I.

Aus der Abteilung für Ohrenkranke am Allerheiligenhospital
zu Breslau (Primärarzt: Dr. Brieger).

Zur Pathologie der otogenen Pyämie.

Von

Dr. Franz Kobrak, Sekundärarzt.

Die Entstehung otogener Pyämie wird gewöhnlich durch Phlebitis eines der dem Schläfenbein benachbarten Abschnitte des Blutleitersystems vermittelt. Dieser Weg ist indessen, wenn er auch der gewöhnliche ist, nicht der einzige. Alle Einwände können die Tatsache nicht aus der Welt schaffen, daß neben den Fällen otogener Pyämie durch Sinusphlebitis, nur unverhältnismäßig seltener, auch solche vorkommen, in denen die Allgemeininfektion direkt, ohne Vermittelung einer Sinusphlebitis, zustande kommt.

Das Vorkommen solcher Formen „otogener Pyämie ohne Sinusthrombose“ wurde, wie schon die Bezeichnung zeigt, bisher mehr aus negativen Anzeichen erschlossen. Wurden bei ausgesprochener metastasierender Pyämie alle Teile des Blutleitersystems frei von makroskopischen Veränderungen im Sinne einer Thrombophlebitis gefunden, so wurden die Fälle dieser Form der Pyämie zugerechnet.

Die Einwände der Autoren, welche an der Annahme einheitlicher Genese der otogenen Pyämie festhielten, richteten sich vornehmlich gegen diese Befunde. Unvollständige Untersuchung des Blutleitersystems sollte die negativen Befunde in den Fällen von „Pyämie ohne Sinusthrombose“ erklären. Es ist zuzugeben, daß in gewissen Stadien der Sinusthrombose der Thrombenbefund bei der Sektion so geringfügig sein kann, daß er summarischer Untersuchung zu entgehen vermöchte. Niemals aber wird bei anatomischer Untersuchung einer Sinusphlebitis auf der Höhe der Erkrankung oder wenigstens noch während

der Dauer der pyämischen Erscheinungen das Blutleitersystem so rein gespült gefunden werden, daß man bei einer Pyämie durch Sinusthrombose keine Spur der Thrombophlebitis mehr fände. Wird bei Untersuchung aller Teile des Blutleitersystems nirgends etwas von Thrombophlebitis gefunden, müßte, schon aus diesen Erwägungen heraus, für diese Fälle die Auffassung als „Pyämie ohne Sinusthrombose“ als zulässig anerkannt werden.

Freilich hat die Aufstellung einer Krankheitsform, die im wesentlichen durch negative Merkmale — die Abwesenheit derjenigen Veränderungen, die in analogen Fällen gewöhnlich bestehen — gekennzeichnet ist, ihre Bedenken. Körner hat dem Mangel positiver Merkmale, wenigstens für die an akute Eiterungen sich anschließende Pyämie, durch die Aufstellung seiner „Osteophlebitis-Pyämie“ zu begegnen gesucht. Aber gerade die positiven Befunde, die als erste Grundlage für die Aufstellung neuer Formen der otogenen Pyämie verlangt werden müßten, der Nachweis dieser Osteophlebitis in den Knochenvenen des Schläfenbeins, sind nicht erbracht und bei der benignen Natur dieser Fälle, welche eine anatomische Durchsuchung des Knochens auf das Verhalten der Knochenvenen ausschließt, auch kaum zu erbringen.

Wir sind daher bisher, um Fälle, bei denen das Bild der Pyämie bestand, und eine Sinusphlebitis nicht gefunden wurde, zu erklären, auf die Annahme angewiesen, daß die Erreger der Allgemeininfektion direkt aus dem Primärherde im Ohr in die Blutbahn gelangt sind. Hier könnte nun wieder der Einwand erhoben werden, aus dem Nebeneinander einer Ohreiterung und anderweitiger analoger Eiterherde an anderen Stellen des Körpers gehe noch nicht notwendig der kausale Zusammenhang dieser Prozesse hervor. Der Träger einer Ohreiterung kann natürlich auch einmal eine „kryptogenetische“ Pyämie erwerben. So gesucht dieser Einwand erscheinen mag, ist doch mit ihm zu rechnen. Es war deswegen, um einwandfrei Fälle dieser Kategorie als otogene Pyämie zu charakterisieren, die Beibringung weiterer Argumente notwendig. Es mußte der Nachweis geführt werden, daß die Erreger der Ohreiterung, oder wenigstens Erreger, die im Ohrsekret vorhanden waren, auch wirklich die Allgemeininfektion herbeiführten. Mit der Feststellung der Identität des Erregers im Ohreiter und im Eiter der Metastasen wäre dieser Beweis noch nicht ohne weiteres erbracht.

In dem ersten unserer hier mitgeteilten Fälle wurde ein Weg beschritten, welcher die Charakterisierung der hier aufgetretenen, das Bild metastasierender Pyämie darbietenden Allgemeininfektion als otogene Pyämie einwandfrei gestattete.

1. Patient Haude, 60 Jahre alt, kam am 7. September 1902 in unsere Beobachtung. Ohrenlaufen beiderseits seit vielen Jahren.

Status praesens: Kräftig gebauter Mann mit ausgesprochener Arteriosklerose. An der Außenseite beider Oberschenkel pralle, harte Resistenz, bei Berührung und spontan sehr schmerzhaft. Die Haut läßt sich darüber in Falten emporheben.

Befund am linken Ohr: Vom Trommelfell steht nur noch der obere Teil mit Hammergriff, der der medialen Wand angelagert und stark verdickt ist. Reichliches fötides Sekret.

Befund am rechten Ohr: Der Gehörgang verengt sich medianwärts trichterförmig. Die Sonde dringt durch diese Öffnung noch za. 1 cm in die Tiefe und stößt dabei auf Massen von breiiger Konsistenz. Nach dem Zurückziehen der Sonde sieht man Flüssigkeit pulsierend vorquellen.

Funktionsprüfung: Beiderseits wird nur laute Sprache gehört. Weber nicht lateralisiert. Rinne beiderseits negativ.

Lungenemphysem. Sonst innere Organe ohne Besonderheiten. Temperatur und Puls normal.

12. September. Befund an den Beinen unverändert. Sekretion des linken Ohres hat nachgelassen. An den Beinen Applikation grauer Salbe; hydropathische Einwicklung.

14. September. Beine weniger schmerzhaft, weniger hart. Die Temperatur hatte im Laufe des gestrigen Tages zweimal 39° erreicht. Augenhintergrund normal; Sensorium frei. Erweiterung des Gehörgangslumens rechts mit dem Messer. Feste Tamponade.

15. September. Öffnung wenig vergrößert; es pulsiert Eiter hervor.

19. September. Oberschenkel auf Druck noch schmerzhaft. Die harte Schwellung ist geschwunden. Urin wenig Eiweiß, keine Zylinder.

21. September. Diarrhöe. Kein Milztumor; keine Roseolen. Zur Anstellung der Widalschen Reaktion wird durch Venenpunktion Blut entnommen.

22. September. Das nach Aufbewahrung im Eisschrank durch Zentrifugieren gewonnene Serum wird mit steriler Bouillon verdünnt, um im Falle einer positiven Serumreaktion die Verdünnungsgrenze kennen zu lernen, bis zu welcher die Widalsche Reaktion eintritt, kurz um den Titre des Serums unseres Kranken gegenüber der Testkultur, einer Typhuskultur, festzustellen. Bis zu einer Verdünnung des Krankenserums von 1:80 fiel die Widalsche Reaktion positiv aus; 1:40 noch stark positiv, 1:80 schwach positiv (Dr. Lubowski).

Diazoreaktion angedeutet. Im Laufe des Tages nur ein diarrhöischer Stuhl.

23. September. Abdomen prall; ziemlich starke Tympanie. Ein diarrhöischer Stuhl, der sonst nichts Charakteristisches bietet.

25. September. Drei diarrhöische Stühle.

27. September. Die Temperatur hielt sich in den letzten Tagen stets zwischen 38 und 39°. Keine Remissionen. Keine Fröste.

28. September. Gestern auf 2 g Aspirin Abfall auf 37°. Jedoch in der Nacht Wiederanstieg auf 39°!

29. September. Schmerzen im linken Fuß. Fußgelenk heiß, stark geschwollen, sehr schmerzhaft.

30. September. Totalaufmeißelung rechts. Starke Hyperostose der Gehörgangswand. Im Antrum reichliche Granulationen. Ein Hammerrudiment — Kopf und Hals — wird entfernt; Amboß fehlt. Der freigelegte Sinus pulsiert nicht. Bei Punktion wird Blut aspiriert. Als man den Sinus weiter nach unten freilegte, stellte sich eine starke Sinusblutung ein. An den darauf folgenden Tagen atypische fieberhafte Continua.

Der am 4. Oktober vorgenommene erste Verbandwechsel ergibt nichts

Besonderes. Doch wird heute zum ersten Male eine Schwellung und Fluktuation im linken Kniegelenk festgestellt. Nachts $\frac{3}{4}$ 10 Uhr 39°.

6. Oktober. Schwellung im linken Kniegelenk noch unverändert.

Zweiter Verbandwechsel ohne Besonderheiten. Beim Sondieren einer verdächtigen Stelle am Sinus starke Blutung. Tamponade.

8. Oktober. Bei Entfernung der Tampons Sinusblutung. In der Annahme, daß es sich, wenn überhaupt um eine Thrombose, nur um eine Bulbus-thrombose handeln könne, wird, als ultimum refugium zur Unterbindung der Jugularis geschritten, die prall gefüllt ist. Sofort nach der Unterbindung hochgradige Asphyxie und Cyanose, die aber nach 5 Minuten geschwunden ist. Es blieb noch einige Tage Ödem der betreffenden Gesichtshälfte persistent.

Das Fieber stieg am folgenden Tage auf 38,7°, am nächstfolgenden auf 39°, und hielt sich nach diesem staffelförmigen Anstieg am 11. Oktober den ganzen Tag über auf ca. 39°.

11. Oktober. Das linke Bein ist mächtig angeschwollen und zeigt Fluktuation. Eröffnung eines tiefen Muskelabszesses am Oberschenkel.

12. Oktober. Spaltung der linken Wade. Ausgedehnte eitrige Phlegmone des Unterschenkels.

13. Oktober. Inzision des Kniegelenks. Drainage. Bei dem Wechsel des Kopfverbands zeigt sich die Sinuswand weißlich belegt, ohne sonstige Besonderheiten. Auf Inzision starke Sinusblutung.

14. Oktober. Exitus letalis.

15. Oktober. Autopsie: Hirnhäute, Hirnsubstanz normal. Sämtliche Blutleiter der operierten und der nicht operierten Seite absolut frei, auch die Bulbi jugulares beiderseits, die ebenso, wie die Sinuswand, zu histologischer Untersuchung eingeleitet werden. (Bei dieser findet sich später an der lateralen Sinuswand, entsprechend der Explorationsstelle, ein geschichteter Thrombus mit vorgeschrittener Organisation.) Die Vena jugularis beiderseits, auch über der Ligatur, normal gefunden. Die weitere pathologisch-anatomische Diagnose lautet (Auszug aus dem Obduktionsprotokoll des pathologischen Institutes):

Anaemia cordis, Splenitis acuta levis, Oedema pulmonum, Degeneratio parenchymatosa renum, Enteritis ilei chronica, Abscessus et phlegmone femoris et cruris sinistri, Abscessus musculorum femoris dextri.

Die Untersuchung des Schläfenbeins ergibt das gewöhnliche Bild wie nach der Totalaufmeißelung: mäßige Granulationsbildung im Antrum. Labyrinth — makroskopisch — intakt.

Der Fall wird, trotz des geschilderten Befundes am Sinus, als „Pyämie ohne Sinusthrombose“ aufgefaßt. Der Gruppe der Pyämie ist er unbedingt zuzurechnen: es bestand das Bild einer schweren, metastasierenden Allgemeininfektion, die hier, wie auch sonst hie und da, einen atypischen, unregelmäßig remittierenden Fieberverlauf zeigte.

Der Sinusthrombus kommt für die Erklärung dieser Allgemeininfektion unseres Erachtens nicht in Betracht. An dem Vorkommen artefizieller, selbst obturierender oder nur wandständiger Thrombosen ist, so unschädlich gewöhnlich Manipulationen am Sinus auch zu sein pflegen, nach den in der Literatur vorliegenden Erfahrungen nicht zu zweifeln. Hier schien der Sinus bei makroskopischer Betrachtung unverändert. Nur bei histologischer Untersuchung der Wand fand sich, der Explorationsstelle entsprechend, ein fest organisierter geschichteter Thrombus, wie wir

annehmen, als Folge der Exploration, nach der ja auch eine abnorme Widerstandslosigkeit der getroffenen Stelle der Wand zurückgeblieben war. Dieser Thrombus kann die Ursache der Pyämie nicht gewesen sein; seine Beschaffenheit bei der Sektion schließt aus, daß von ihm Material für die in den letzten Tagen entstandenen Metastasen geliefert worden sein kann. Auf der Höhe der Pyämie, so kurze Zeit nach der letzten metastatischen Aussaat, findet man niemals so minimale, der Organisation nahe, nur mikroskopisch erkennbare, makroskopisch kaum als Rauigkeit der Oberfläche imponierende Thrombosen.

Andererseits zeigt dieser Befund an der bei gewöhnlicher Betrachtung für normal gehaltenen Sinuswand, wie wichtig doch die mikroskopische Durchsuchung der Blutleiterwände für die Ausschließung aller Wandveränderungen ist. Um so beweisen-der erscheint uns das Ergebnis der Untersuchung unseres Falles, in dem, abgesehen von dem erwähnten Befund, die Wand der in Betracht kommenden Abschnitte des Blutleitersystems, Sinus sigmoideus und Bulbus jugularis, unverändert gefunden wurden.

Ein undenkbarer Zufall wäre es, wenn bei dem auf der Höhe der Pyämie der Allgemeininfektion erlegenen Kranken der Sinus gerade leer gespült gefunden worden wäre. Selbst in vorgeschrittenen Stadien der Sinusthrombose, selbst dort, wo sich deutliche Heilungstendenz erkennen läßt, finden sich immer ausgeprägte Veränderungen, die jeden Zweifel an dem Vorhandensein thrombophlebitischer Prozesse ausschließen. Hier waren die Blutleiter frei von allen thrombophlebitischen Prozessen. Bei genauer Untersuchung wurde ferner das Vorhandensein irgend eines anderen Primärherdes, von dem die Pyämie hätte ausgehen können, ausgeschlossen. Die Annahme einer „Pyämie ohne Sinusthrombose“ war also schon aus diesen Momenten hinlänglich begründet.

Diese Deutung des Falles wurde nun noch durch die weitere bakteriologische Untersuchung als zutreffend erwiesen. Das Blutserum des Kranken nämlich agglutinierte nicht nur, wie schon erwähnt, die benutzten Typhusstämmen, sondern, was uns besonders interessiert, auch die aus dem Ohre gezüchteten Erreger. Es handelt sich nun bei der Agglutination des Typhus nur, wie eine aus der Breslauer medizinischen Universitätspoliklinik demnächst erscheinende Arbeit von Lubowski und Steinberg zeigen wird — was ja auch der für Typhus absolut negative Obduktionsbefund bestätigt —, um das dort näher untersuchte Phänomen der Mitagglutination gegenüber anderen, dem eigentlichen

Infektionsträger (hier *Proteus*) verwandten Erregern.¹⁾ Ausschlaggebend für uns ist die Beeinflussung des aus dem Ohre gezüchteten Erregers durch das Serum des Patienten.

Der Erreger der Pyämie in diesem Falle war ein zur *Proteus*-Gruppe gehöriger Bazillus, dessen weitere Beschreibung unten folgt. Bazillen dieser Gruppe sind ein häufiger Befund bei chronischer Mittelohreiterung. Sie sind im allgemeinen, wie es scheint, indifferent. Mit eintretender oder steigender Virulenz vermögen sie anscheinend schwere Komplikationen auszulösen. Unter welchen Bedingungen die Virulenz beginnt oder wächst, läßt sich schwer sagen; begünstigend wirkt vielleicht eine neueintretende Mischinfektion mit *Streptococcus pyogenes*, der sich mit *Proteus*, symbiotisch, so fördert, daß dann beide vielleicht durch die Symbiose stärker und virulenter werden. —

Nach gleichen Gesichtspunkten bakteriologisch geprüft wurde ein zweiter Fall von otitischer Pyämie mit Sinusthrombose, der auch nach anderer Richtung hin Beachtung verdient.

2. Fritz Ebert, 12 Jahre alt, leidet schon lange an rechtsseitiger Ohreiterung, ohne nennenswerte Beschwerden davon gehabt zu haben. 8 Tage vor seiner Aufnahme erkrankte er nun plötzlich unter ganz schweren Symptomen: zeitweises Koma, hohes Fieber, mehrere Schüttelfröste, Erbrechen, Delirien.

4. Februar 1903. Nachmittags in das Hospital gebracht. Hinter dem rechten Ohre und hinter der rechten Regio mastoid. gegen Hinterhaupt und Nacken hin starkes Ödem. Senkung der hinteren oberen Gehörgangswand, so daß der schlitzförmig verengte Gehörgang einem tieferen Einblick verhindert. Reichliche fötide Sekretion. Pupillen reagieren. Augenhintergrund normal. Gerhardt'sches Phänomen nicht vorhanden. Puls klein, regelmäÙig, Frequenz von 120. Temperatur 39,4°.

Patellarreflexe gesteigert. Fußklonus links stärker als rechts. Hyperästhesia universalis; Druckempfindlichkeit besonders in der rechten Sternocleidomastoidealgegend. Soporöser Zustand.

Zur Entscheidung der Frage, ob eine unkomplizierte oder mit konsekutiver Meningitis komplizierte Sinusthrombose vorliegt, wird die Lumbalpunktion gemacht, die klare, unter normalem Druck stehende sterile Flüssigkeit ergibt. Es wird nun sofort zur Mastoidoperation geschritten.

Operation am 4. Februar 2 Stunden nach der Aufnahme:

Nach Durchschneiden des Periosts quillt Eiter hervor; derselbe entspringt nicht einer superiostalen Eiteransammlung, sondern kommt aus dem Emissarium mastoideum. Der Eiterstraße folgend, wird der Knochen über dem Sinus, der weich ist, abgetragen. Der Sinus zeigt eine schlitzförmige Perforation. Bei Sondierung Blutung, die auf Kompression schnell steht. Peripheriewärts Kompressionstamponade. Nunmehr breite Eröffnung des Sinus und Ausräumung der Thromben, soweit möglich. Sinus bis an den Bulbus freigelegt. Zentralwärts Tamponade mit Jodoformbreigaze in das Lumen des Sinus gegen den Bulbus hin. Peripheriewärts gelingt die intraluminale Tamponade wegen starker Blutung nicht.

6. Februar. Erster Verbandwechsel: Entfernung nur der oberflächlichen Tampons, weil bei Lockerung der tieferen zentralen Tampons Blutung ein-

1) Stern, Über den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 30 u. 31.

tritt. Der Allgemeinzustand hat sich wesentlich gebessert. Das Koma ist geschwunden. Jedoch starke Schmerzhaftigkeit in der Sternocleidomastoideal-gegend rechts, ebenso auch links. In den aus dem Sinuseiter angelegten Bouillonkulturen werden bewegliche Bazillen nachgewiesen.

7. Februar. Der intraluminale — zentralwärts eingeführte — Tampon entfernt, fast trocken. Keine Blutung. Allgemeinbefinden weiter leidlich. Puls gespannt, regelmäßig, 110; Temperatur 37,9—38,7°. Patient hustet und hat dabei auf der rechten Seite Schmerzen, ohne einen deutlichen Lungenbefund darzubieten. Sputum nicht eitrig, nicht blutig, schleimig.

In den nächsten Tagen zeigt der Sinuseiter Fötor und Gasbildung. Allgemeinzustand unverändert.

12. Februar. Temperatur 37°, Puls 120, Respiration 36.

13. Februar. Temperatur 36,9°, Puls 112, Respiration 40.

Die auffallend hohe Respirationsfrequenz im Vergleich zu der Pulszahl und dem normalen Temperaturverhalten läßt an einen nur relativ wenig infektiösen Lungenprozeß denken, ohne daß aber die Vermutung durch objektive Symptome eine Erklärung findet.

16. Februar. Seitenstechen rechts. Nasenflügelatmung. Temperatur 37,3 bis 36,5°, Puls 108.

Diffuse bronchitische Geräusche, besonders im rechten Unterlappen, wo aber keine ausgesprochene Schallveränderung ist. Sehr großblasiges, fast metallisch klingendes Rasseln, als ob dort die Resonanz erhöht sei.

17. Februar. Patient ist am Tage leidlich ruhig, nachts unruhig trotz Heroïns. Er gräbt seinen Kopf mit leicht hyperextendiertem Nacken in das Bettkissen ein. Keine exakte Antworten auf gestellte Fragen. Lungenbefund unverändert.

20. Februar. Nach achttägiger normaler, höchstens leicht subfebriler Abendtemperatur heute Nachmittag 38,7°. Während der Lungenuntersuchung Schüttelfrost. Halsschmerzhaftigkeit nur rechts. Rechts hinten unten tympanitische Dämpfung, bronchiales Atmen.

Mit Rücksicht auf die nun sicher gewordene Diagnose einer pulmonären Metastase, wird zur Freilegung der Jugularis, um eventuell von hier aus gegen den Bulbus vorzugehen, geschritten. Dabei erweist sich die ganze Gefäßscheide nebst Inhalt als ein derber, von der Umgebung nicht überall abgegrenzter Strang. Bei den ersten Versuchen, die Gefäßscheide frei zu präparieren, zeigt sich um die Jugularis Eiter. Bei der weiteren Ablösung der Gefäßscheide, die ausgedehnt mit der Vene verwachsen ist, sieht man von oben her Eiter in das Operationsfeld herabrinnen. Der Eiter ist dünnflüssig, nicht sehr reichlich. Infolge der Verwachsungen ist das Ablösen der Vene sehr mühsam. Die Jugularis wird möglichst weit zentral, bis ca. 2 cm oberhalb der Clavicula, peripher bis an die Schädelbasis freigelegt. Während anfangs bei jeder Manipulation an der Jugularis Eiter aus der Scheide fließt, versiegt er schließlich. Unterdessen sind einige Seitenäste der Jugularis interna gefaßt, die Jugularis externa doppelt ligiert und durchschnitten worden.

Die Jugularis interna selbst erscheint als ein ziemlich derber, aber komprimierbarer Strang, der dünner, als gewöhnlich, erscheint. Die am zentralen Ende des freigelegten Abschnittes umgelegte Ligatur wird geknüpft, und die Vene nur inzidiert. Darauf so starke Blutung, daß an der normalen Blutfüllung der Vene nicht zu zweifeln ist. Darauf sofortige Schließung, auch der peripheren Ligatur. Exzision des zwischen den Ligaturen liegenden Venenabschnitts. In diesem Zwischenstück findet sich auf einer umschriebenen Stelle der Venenwand eine thrombusähnliche, mit dieser fest verbundene Auflagerung. Tamponade nach der Schädelbasis hin mit Jodoformbreigaze. Darauf Freilegung des Bulbus von oben her unter Abtragung des erweichten Knochens; dabei Entleerung eines peribulbären Abszesses. Darauf Exzision der äußeren Sinuswand in der Richtung gegen den Bulbus. Dabei werden noch Thrombenmassen gefunden, zwischen denen etwas Blut vorsieckert. Bei ihrer Entfernung, unmittelbar am Bulbus, profuse Blutung, die zur Tamponade zwingt.

Abends nach der Operation regelmäßiger, aber leerer Puls, 120. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

23. Februar. Ausgezeichnetes Allgemeinbefinden nach gut verbrachter Nacht. In der Regio supraclavicularis und nach abwärts davon auf der Brust, ein Netz oberflächlicher Kollateralvenen sichtbar, deren Füllung offenbar Folge der Unterbindung der Jugularis ist. Rechte Lunge: hinten unten noch tympanitische Dämpfung mit abgeschwächtem Atmen, abgeschwächtem Stimmfremitus. Ganz unten kleine Partie bronchialen Atmens. Sonst wenig Bronchitis. Temperatur 36,9°, Puls 112, Respiration 30.

24. Februar. Beim Verbandwechsel Sinus und Umgebung frei von Eiter. Aus der Jugularisscheide Eiter; doch fließt auf Druck wenig nach. Pleura-probeponktion negativ.

26. Februar. Gefäßscheide zeigt auf Druck noch wenig Sekret.

28. Februar. Sinus und Gefäßscheide trocken. Pleura rechts hinten unten wieder negativ.

5. März. Lungenbefund wenig verändert. Milztumor jetzt deutlich nachweisbar. Auswurf von muffigem Geruch, enthält in jedem Gesichtsfelde zahllose Fettsäurekristalle, kein Lungengewebe, keine elastischen Fasern, sehr viele Bakterien. 2 Stunden andauernder Hustenanfall, in dem der geschilderte Auswurf in Menge produziert wird. Der Fötör, die zahlreichen Fettsäurekristalle, das Fehlen elastischer Fasern, der physikalische Lungenbefund sprechen für einen metastatischen Lungenherd, der nunmehr nach einem größeren Bronchialast durchgebrochen ist.

7. März. Ähnlicher Hustenanfall wie am 5. März. Gleiches Sputum. — Es gelang nicht, in diesem denselben Erreger wie im Sinuseiter nachzuweisen. Es ist damit indessen nicht ausgeschlossen, daß es sich nicht um ein und denselben Erreger gehandelt hat. Leider wurde die bakteriologische Untersuchung erst bei diesem zweiten Anfälle angestellt, wo bereits eine reichliche Mischinfektion eine Isolierung unmöglich machte.

16. März. Die Halswunde bis auf einen oberflächlichen Hautdefekt geheilt. Im Vordergrund steht die Lungenaffektion. Konstant ist eine rechtsseitige Dämpfung, die handbreit unter der Spitze beginnt und vom unteren Skapularwinkel an ganz satt klingt. Die rechte Seite bleibt bei der Atmung zurück, ist aber nicht sichtlich vorgewölbt. Die Hustenanfälle haben sich mehrfach wiederholt. Stimmfremitus rechts schwächer als links.

26. März. Patient steht zum ersten Male auf.

4. April. Im Ohr zwei linsengroße Partien der medialen Paukenwand unbedeckt von Epidermis.

30. April. In das städtische Genesungsheim entlassen.

17. Juli. Patient stellte sich weiter alle 8 bis 14 Tage vor. Die noch restierende Sekretion aus der Pauke hat unter fortgesetzten Alkoholinstitutionen weiter nachgelassen. Über den unteren Partien der rechten Lunge reines aber schwächeres Atmen als links. Kaum merklicher Unterschied im Stimmfremitus. Perkussionsschall gleich.

Der Fall beansprucht auch klinisch besonderes Interesse in mehrfacher Richtung. Er zeigt auch wieder, daß es Kontraindikationen gegen operative Inangriffnahme einer Sinusphlebitis, von diffuser eitriger Meningitis vielleicht abgesehen, kaum noch gibt. Der Kranke trat in geradezu verzweifelter Zustand in die Beobachtung; trotz metastatischer Lungenherde kam es in relativ kurzer Zeit zu vollkommener Heilung. Lokalisation und Ausdehnung der Metastasen stellt jedenfalls eine Kontraindikation gegen den Versuch, der Sinusphlebitis operativ beizukommen, nicht dar.

Durch Unterbindung der Jugularis bei der ersten Operation

hätte die Entstehung dieses Lungenherds nicht vermieden werden können. Offenbar war die Embolie schon vor der Aufnahme des Kranken erfolgt: der Lungenprozeß hatte sich bereits, wenn auch zunächst wahrscheinlich zentral gelegen und deshalb objektiv nicht sicher erkennbar, durch subjektive Symptome, Seitenstechen und Husten, markiert.

Der in der Jugularis gefundene Thrombus war nicht durch Anschwemmung von Thrombusbröckeln aus Sinus oder Bulbus, sondern in loco entstanden. Es handelte sich hier nicht um eine perijuguläre Phlegmone gewöhnlicher Genese, wie sie sich bei Thrombophlebitiden der Jugularis — spontan entstandenen, wie durch Ligatur der Vene vermittelter — nicht selten finden, sondern um eine Eitersenkung aus einem Sinus und Bulbus umpülenden Abszeß in die Gefäßscheide. Von diesem aus war, wie durch Vermittlung eines perisinuösen Abszesses eine wandständige Sinusthrombose, die Entstehung des parietalen Thrombus in dem exzidierten Venenstück erfolgt.

Bemerkenswert war das histologische Verhalten dieses Thrombus.

Makroskopisch war nur, auf eine Ausdehnung von ca. $\frac{1}{2}$ cm in die Venenwand eingelagert, eine braunrote Auflagerung zu sehen. In den nach van Gieson gefärbten Schnitten sehen wir, daß diese Auflagerung mit der Wand innig verbunden und nach seiner Struktur wie nach seinem Verhalten zur Gefäßwand als Thrombus zu deuten ist. Wir können eine zentrale Partie unterscheiden, die dem Typus des roten Thrombus entspricht, und eine basale Partie, in der lebhafte junge Bindegewebsbildung und Neubildung von Gefäßen zu beobachten ist. Die Muscularis der Gefäßwand ist an der Stelle des Thrombus und in der Umgebung aufgelockert, die intrafibrillären Spalten sind von Leukozyten erfüllt. Das nach Weigert gefärbte Präparat enthält besonders im Gebiete des roten Thrombus reichlich Fibrin; die Muscularis, sowie auch die peripheren Teile des Thrombus, d. h. diejenigen, in denen nach van Gieson reichliche Bindegewebsbildung zu konstatieren war, sind von zumeist plumpen, zum Teil so plumpen Stäbchen durchsetzt, daß sie auch für Einzelkokken, dann allerdings von ganz besonderer Größe, gehalten werden könnten.

Dieses Bild ist im wesentlichen übereinstimmend mit den Befunden Talkes¹⁾, der experimentell Venenthrombose dadurch

1) Talkes, Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der infertilen Thrombose. Beitr. z. klin. Chir. Bd. XXXVI. Heft 2.

erzeugte, daß er mit möglicher Schonung der Gewebe nur hart in der Umgebung des Gefäßes Mikroorganismen verimpfte. In unseren Schnitten war bei Weigert-Färbung deutlich zu sehen, wie die Bakterien im Thrombus von der Peripherie nach dem Zentrum an Zahl abnehmen und das Gebiet des roten Thrombus vorläufig noch ganz verschonen. Letzterer Befund läßt sich kaum anders erklären, wie daß ein bakterieller Vormarsch von der Peripherie, zuerst aus der Umgebung der Vene, nach dem Zentrum stattfindet. Erst kommt es, nach Talke, unter dem Einfluß einer Toxinwirkung der in die Wand eingedrungenen Bakterien, zur Thrombose. Die dann in den Thrombus vorgerückten Bakterien reichten hier nicht hin, seinen Zerfall auszulösen. Wir sehen vielmehr gerade in den bakterienhaltigen Bezirken eine lebhaft Bindegewebsneubildung, die neugebildeten jüngeren Thrombusabschnitte aber bakterienfrei. Es ergeben sich daraus für das Wesen und die Bedeutung wandständiger Thrombosen nicht unwichtige Folgerungen. Solche Thromben können, selbst bei einer sonst sehr infektiösen Thrombose, zur Organisation, zur Heilung gelangen, ohne daß es zur Obturation der Vene und zum Zerfall des Thrombus zu kommen braucht.

Es kommt offenbar auf die lokale Virulenz der Erreger, d. h. auf das Verhältnis zwischen der absoluten allgemeinen Virulenz und dem anatomisch, in loco infectionis einsetzenden Abwehrvermögen des befallenen Organismus den Bakterien gegenüber an. Die lokale Abwehr ist aber nur als Teilerseinerung der allgemeinen aufzufassen, derart, daß der auf einen Erreger bereits vorbereitete, mit ihm schon im Kampfe befindliche Organismus da, wo der Erreger sich zu lokalisieren anschickt, die lokale Verteidigung von vornherein mit allen Kräften beginnt. Wir sehen also ein lokales histologisches Spiegelbild der sonst gewöhnlich im Serum beobachteten Immunkörperbildung, was uns nicht wundernehmen kann, wenn wir bedenken, daß auch das Serum die Immunkörper sicherlich der Hyperplasie bestimmter Zelldepots verdankt.

In unseren Fällen haben wir nun auch wieder eine Allgemeinreaktion des Organismus auf die Infektion beobachtet, in der Agglutination der aus dem Sinuseiter gezüchteten Erreger durch das Serum des Patienten. Wenn nun auch zwischen Agglutinin- und Immunkörperbildung kein Parallelismus besteht, in dem Sinne, daß einer bestimmten Agglutinationsintensität eine proportionale Immunität entspricht, so können

wir doch annehmen, daß im allgemeinen bei ausgesprochener Agglutination auch eine Immunkörperbildung stattfindet. Auch letztere experimentell festzustellen, muß man künftig bei der Untersuchung otogener Pyämien bestrebt sein. Sowohl die schützende Kraft des Serums — im Tierversuch — wie auch die bakterizide Wirkung wird dabei ins Auge zu fassen sein.

Doch jetzt schon möchte ich auf die Möglichkeit hinweisen, die Allgemeinreaktion, von der ich bisher nur das Agglutinationsphänomen geprüft habe, zur Beurteilung der Prognose infektiöser Thrombosen und deren Metastasen zu verwerten.

Als Erreger der Sinuseiterung und der Gefäßscheidenthrombosen im Falle Ebert mußte eine *Proteus*art angesprochen werden. Im frischen Ausstrich des Sinuseiters und des Senkungsabszesses gefundene, Gram-positive Kokken wurden in der Bouillonkultur nach 24 Stunden von polymorphen Stäbchen überwuchert. Gleichfalls bemerkenswert ist die in unserem Falle festgestellte Agglutination des *Proteus*, makroskopisch und mikroskopisch bis zu einer Verdünnung von 1:176, d. h. 1 Teil Krankenserum auf 175 Teile Bouillon.

Lannelongue und Achard¹⁾ waren die ersten, welche die *Proteus*agglutination³⁾ studierten und durch die Agglutination sogar eine Unterscheidung der einzelnen *Proteus*arten herbeizuführen suchten.

Pfaundler²⁾ stellte bei einer *Proteus*affektion Agglutination und Fadenbildung des aus dem Urin des Patienten gezüchteten *Proteus*stammes fest. Zur *Proteus*gruppe gehörige Bakterien sind als Erreger otogener Komplikationen bereits beobachtet worden. So sah Ohlmacher⁴⁾ in einem nach Mittelohreiterung entstandenen Kleinhirnsabszeß neben Staphylokokken den *Proteus vulgaris*, Malenchini⁵⁾ den *Proteus*, vergesellschaftet mit Streptokokken, in einer an eine Mittelohraffektion angeschlossenen

1) Lannelongue und Achard, Comptes rendus de l'Académie des sciences. 1896. 5. Okt. Zitiert bei

2) Pfaundler, Eine neue Form der Serumreaktion auf Koli- und *Proteus*bazillöse. Zentralbl. f. Bakter. Bd. XXIII. Nr. 1—4. Ferner zitiert bei

3) Wolff, Beitrag zur Lehre der Agglutination mit besonderer Bezugnahme auf die Differenzierung der Koli- und *Proteus*gruppe. Zentralbl. f. Bakter. Bd. XXV. S. 311.

4) Ohlmacher, Bacterium vulgare in einem Fall von Kleinhirnsabszeß und Leptomeningitis infolge Mittelohrerkrankung. Cincinnati Lancet-Clinik 1897, 4. Sept. Ref. im Zentralbl. f. Bakter. Bd. XXIII. S. 708.

5) Malenchini, Zitiert bei Ohlmacher.

Meningitis. Brieger fand in einem — später mitzuteilenden — Schläfenlappenabszeß nach chronischer Mittelohreiterung *Proteus* in Reinkultur.

Doch ist *Proteus* immer nur als Befund in solchen Fällen ermittelt, nicht aber bisher, wie in unseren Fällen, durch die Agglutination, als Erreger der Komplikation nachgewiesen worden. Im Falle Haude agglutinierte das Serum den aus dem Ohreiter des Patienten gezüchteten Bazillus, dessen Artbestimmung zur Diagnose *Proteus* führte. Im frischen Ausstrich des Ohereiters von Haude waren Staphylokokken, Streptokokken und Stäbchen zu sehen. Die mit Eiter geimpfte Bouillon zeigte nur eine einzige Sorte Stäbchen von oben geschilderter Agglutinierbarkeit. Aus der Jugularis gewonnenes Blut erwies sich in der Reagensglaskultur und im Tierversuch steril (Dr. Lubowski). Aus dem Eiter der Oberschenkelphlegmone wurden auf Agar nach 12 Stunden Streptokokken nachgewiesen, die aber nach 24 Stunden bereits von Staphylokokken überwuchert waren. In Bouillon wuchsen nur Streptokokken. Auch bei der Autopsie aseptisch entnommene Milzpartikel ließen auf Agar Staphylo- und Streptokokken, in Bouillon nur Streptokokken aufgehen¹⁾.

Weder in den metastatischen Herden des ersten Falls (Haude), noch in dem Auswurf bei Ebert war der von uns als Erreger angesprochene *Proteus* nachweisbar. In beiden Fällen lag die Entstehung der Metastasen zur Zeit der Untersuchung aber schon so weit zurück, daß das Fehlen des Primärerregers, schon infolge Überwucherns durch andere im Blute kreisende Mikroorganismen, soweit dabei die Dauer eines Prozesses mitspricht, erklärlich wäre.

Aber auch eine andere Erklärung wäre möglich. Zumal in dem Fall Haude, in dem die Allgemeininfektion durch direkte Invasion des Erregers aus dem Ohr in die Blutbahn entstanden war, aber auch bei Sinusphlebitis, die durchaus nicht immer einer bakteriellen Monoinfektion ihre Entstehung verdankt, könnte dem zunächst eingedrungenen Erreger noch eine besondere, den Boden für die Sekundärinfektion vorbereitende Wirkung zukommen.

1) Die bakteriologische Untersuchung des Falles Haude wurde wegen des von uns gehegten Typhusverdachts zum Teil seitens der medizinischen Universitäts-Poliklinik (Prof. Dr. Stern) ausgeführt. Den Herren Dr. Lubowsky und Steinberg, Assistenten der Poliklinik, sage ich für die Mitteilung ihrer Befunde auch an dieser Stelle meinen besten Dank.

Bei der Proteusinfektion haben wir es, nach den bisher bekannten Fällen und Experimenten, mit einem exquisit toxisch wirkenden Erreger zu tun, ähnlich dem Tetanus- und Diphtheriebazillus, einem Erreger also, der wenig Neigung zu bakterieller Metastase zeigt, und wenn er allein das Feld behauptet, mehr das Bild der Toxinämie verursacht.

Briegers oben erwähnter Schläfenlappenabszeß z. B. kam während der Heilung des Abszesses an wahrscheinlich toxischer Herzlähmung ad exitum. Während nun diesen toxischen Erregern gegenüber der Körper in lebhafter Antitoxinproduktion begriffen ist und allen ferneren infektiösen Angriffen gegenüber nicht mehr so wie dem ersten standhalten und Verteidigungskräfte entgegenschießen kann, erlangen die Mischerreger freies Spiel. Der im Kampfe gegen den Ansturm einer — gleichgültig ob toxisch oder bakteriell wirkenden — Bakterienart geschwächte Organismus hat seine zelluläre Energie bei der ersten Verteidigung schon derart erschöpft, daß er zu weiterer spezifischer Zellwucherung, zu weiterer Immunkörperbildung gegen darauf folgende Invasionen anderer Bakterienkolonien keine Kraft mehr übrig hat. Diese Erklärung findet eine Stütze, ganz abgesehen von den auf anderen Gebieten der Medizin bakteriologisch beobachteten Mischinfektionen, durch einen erst jüngst auf unserer Abteilung beobachteten Fall sicherer otogener Sepsis mit Sinusthrombose: im Mittelohreiter fast nur bewegliche Stäbchen, wenig Kokken, im Blute des Kranken *Staphylococcus aureus* in Reinkultur.

Im allgemeinen ist das Postulat des Nachweises der Identität der Erreger im Primärherd und in den Metastasen zweifellos begründet. Am sichersten werden zeitlich der Primäreiterung folgende Eiterungen als Metastasen, das Krankheitsbild als „Pyämie“ anzusprechen sein, wenn die gleichen Erreger, wie im Primärherd, auch in den Metastasen nachweisbar wären. So einfach liegen aber die Verhältnisse gerade bei einem so exquisiten Mischinfektionsprozeß, wie der chronischen Mittelohreiterung, nicht, daß nicht Ausnahmen möglich wären. Es ist deshalb durchaus kein Beweis gegen den otogenen Ursprung einer „Metastase“, wenn man in diesem gerade nicht den „Erreger der Allgemeininfektion“ findet.

Die Agglutination mit den Erregern des Ohreiters dürfte uns bei weiterer Ausbildung der Methode ein sicheres Mittel an die Hand geben, eine Infektion als otogen zu deuten. Findet man

z. B. bei einem Falle von Sepsis mit unklarer Entstehungsweise im Antrumschleim, wie ich jüngst beobachten konnte, wenig Gram-positive Diplokokken mit schwacher Kapselfärbung, vorwiegend bewegliche, in geringer Zahl unbewegliche Stäbchen, im Blute des Patienten Pneumokokken in Reinkultur, keine Agglutination der Antrumbakterien durch das Serum, so ist eine derartige Sepsis wahrscheinlich nicht als otogene aufzufassen. —

Die Mitteilung der beiden Fälle otogener Pyämie schien, um zum Schlusse die Hauptpunkte meiner Arbeit zusammenzufassen, aus folgenden Gesichtspunkten von Interesse:

1. Klinisch war die Senkung eines peribulbären Abszesses in die Gefäßscheide mit Bildung eines parietalen Thrombus, anatomisch das Verhalten dieses Thrombus mit seiner ausgesprochenen Tendenz zur Organisation bemerkenswert.

2. Die Benignität dieses Thrombus war vielleicht so zu erklären, daß die lokale Abwehrtätigkeit, die in seinem Verhalten zum Ausdruck kommt, bereits durch die Allgemeinreaktion vorbereitet war.

3. Die Bedeutung der Agglutination als Indikator für die Allgemeininfektion ist zum ersten Male für otogene Infektion erwiesen. Die Serodiagnostik gestattet, das Verhalten des Serums zu den aus dem Ohreiter gezüchteten Erregern und damit den Begriff der otogenen Infektion schärfer zu umgrenzen.

4. Damit ist ein neuer Beweis für das Vorkommen otogener, direkt vom Ohr ausgehender, unter dem Bilde der Pyämie verlaufender Allgemeininfektionen gegeben.

5. Diese Allgemeininfektion — mit und ohne das Bindeglied der Sinusphlebitis — kann durch Erreger, die bisher meist als saprophytische Bewohner der von chronischer Eiterung befallenen Mittelohrräume angesehen wurden — durch *Proteus* — hervorgerufen werden.

Die Annahme, daß es eine „Pyämie ohne Sinusthrombose“ gebe, wie schon oben betont, ist bisher durch Einwände gegen Richtigkeit und Beweiskraft der negativen Befunde im Blutleittersystem bekämpft worden. Das anatomische Verhalten der Jugularisthrombose in unserem zweiten Falle sollte eher zu einer gewissen Reserve in der Beurteilung positiver Sinusbefunde anregen. Nicht jeder Thrombus, der an irgendeiner Stelle parietal gefunden wird, darf ohne weiteres als Ausgangspunkt pyämischer Allgemeininfektion angesprochen werden. Mit dem gleichen Rechte, wie die genaue Durchmusterung des Blutleittersystems,

kann auch für den Nachweis des Kausalzusammenhangs die histologische Untersuchung solcher Parietalthrombosen, die Feststellung, daß diese an sich befähigt sind, Material für infektiös-embolische Prozesse zu liefern und metastatische Eiterungen hervorzurufen, postuliert werden. Auch der Begriff der otogenen Pyämie durch wandständige Thrombosen bedarf noch der Klärung.

Dazu aber, die Frage, ob otogene „Pyämie ohne Sinusthrombose“ vorliegt, bestimmt zu entscheiden, scheint die Blutuntersuchung in erster Linie befähigt. Die anatomische Untersuchung des Blutleiters kann uns, wo sie erfolgt, die negativen Merkmale dieser Form liefern; die Serodiagnostik ergänzt diese durch positive Feststellungen.

Die Untersuchung wird sich in solchen Fällen besonders auf folgende Punkte zu erstrecken haben:

- a) Die Erreger des Ohreiters;
- b) die bakteriellen Befunde im Sinusinhalt (Blut, bezw. Eiter oder Thromben);
- c) die bakteriologisch kulturelle Untersuchung des Körperblutes durch Anlegung von Blutagarplatten aus einer beliebigen Hautvene;
- d) die Agglutination des Serums gegenüber der Ohrmikroflora;
- e) die in den Metastasen gefundenen Mikroorganismen;
- f) das Verhalten des Serums zu den Erregern der Metastasen und eventuell den Bakterien des Blutes.

Zum Schlusse der Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, meinem hochverehrten Chef, Herrn Primärarzt Dr. Brieger, für das der Arbeit entgegengebrachte rege fördernde Interesse und die vielfache Unterstützung meinen herzlichen Dank zu sagen.