, in Aschoffs Pathologische Anatomie. 7. Aufl. 2, 1000 (1928).

² Meyer u. Gottlieb: Experiment. Pharmakol. 546 (1922).