III. Beiträge zur Lehre von der Septicaemie.

Von Dr. A. Gottstein, pr. Arzt in Berlin.

Die Wandlungen, welche die Forschung nach den Ursachen der menschlichen Septicaemie seit der grundlegenden Arbeit von Koch über die „Aetiologie der Wundinfektionskrankheiten“ erfahren haben, werden treffend charakterisirt durch die Worte, mit welchen Klebs¹⁾ seine umfangreiche Darstellung der „Sepsis“ in Eulenburg's Realencyclopädie schliesst: „Es ist ein merkwürdiges, aber nicht unbefriedigendes Ergebniss, welches die wechselnden Schicksale der septischen und pyaemischen Theorien ergeben. Indem wir ausgingen von der Thatsache der Progression und Infection dieser Processe, gelangten wir zu dem Schlusse, dass dieselben parasitären Ursprunges sein mussten. Die Thatsachen haben uns Recht gegeben, aber nun wendet sich das Blatt. Was zuerst ganz sicher zu sein schien, der Ausgangspunkt so vieler und trefflicher Untersuchungen, die unser Wissen und unsere Methodik enorm bereichert haben, erscheint als ein schwankender, ja in seinem vollen Umfang nicht mehr haltbarer . . .“ Durch die zwingenden Versuche von Koch hatte der Begriff der Septicaemie eine scharfe Definition erhalten; es war darunter der Vorgang der ungehinderten und unendlichen Vermehrung eines bestimmten Mikroorganismus innerhalb der Blutbahn zu verstehen, sobald einmal derselbe einen Eingang in die Gewebe, gleichviel durch welche Eingangspforte, gefunden hatte. Nahezu eben so scharf gelang die experimentelle Erklärung der Pyaemie durch Schaffung eines Processes, bei welchem die subcutane Einverleibung eines bestimmten Krankheitserregers metastatische Eiterungen in Organen und Körperhöhlen hervorrief. Es schien nur der Anwendung derselben Methoden auf die Septicaemie des Menschen zu bedürfen, um auch deren Aetiologie in gleicher Weise aufzuklären; die bekannten Untersuchungen von Ogston, Rosenbach, Krause, Passet, Lübbert u. s. w. hatten dann auch für die Wunderkrankungen des Menschen das constante Vorkommen einer eng begrenzten Zahl spezifischer Mikroorganismen nachgewiesen, welche bei der leichtesten localen, wie bei der schwersten allgemeinen Affection niemals fehlten; sie hatten durch zahlreiche Thierexperimente festgestellt, dass diese Bacterien pathologische Vorgänge zu erzeugen vermochten, welche sich mit denen der menschlichen Pyaemie und Septicaemie deckten; schliesslich hatten noch die Forschungen von Klemperer, Schœurlen, Strauss u. s. w. zur Annahme geführt, dass eine Eiterung ohne jene Bacterien, zu denen später noch wenige andere Formen kamen, nicht stattfände; es waren demnach die drei Bedingungen erfüllt, die zu dem Nachweis causalen Zusammenhangs zwischen Bacterien und Krankheit erforderlich sind, und somit erschien die Aetiologie der menschlichen Wundinfektionskrankheiten in dem einfachen Sinne aufgeklärt, dass dieselben durch spezifische Mikroorganismen hervorgerufen werden, deren Eindringen in die Gewebe ein für alle Mal locale Processe verschiedenen Grades, deren Eindringen in die Blutbahn eben so sicher Allgemeinerkrankungen vom Charakter der Sepsis und Pyaemie hervorrief, ohne dass es zu deren Entstehung ausser den Bacterien noch anderer Ursachen bedürfe. Durch diese Anschauung waren die älteren Ansichten, nach denen es sich bei der Septicaemie des Menschen um Erkrankung mehr toxischen Charakters handele, vorläufig in den Hintergrund gedrängt.

Diese Lehre wurde zuerst eingeschränkt durch die Untersuchungen von Grawitz²⁾, dass thatsächlich Eiterungen nicht progressiven Charakters auch durch gewisse chemische Stoffe, zu denen im besondern auch die Producte verschiedener Mikroorganismen gehören, hervorgerufen werden können, Untersuchungen, welche durch die weiteren von Scheurlen³⁾, Behring⁴⁾, Kaufmann⁵⁾, Rosenbach und Kreibohm⁶⁾, Steinhaus⁷⁾, Janowski⁸⁾ durchaus bestätigt wurden. Gleichzeitig hatte aber auch Grawitz die principiell noch wichtigere Ansicht vertreten, dass die Einver-

leibung selbst grösserer Mengen der in Frage kommenden Mikroorganismen vom Thierkörper ertragen werden könne, ohne dass es hierbei zu Eiterungen oder Allgemeininfektion zu kommen bräuche; auch dieser Satz wurde durch die Versuche anderer Forscher wie Fehleisen⁹⁾, Rinne¹⁰⁾, Steinhans⁷⁾, Janowski⁸⁾ bestätigt, während er allerdings von Pawlowski¹¹⁾ und Banmgarten¹²⁾ bekämpft wurde. Weitere Versuche ergaben dann, dass die gleichzeitige Einwirkung von „Reizen“ die sonst ohne Schaden für den Organismus einverleibten Mikroorganismen zur Entfaltung pathogener Eigenschaften zu bringen vermag, und zwar können für die Entstehung localer Prozesse local wirkende Reize mechanischen wie chemischen Charakters, im speciellen die Stoffwechselproducte von Bakterien selbst, mitschuldig werden (Grawitz, Bujwid¹³⁾, Arloing¹⁴⁾, Behring¹⁾, Steinhans⁷⁾); für die Erzeugung allgemeiner Prozesse sind als mitwirkende Ursachen bisher nur Stoffwechselproducte von Bakterien oder Producte des Organismus, welche unter deren Einwirkung entstehen, wie der Eiter, angeführt worden (Grawitz, Charrin et Roger¹⁵⁾, Fehleisen).

Nach dem gegenwärtigen Stand der Frage ergibt sich also, dass die Entstehung der menschlichen allgemeinen Wundinfektionskrankheiten nicht in so einfacher Weise zu erklären ist wie die der von Koch angeklärten echten Septicämien. Bei den Koch'schen Typen genügt das Eindringen einer auch nur minimalen Menge von Bakterien in die Gewebe der disponierten Thierart, um ungehinderte Vermehrung innerhalb der Blutbahn ein für alle Mal und ohne Mitwirkung anderer Ursachen hervorzurufen. Mit der menschlichen Septicämie stehen nun zwar auch bestimmte specifische Mikroorganismen in ätiologischem Zusammenhange; dieselben besitzen aber durchaus nicht an sich die Eigenschaft, nach dem Eindringen in die Gewebe sich in der Blutbahn zu erhalten und zu vermehren, sie bringen es vielleicht unter Umständen überhaupt nicht zur Entfaltung pathogener Eigenschaften. Doch genügt die gleichzeitige Einwirkung gewisser, in ihren letzten Ursachen unbekannter Einflüsse, von denen einstweilen nur feststeht, dass sie durch die Thätigkeit dieser oder symbiotischer Bakterien hervorgerufen werden können, um nunmehr dieselben Mikroorganismen zur Entfaltung intensiver Localwirkung zu bringen, ja sogar sie zu echten Septicämieerzeugern zu machen. Klebs bezeichnet dies Verhältniss als das der „relativen Pathogenität.“ Man könnte vielleicht auch den Vorgang, welcher entsteht, wenn gewisse, an sich nicht Septicämie erzeugende Mikroorganismen durch anderweitige gleichzeitige Einflüsse, zumeist chemisch-toxischen Charakters, die Eigenschaft erhalten, echte Septicämie hervorzurufen, als den der „secundären Septicämie“ bezeichnen. Die im vorhergehenden angeführten Thatsachen nöthigen zur Annahme des Vorkommens einer derartigen secundären Septicämie, und thatsächlich sind auch alle namhaften Forscher, welche in jüngster Zeit über den gleichen Gegenstand kritisch oder experimentell gearbeitet haben, zu dieser oder einer verwandten Annahme gekommen, so ausser den genannten noch Hoffa¹⁶⁾, Baginsky¹⁷⁾, und auch Weigert¹⁸⁾ hält es nicht für aufgeklärt, „wieso diese Mikroorganismen, deren grosse Verbreitung allgemein bekannt ist, das eine Mal eine unschuldige Localaffection machen, das andere Mal auf die Blutbahn übertreten.“ Für manche Fälle könne man nicht umhin, „eine (durch beigefügte Hülfsstoffe?) stärkere Virulenz der Eitermikrobien zu supponieren.“

Die Annahme dieser secundären Septicämie stützt sich aber nicht bloss auf die Deduction, sondern ihr Bestehen ist, wenn auch bisher in etwas anderem Lichte, sowohl durch experimentelle, wie durch anatomische Forschung erwiesen. Ganz unbekannt ist bisher nur, auf welchem Wege jene „Reiz-“ oder „Hülfsstoffe“ den Mikroorganismen die Eigenschaft verleihen, „auf die Blutbahn überzutreten.“ Zum Beweise für die experimentelle Feststellung dieser Vorgänge dienen die folgenden zwei Citate. Flügge sagt in seinem Handbuch II. Aufl., p. 523, dass es Wyssokowitsch „durch künstliche Herabsetzung der Energie der Körperzellen gelang, Bakterien, welche unter gewöhnlichen Verhältnissen für die benutzten Versuchsthiere nicht pathogen sind, zu starker Vermehrung und zu einer Oecupierung des ganzen lebenden Körpers zu bringen. Eine solche Schwächung des Körpers resultirt beispielsweise durch Anwendung hoher, der Körperwärme naheliegender Temperaturen, durch welche der Stoffumsatz möglichst herabgedrückt wurde; ferner durch gewisse mineralische Gifte, wie chromsaures Ammoniak, weitans am schnellsten und vollständigsten aber durch einige von Bakterien gelieferte Ptomaine. Die vom Bac. crassus spitzigenus, vom Bac. Neapolitanus n. a. gelieferten Stoffwechselproducte wirken anscheinend auf die Capillargefässwandungen und deren Endothelzellen derartig alterierend ein, dass kleine Mengen von Mikroccoccus tetragenus, Spirillum Finkler, Bacillus pneumoniae und anderen für normale Kaninchen in keiner Weise schädlichen Bakterienarten nach der Injection jener Producte sich colossal vermehren, keine vollständige Abscheidung aus der Blutbahn erfahren und ebensowenig in den Endothelzellen zu Grunde gehen. In analoger Weise sind wahrscheinlich die früheren Beob-

achtungen von Salomonsen¹⁹⁾ über Jequiritywirkung bei Fröschen, ferner der von Rossbach behauptete Einfluss des Papayotins auf den Bacteriengehalt des Blutes zu erklären.“ Und Wyssokowitsch sagt, seine bisher nicht veröffentlichten Versuche hätten zum Resultat, „dass, wenn man den Körper durch intravenöse oder subcutane Injection von Fermenten schwächt, sich die in Organe gelangenden Bakterien daselbst vermehren, während sie sonst zu Grunde gehen.“

Und was die anatomische Grundlage der Frage betrifft, so handelt es sich in allen den Fällen von Mischinfection, wie sie seit der Schaffung des Begriffes durch Brieger und Ehrlich so ausserordentlich zahlreich in der Litteratur niedergelegt sind, um typische secundäre Septicämie, bedingt durch Invasion von Streptococcen in die Blutbahn. Zum Beweise mögen aus der umfangreichen Casuistik nur der Fall von Koch²²⁾, von Fränkel und Freudenberg²³⁾, die Fälle von Löffler²⁴⁾ in seiner Abhandlung über Diphtherie, der von Kernig²⁵⁾ beschriebene Fall von Rotz-infection und aus jüngster Zeit die Beobachtungen von Ribbert²⁶⁾ über Influenza bezeichnet werden.

In der Absicht, die Entstehung der secundären Septicämie experimentell zu ergründen, suchte ich die Ursache für die Invasion von Mikroorganismen auf die Blutbahn, für welche unter normalen Verhältnissen die Bedingungen fehlten, in einer Veränderung der Beschaffenheit des Blutes. Wenn man auf die Anschauungen zurückgeht, welche vor der jetzigen bacteriologischen Aera über das Wesen der Sepsis bestanden, so ist bekanntlich ein grosser Nachdruck auf die Veränderungen gelegt, welche das Blut bei diesen Vorgängen erfährt. Schon Pannm²⁷⁾ wies nach, dass das „putride Gift“ die rothen Blutkörperchen auflöst. Von den vielen werthvollen Arbeiten, die aus der Schule von Alexander Schmidt hervorgingen, ist für den vorliegenden Fall von besonderem Interesse die bekannte Untersuchung von A. Köhler²⁸⁾, welche den Begriff der Fermentintoxication feststellte, jenes stürmischen, oft rapid zum Tode führenden, jedenfalls weitgehende Veränderungen des Blutes herbeiführenden Vorganges, wie er durch das Freiwerden von Fibrinferment im kreisenden Blute hervorgerufen wird. Köhler identificirte wohl in einer für hentige Vorstellungen zu weitgehenden Ansehnung den Symptomencomplex der Sepsis mit dem seiner Fermentintoxication; wichtig für den vorliegenden Fall bleibt aber der von ihm gelieferte Nachweis, dass jede Zerstörung rother Blutkörperchen das Fibrinferment frei mache, eine Thatsache, die nenerdings von Silbermann⁷⁾ und Kaufmann³⁸⁾ für gewisse chemische Blutgifte verallgemeinert worden ist, und der fernere Beweis, dass das „septische Gift“ Blutkörperchen zerstöre. Die weiteren Arbeiten von Ranschenbach²⁹⁾ und Groth³⁰⁾ lehren dann die wechselseitigen Beziehungen zwischen zelligen Elementen des Blutes und zelligen Emulsionen, welche in den Kreislauf gelangen, kennen; für den vorliegenden Fall ist aus diesen Untersuchungen von Belang, dass auch das Eindringen von Eiter in den Kreislauf das Freiwerden von Fibrinferment hervorruft, wie das gleiche für gelöstes Haemoglobin gilt. Die moderne bacteriologische Forschung bringt vielfache Anknüpfungspunkte an diese Forschungen. Abgesehen davon, dass die Schilderung Haner's³¹⁾ von der Wirkung sterilisirter Protensculturen, diejenige von Grawitz³²⁾ von der Wirkung des Prodigiossaftes anfallende Aehnlichkeit mit dem Bilde der Köhler'schen Fermentintoxication bietet, ist für die Producte vieler Mikroorganismen der Nachweis der Zerstörung rother Blutkörperchen geliefert. So sagt Koch³³⁾, „dass die Commabacillen auf die Formelemente des Blutes, höchst wahrscheinlich auch auf andere Zellen, einen zerstörenden Einfluss ausüben können.“ Für den Staphylococcus aureus und seine Producte hat Scheurlen erwiesen, dass dessen sterilisirtes und eingedicktes Stoffwechselproduct das Blut lackfarben macht, also die zelligen Blutbestandtheile auflöst, eine Angabe, die von Behring³⁴⁾ mit Nachdruck bestätigt wird. (Diese Ptomaine haben ferner die Eigenschaft, das Hämoglobin sofort zu zerstören.) Von besonderer Bedeutung sind aber die Untersuchungen von Buchner³⁵⁾ und von Nissen³⁶⁾, nach denen das normale Blut die Eigenschaft besitzt, Mikroorganismen zu vernichten, das nach gewisser Richtung veränderte aber diese Eigenschaft verliert. Buchner sagt: „Wirkungslos in Bezug auf Bacterientödtung zeigt sich das Blut nach einstündiger Erwärmung auf 55°, was ebenfalls bereits Nissen gefunden hatte. In solchem Blute beginnt sofort die Vermehrung der angesetzten Bakterien. Das Blut ist zum blossen Nährsubstrat geworden. Es correspondirt dies mit der gleichzeitig auftretenden Auflösung eines grossen Theiles der rothen Blutkörperchen.“ Die gleiche Thatsache constatirte auch Nissen.

Die Vergiftung mit gewissen Bakterienproducten, namentlich solchen der Fäulniss, die Resorption von Eiter und Blut, bewirkt also nachgewiesenermaassen eine Zerstörung von zelligen Blut-elementen, speciell von rothen Blutkörperchen; der letztere Vorgang hebt im defibrinirten Blute die Fähigkeit, Bakterien zu ver-

nichten, auf; es war zu untersuchen, ob auch im kreisenden Blute die Zerstörung rother Blutkörperchen die gleiche Wirkung hat.

Die von mir angestellten Versuche*) sind aus äusseren Gründen zu wenig zahlreich, um die Frage zweifellos zu entscheiden, immerhin haben sie einige Resultate im erwarteten Sinne gegeben, die sie der Mittheilung und Nachprüfung werth erscheinen lassen.

Nach dem Vorgang von Silbermann³⁷⁾ benutzte ich zur Zerstörung rother Blutkörperchen chemische Körper, wie chloresäure Salze, Pyrogallussäure, vorzugsweise das in neuester Zeit als starkes Blutgift bekannt gewordene Acetylphenylhydracin, das auch als Pyrodin oder Hydraceti bezeichnet wird. Wenn ich Kaninchen mit virulentem, Mäuse mit abgeschwächtem Milzbrand inficirte, so fand ich ziemlich regelmässig, dass die gleichzeitig mit Hydraceti vergifteten Thiere vor Ablauf von 24 Stunden am Milzbrand zu Grunde giengen, während die Controllthiere erst 24 oder 48 Stunden später erlagen. Aber die gleiche Wirkung konnte möglicherweise auch anderen Giften zukommen. Viel beweisender sind die Versuche, in welchen es mir gelang, Meerschweinchen mit Hühnercholera septicämisch zu tödten, wenn ich gleichzeitig die erwähnten Blutgifte in nicht tödtlichen Dosen einspritzte, während sonst diese Thiere gegen subcutane Impfung mit Hühnercholera vollständig immun sind. Zum Beweise diene die Anführung eines Versuches.

31./10. Drei Meerschweinchen von 630–660 g Gewicht.

Thier A erhält 0,06 Hydraceti in alkoholischer Lösung subcutan.

Thier B erhält eine Dose virulenter Hühnercholera in eine kleine Hautwunde am Leibe.

Thier C erhält eine Dose virulenter Hühnercholera in gleicher Weise wie Thier B und 0,06 Hydraceti subcutan wie Thier A.

2./11. Thier C stirbt am Morgen.

Section 5 Stunden nach dem Tode. Abscess an der Impfstelle, welcher sich bis in die Bauchmuskulatur hinein erstreckt. Blutig seröse Exsudate in den Körperhöhlen. Blut flüssig. In den Lungen Infarcte und zahlreiche Blutungen. Grosse Milz. Blutungen in die Darmschleimhaut im Bereich des Coecums, starke Hyperämie des Dünndarms.

Im Trockenpräparate aus dem Herzblut mikroskopisch sehr zahlreiche Hühnercholeraabacillen. Aus den Gelatinerollröhrchen von Herzblut und Peritonealflüssigkeit geht Hühnercholera auf, welche Kaninchen und Mäuse vor Ablauf von 24 Stunden tödtet.

Die beiden anderen Thiere A und B bleiben gesund und am Leben.

In anderen ähnlichen Versuchen an Meerschweinchen erhielt ich neben der tödtlichen Hühnercholeraepticämie noch Mischinfectionen und pyaemische Metastasen.

Von besonderem Interesse ist noch der folgende Versuch:

30./11. Drei Meerschweinchen bekommen mit sterilisirten Instrumenten nach Abrasiren der Haut je eine 1½ cm lange glatte Schnittwunde am Bauch mit Durchtrennung der Fascie.

Thier A erhält ausserdem 0,1 g Pyrogallol subcutan.

Thier B erhält 0,02 Hydraceti subcutan.

Thier C dient als Controlle.

Zweck des Versuchs war, das Verhalten der Wunde bei der Selbstinfection durch die Mikroorganismen des Thierstalles zu beobachten.

Bei Thier C heilte die Wunde, wie in so viel anderen Fällen, durch Verklebung und war nach 2 Tagen als glatte Linie ohne Röthung oder Verdickung der Wundränder nur mit Schorf bedeckt. Bei den beiden anderen Thieren aber waren die Wunden am 2./12. in eitrige klaffende Geschwüre verwandelt, dieselben führten zu weitgehenden unterminirenden Phlegmonen mit theilweiser Hautgangrän. Bei Thier B war es am 13./12. endlich zur Vernarbung gekommen. Thier A wurde am 12./12. getödtet. Hier bestand noch weitgehende unterminirende Phlegmone, doch war es nirgends in den inneren Organen zu pyämischen Metastasen gekommen.

Die gleiche Beobachtung des veränderten Verlaufs der Heilung von Hautwunden nach Injection von Blutkörperchen zerstörenden Agentien wurde noch mehrfach an Meerschweinchen und Mäusen gemacht. Sie gewinnt ein besonderes Interesse dadurch, dass auch Rinne in seiner grossen Arbeit einen besonderen Nachdruck auf den Wundverlauf äusserer Wunden unter der Resorption septischtoxischer Substanzen legt.

Ogleich die Zahl der von mir angestellten Versuche nicht sehr gross ist, so zeigen sie doch, dass die Zerstörung rother Blutkörperchen ein Moment für das Zustandekommen secundärer Septicämie abzugeben vermag.

Die Anwendung auf das Verständniss der menschlichen Septicämie liegt klar. Auch hier sind eben fast immer die Ursachen gegeben, welche zur fraglichen Blutveränderung führen, sei es die Resorption von Fäulnisproducten bei verunreinigten Wunden, bei Puerperalfieber oder vom Darm aus, wie das besonders von Rinne

betont wird, sei es diejenige von Eiter oder concentrirten Staphylococcenptomainen wie bei der Osteomyelitis u. s. w. Auch der Einfluss der durch toxische Producte veränderten Blutbeschaffenheit auf den Verlauf von Wunden der Haut und Schleimhaut scheint eines Hinweises werth.

Zum Schluss ist wohl die therapeutische Bemerkung am Platze, dass bei allen auf septischen Zuständen beruhenden Fiebern grosse Vorsicht in Bezug auf solche Mittel, welche die Integrität der zelligen Blutelemente schädigen, erforderlich ist.

Die bei den obigen Versuchen benutzte Versuchsanordnung bot noch eine sehr günstige Gelegenheit, eine zweite Frage zu studiren, welche in der Litteratur der jüngsten Zeit eine gewisse Rolle spielt, diejenige nach der Bedeutung des sogenannten *Locus minoris resistentiae* für die Begünstigung des localen Haftens von Mikroorganismen, die, an anderen Stellen in den Organismus eingedrungen, durch die Blutbahn eine Verschleppung erfahren. Für diese Auffassung, die gewissermassen Glaubenssache geworden ist und welche, wenn sie sich im allgemeinen als richtig erwies, unsere Anschauungen über das Zustandekommen gewisser localer Bacterienkrankheiten wohl beeinflussen könnte, sprechen unter anderen einige Versuche von Rosenbach³⁹⁾ und F. Krause⁴⁰⁾ über Osteomyelitis, eine experimentelle Arbeit von Huber⁴¹⁾ über die Localisation des Milzbrandes unter dem Einfluss von Entzündung der Haut durch Crotonöl, und die Versuche von Heubner⁴²⁾ nach denen in der künstlich nekrotisch gemachten Harnblasenschleimhaut eine besonders intensive Anhäufung der von ihm benutzten Septicämieerzeuger stattfand. Gegen die Verallgemeinerung dieser Anschauung spricht zunächst das theoretische Bedenken, dass das normale Blut für nicht zu grosse Mengen von Mikroorganismen kein geeignetes Transportmittel ist, sondern sie im Gegentheil vernichtet. Gegen dieselbe hat sich dann auf Grund zahlreicher Versuche mit aller Entschiedenheit auch Rinne in seiner mehrfach citirten Arbeit ausgesprochen. Er vertritt den Standpunkt, dass locale Herde durchaus nicht eine günstige Gelegenheit für die Ansiedelung von Mikroorganismen durch Vermittelung des Kreislaufs schaffen, dass aber eine Schwächung der Widerstandskraft des Organismus im ganzen, eine Aufhebung der Fähigkeit des Organismus Bacterien abzutöden, durch irgend welche Ursache, vorzugsweise durch Resorption von Bacterienproducten bedingt, eine Disposition zu secundären Eiterungen, zu pyämischen Metastasen schafft. Die von mir angestellten Versuche, vor dem Erscheinen der Arbeit von Rinne begonnen und nach einer anderen Methode ausgeführt, haben im wesentlichen zu dem gleichen Resultate geführt.

Durch die Injection der genannten blutkörperchenzerstörenden Substanzen kann man Veränderungen verschiedensten Grades in den Parenchymen der Gewebe, vorzugsweise in Lungen und Darmcanal erzeugen, doch fehlt es fast nie an mikroskopisch erkennbaren coagulationsnekrotischen Herden auch in Leber, Nieren, Milz. Die Veränderungen im Darm steigern sich von der einfachen Hyperämie der Schleimhaut bis zur Blutung in der Muscularis mit oberflächlicher Schleimhautnekrose, in den Lungen finden sich Thrombosen, keilförmige hämorrhagische Infarcte und pneumonische Herde, welche im weiteren Verlaufe die bekannten secundären Veränderungen eingehen und schliesslich im Verlaufe von Wochen zur Bildung von weissen, auch makroskopisch erkennbaren Herden führen. Wenn überhaupt ein *Locus minoris resistentiae* für Mikroorganismen durch Vermittelung der Blutbahn bestand, so musste er sich bei diesen Versuchen, bei denen die Zwischenzeit zwischen Vergiftung und Bacterienimpfung beliebig gewählt werden konnte, von Bedeutung erweisen. Zur Feststellung dieser Frage wurden die Organe von mehr als 20 Thieren, Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, genau in zahlreichen Schnitten mikroskopisch untersucht, welche in verschiedenen Stadien der Vergiftung Impfungen oder Injectionen aufgeschwemmter Culturen von Staphylococcen, Streptococcen, Tetragenus, Hühnercholera, Milzbrand, Tuberculose erhalten hatten. Vergiftete Mäuse und Kaninchen, welche Impfungen mit echten Septicämieerregern, wie Milzbrand und Hühnercholera erfahren hatten, zeigten keinerlei Abweichung in Bezug auf die Vertheilung der Bacterien gegenüber den nicht vergifteten, nur geimpften Controllthieren; am deutlichsten war dies bei Impfungen mit abgeschwächtem Milzbrand erkennbar, der sich vorzugsweise in den Lungen localisirte, gleichviel, ob die Thiere auch noch Leberherde durch die Vergiftung hatten oder nicht. Meerschweinchen, welche eine Woche lang Injectionen von Pyrogallol erhalten hatten und später durch Injection von Staphylococcen septicämisch zu Grunde giengen, beherbergten grosse Mengen der injicirten Bacterien in Blut und Exsudat, wie die Cultur ergab; die grossen Herde in Milz und Lungen und deren Umgebung aber erwiesen sich auf sehr zahlreichen Schnitten nach den Methoden von Gram und Weigert als völlig frei von Staphylococcenanhäufungen. Weisse Mäuse, eine gegen Tuberculose immune Thierart, erhielten nach wiederholten Hydracetiinjektionen mehrfache Impfungen mit einer Tuberkelbacillencultur, die sich durch

*) Dieselben sind vor Erscheinen der Arbeiten von Buchner und Nissen begonnen, aber erst nach Kenntnissnahme und Benutzung derselben abgeschlossen worden. Der Ausspruch von Buchner auf der Naturforscherversammlung 1889, dass jede Zerstörung rother Blutkörperchen bei gleichzeitiger Anwesenheit von Bacterien eine Gefahr für den Organismus bilde (Ref. Therap. Monatsh. April), kam erst nach Fertigstellung dieser Arbeit zu meiner Kenntniss.

einen Versuch am Meerschweinchen als virulent erwies; bei der Tödtung 5 Wochen nach der Impfung zeigten zwar alle Mäuse tuberkelähnliche Knötchen in den Lungen, doch erwiesen sich dieselben mikroskopisch als Granulationsgewebe um thrombotische Gefässe und frei von Tuberkelbacillen. Also hat auch der *Locus minoris resistentiae* an der Immunität nichts zu ändern vermocht. Nur in 2 Fällen ergab sich ein positives Resultat; einmal fand sich reichliche Localisation von Staphylococcen in der Serosa des Dünndarms im Bereich von Darmblutungen, nicht aber entfernt von denselben, in einem zweiten Falle fanden sich bei einem Meerschweinchen, das 24 Stunden nach Tetragenusinjektion getödtet wurde, die Kokken sehr reichlich in der Pleura und den Alveolen der infiltrirten Lungen, sehr spärlich aber im Peritoneum und den Gefässen der von Herden fast freien Bauchorgane. Bei der verschwindend geringen Zahl der positiven Resultate gegenüber den negativen vermag ich nicht zu entscheiden, ob hier der Zufall oder besondere unbekannte Bedingungen mitspielten.

Die vorstehenden Versuche bestätigen somit die Darlegungen von Rinne dahin, dass im allgemeinen locale Herde keinen *Locus minoris resistentiae* für die Ansiedelung von Bakterien durch Vermittelung des Blutes abgeben, dass aber chemische Einflüsse, welche die Widerstandskraft des Organismus im ganzen herabsetzen, eine Disposition des Gesamtorganismus hervorrufen; sie erweitern die Rinne'schen Versuche dahin, dass diese Herabsetzung der Widerstandskraft im speciellen auf eine Zerstörung der Zusammensetzung des Blutes zurückzuführen sein dürfte.

Als Hauptresultat der vorliegenden Untersuchung ergibt sich aber das folgende:

Einigen Bakterienproducten, speciell denen der Fäulniss, kommt die Eigenschaft zu, rothe Blutkörperchen zu zerstören. Eine Zerstörung von rothen Blutkörperchen aber, welche dem defibrinirten Blute die Fähigkeit nimmt, Bakterien abzutödteten, bewirkt auch im lebenden Organismus eine derartige Herabsetzung der Widerstandskraft, dass Bakterien, welche sonst keine oder nur local pathogene Eigenschaften für den betroffenen Organismus haben, nunmehr die Fähigkeit erlangen in äusseren Wunden sicher zu haften und innerhalb der Blutbahn sich septicämisch zu vermehren.

Die dieser Arbeit zu Grunde gelegten Versuche sind zum Theil im Berliner pharmakologischen Institute, zum Theil im Berliner hygienischen Institute angestellt; für die Erlaubniss zur Anstellung derselben bin ich den Herren Professor Dr. Liebreich und Geheimen Medicinalrath Dr. Koch, für die vielfach mir durch Rath ertheilte Unterstützung den Herren Professor Dr. C. Fraenkel und Stabsarzt Dr. Behring zu grossem Dank verpflichtet.

Litteratur.

- 1) Klebs, Artikel Sepsis. Realencyklopädie. II. Aufl. Bd. XVIII. —
- 2) Grawitz u. de Bary, Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virch. Arch. 108. — Grawitz, Ueber die Bedeutung des Cadaverins für die Entstehung der Eiterung. Virch. Arch. 110. — Grawitz, Beitrag zur Theorie der Eiterung. Virch. Arch. 116. — 3) Scheurlen, Weitere Untersuchungen über die Entstehung der Eiterung; ihr Verhältniss zu den Ptomainen und der Blutgerinnung. Arch. f. klin. Chir. 36. — 4) Behring, Cadaverin, Jodoform und Eiterung. D. med. Woch. 1887, No. 32. — Behring, Jodoform und Acetylen. *ibid.* 1888 No. 20. — 5) Kaufmann, Arch. f. experimentelle Pathol. 1889. — 6) Rosenbach u. Kreibohm, Arch. f. klin. Chir. 37. — 7) Steinhaus, Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889. (In dieser Arbeit ist eine so ausführliche Litteraturangabe des vorliegenden Gegenstandes enthalten, dass unter Verweisung auf dieselbe die Erwähnung einzelner Untersuchungen übergangen werden konnte.) — 8) Janowski, Ueber die Ursachen der acuten Eiterung. Ziegler's Beiträge VI, 3. — 9) Fehleisen, Zur Aetiologie der Eiterung. Arch. f. klin. Chir. 36. — 10) Rinne, Ueber den Eiterungsprocess und seine Metastasen. Berlin 1889. — 11) Pawlowski, Virch. Arch. 117. — 12) Baumgarten, Lehrbuch S. 310 ff. und Jahresberichte. — 13) Bujwid, Traubenzucker als die Ursache der Eiterung neben Staphylococcus aureus. Ctbl. f. Bacteriol. 1888, IV, 18. — 14) Arloing, Compt. rend. 107. — 15) Charrin n. Roger, Semaine médicale 1889. — 16) Hoffa, Zur Lehre der Sepsis und des Milzbrandes. Arch. f. klin. Chir. 39. — 17) A. Baginsky, Zwei Fälle von Pyämie bei jungen Säuglingen. Virch. Arch. 115. — 18) Weigert, Artikel Pyämie. Realencyklopädie. II. Aufl. Bd. XVI. S. 253. — 19) Salomonsen u. Dircking-Holmfeld, Fortsch. d. Med. 1884. — 20) Rossbach, Ctbl. f. d. med. Wiss. 1882. — 21) Wyssokowitsch, Die Passirbarkeit der Lungen für die Bakterien. Mittheil. aus Brehmer's Heilanstalt. Wiesbaden 1889. p. 368. — 22) R. Koch, Die Aetiologie der Tuberculose. Mittheil. aus d. Gesundheitsamte Bd. II. p. 27. — 23) Fränkel u. Freudenberg, Ctbl. f. klin. Med. 1885 No. 45. — 24) Löffler, Mittheil. aus d. Gesundheitsamte Bd. II. p. 449. — 25) Kernig, Zeitschr. f. klin. Med. XII. 3. — 26) Ribbert, D. med. Woch. 1890. — 27) Panum, Virch. Arch. 60. — 28) A. Köhler, Ueber Thrombose und Transfusion, Eiter- und septische Infection und deren Beziehung zum Fibrinferment. Dorpat 1877. — 29) Rauschenbach, Ueber die Wechselwirkungen zwischen Protoplasma und Blutplasma. Dorpat 1882. — 30) Groth, Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blut. Dorpat 1884. — 31) Hauser, Ueber Fäulnissbakterien und deren Beziehungen zur Septicämie. Leipzig 1885. — 32) Grawitz, Virch. Arch. 106, p. 123. — 33) Koch, Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage 1884, p. 34. — 34) Behring, D. med. Woch.

1887, p. 423. — 35) Buchner, Ueber die bacterientödtende Wirkung des zellenfreien Blutstroms. Ctbl. f. Bacteriol. 1889, 25, 26. Arch. f. Hygiene X. 1 u. 2. — 36) Nissen, Zur Kenntniss der bakterienvernichtenden Eigenschaft des Blutes. Zeitschr. f. Hygiene VI. — 37) Silbermann, D. med. Woch. 1888 u. Virch. Arch. 117. — 38) Kaufmann, Die Sublimatintoxication. Breslau 1888 u. Virch. Arch. 117. — 39) Rosenbach, D. Ztsch. f. Chir. Bd. X. — 40) Krause, Fortsch. d. Med. Bd. II. — 41) Huber, Virch. Arch. 106. — 42) Heubner, Die experimentelle Diphtherie. Leipzig 1883. Die Litteratur dieser Frage ist ausführlich in Rinne's Abhandlung erwähnt.