[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)

Untersuchungen über die Lokalisation der Bakterien, das Verhalten des Knochenmarkes und die Veränderungen der Knochen, insbesondere der Epiphysen, bei Infektionskrankheiten.

Mit Bemerkungen zur Theorie der Rachitis.¹

Von

Prof. Dr. **Josef Koch**,
Mitglied des Instituts.

(Hierzu Taf. IV—VIII.)

Es ist bekannt, daß die Epiphysen und Gelenke bei einer Reihe von Infektionskrankheiten mit Vorliebe zu erkranken pflegen; auch gilt das Knochenmark als eine hervorragende Stätte sowohl der Ablagerung als auch des Unterganges von Bakterien. In einer früheren Publikation² habe ich darauf aufmerksam gemacht, daß auch im Epiphysenmark der Knochen von Kindern der ersten Lebensjahre, die an Infektionskrankheiten oder deren Folgezuständen gestorben waren, sich fast regelmäßig Bakterien kulturell und histologisch nachweisen lassen, und daß besonders die Rippen dieser Fälle vielfach die ersten Anfänge der rachitischen Knochenstörung zeigen.

Diese Befunde, sowie die Lücken, die unsere Kenntnisse über die Einwirkung von Bakterien auf den Knochen und seine Adnexe aufweisen, ließen es erwünscht erscheinen, etwas Genaueres über das Vorkommen der Bakterien an den Epiphysen, über die wichtige Frage der Ablagerung und des Unterganges der Mikroorganismen im Knochenmark und die Ver-

¹ Abgekürzt vorgetragen auf der 5. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Dresden 8. bis 10. Juni 1911.

² *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 13. Tagung*, gehalten in Leipzig 1909.

änderungen der Knochen selbst experimentell festzustellen. Auf diese Weise hoffte ich, zugleich Anhaltspunkte für die schwierige Beurteilung der Bakterienbefunde in den rachitischen Knochen zu gewinnen.

Soweit ich die Literatur übersehe, haben diese verschiedenen Fragen, abgesehen von den Arbeiten E. Fraenkels¹, bisher entweder gar keine oder nur eine sehr dürftige Beantwortung erfahren. Experimentell sind sie meines Wissens systematisch überhaupt noch nicht geprüft worden. Es handelt sich also um einen ersten Versuch, und da die Untersuchungen eines größeren Materials sehr zeitraubend sind, so habe ich mich zunächst auf bestimmte Bakterien und Versuchstiere beschränken müssen; immerhin dürften die Resultate meiner Studien in theoretischer wie praktischer Beziehung nicht ohne Interesse sein.

Technik und Untersuchungsmaterial.

Das Arbeiten mit den kleinsten Versuchstieren, Mäusen, Ratten und Meerschweinchen habe ich nach einer Reihe von orientierenden Versuchen wegen der Kleinheit der in Betracht kommenden Knochen wieder aufgegeben und später fast ausschließlich junge Kaninchen vom Durchschnittsgewicht 1200 bis 1500 g^{rm}, die sich noch im lebhaften Knochenwachstum befinden, verwendet. Auch Epiphysen von Affen, die einer Pneumo- und Streptokokkensepsis erlegen waren, habe ich untersuchen können, doch sind diese Befunde noch zu spärlich, um daraus allgemeinere Schlußfolgerungen ziehen zu dürfen.

Die Versuchstiere wurden auf intravenösem Wege mit Milzbrandbazillen, Strepto- und Pneumokokken infiziert. Vom Milzbrand standen mir mehrere virulente und weniger virulente Stämme, von denen die tödliche Dosis bei intravenöser Infektion des Kaninchens zwischen einer und dem zwanzigsten Teil einer Öse schwankte, zur Verfügung. Streptokokken wurden stets aus frischem Material (erysipelatöser Abszeß, Gelenkeiterung usw.) isoliert und in Pferdeserumbouillon gezüchtet (1 Teil Pferdeserum, 3 Teile Bouillon), in der sich übrigens die Virulenz ausgezeichnet erhalten läßt. Die Infektionsdosis betrug durchschnittlich 1 bis 1½ cem Pferdeserumbouillonkultur, doch kann man mit viel kleineren Dosen denselben Effekt erzielen.

Für eine erfolgreiche Pneumokokkeninfektion genügen bei jungen Kaninchen gewöhnlich einige Tropfen Herzblut einer mit dem *Diplococcus lanceolatus* geimpften und gestorbenen Maus, oder man infiziert mit dem Herzblut eines der Infektion erlegenen Kaninchens gleich ein zweites usw.

Der Nachweis der Bakterien im Knochenmark der Versuchstiere kann sowohl kulturell, als auch im Ausstrichpräparat leicht geführt werden, wenn man kleinere Partikelchen des Markgewebes auf passenden Nährböden in Petrischalen ausstreicht oder zur Anfertigung von Trockenpräparaten

¹ E. Fraenkel, Über Erkrankungen des roten Knochenmarkes, besonders der Wirbel und Rippen, bei akuten Infektionskrankheiten. *Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie*. 1903. Bd. XII. Hft. 4.

zwischen zwei Objektträgern verreibt. Will man größere Partien des Knochenmarkes der langen Röhrenknochen, z. B. des Femurs, für Reagensglasversuche gewinnen oder im Schnittpräparat untersuchen, so empfehle ich, die beiden Epiphysen an beiden Enden abzutragen und das Mark mit einem kleinen Stößel herauszupressen. Bei dieser Methode muß man allerdings auf den wichtigsten Teil, das Epiphysenmark, verzichten, erhält aber fast das ganze Mark der Diaphyse in fast unversehrtem Zustand.

Über die Menge und Verteilung der Bakterien an der Epiphyse konnten natürlich nur gefärbte Schnittpräparate, die vom entkalkten Knochen angefertigt wurden, zuverlässigen Aufschluß geben. Über die von mir angewandte Technik der Entkalkung und Färbung bemerke ich folgendes.

Die Versuchstiere wurden ausnahmslos unmittelbar nach dem Tode obduziert und die Organe noch lebendfrisch in die Härtingsflüssigkeit gebracht. Im übrigen wurde meist einheitlich verfahren und zur histologischen Untersuchung die letzten echten Rippen und das untere Ende des Femurs in die Härtingsflüssigkeit eingelegt. Die primäre Härtung erfolgte in der Lösung I der Kaiserlingschen Flüssigkeit, in der die Organteile je nach Dicke 24 bis 48 Stunden verweilten (Formalin 200.0, Wasser 1000.0, Kali nitric. 15.0, Kali acet. 30.0). Aus dieser Lösung kamen sie 24 Stunden in 85prozentigen Alkohol, hieran schloß sich die schonende Entkalkung der Knochen. Am besten hat sich mir hierzu die Salpetersäure in schwacher Konzentration bewährt (Acid. nitric. 30.0, Alcohol. absolut 70.0, Aqua dest. 300.0, Chlor. natr. 2.5). Nach genügender Entkalkung wurden die Teile 24 bis 48 Stunden in fließendem Wasser ausgewaschen. Da ich die Erfahrung gemacht habe, daß die Teile hierbei nur mangelhaft entsäuert werden, empfehle ich, nach beendeter Entkalkung die Stücke in eine 5prozentige Lithium- oder Natriumsulfatlösung auf 12 bis 24 Stunden zu bringen, um den Prozeß der Entsäuerung wirksamer zu gestalten. Ich rate hierzu aus dem Grunde, weil leider die in den Präparaten noch vorhandene Säure die Farben langsam auszieht. Am ehesten tritt dies bei den Bakterien ein. Auf diese Weise ist mir eine Reihe von Dauerpräparaten gänzlich verdorben.

Nach dem Auswaschen müssen die Organe wiederum gehärtet werden, und zwar in steigendem Alkohol. Es erfolgt dann die Aufhellung in Xylol und das Einbetten in Paraffin. Zur Erzielung dünner Schnitte ziehe ich Paraffin dem Zelloidin vor. Die kleinen Knochen der Versuchstiere eignen sich für die Einbettung in Paraffin verhältnismäßig gut.

Von Bakterienfärbungen, die für die Knochenschnitte in Betracht kommen, habe ich nach verschiedenen Versuchen als zweckmäßig die Gram-Safranin, Eosin-Methylenblau und die Färbung nach Pappenheim erprobt. Selbstverständlich kommt die Gramfärbung nur für solche Bakterien in Betracht, die grampositiv sind. Wir wenden sie in folgender Weise an:

1. Färbung 5 Minuten lang mit Karbolgentianaviolett (gesättigte alkoholische Gentianaviolettlösung, 10.05 prozentige Karbolsäurelösung 100.0);
2. Beizen mit Lugolscher Lösung, 1 Minute;
3. Trocknen mit Fließpapier;
4. Entfärben mit Alcohol absolut;

5. Färbung mit $\frac{1}{4}$ prozentiger Saffraninlösung, 1 bis 2 Minuten;
6. Differenzieren in Alcohol absolut., Xylol, Kanadabalsam. Knochenschnitte, die in dieser Weise gefärbt sind, gewähren einen außerordentlich schönen Anblick und geben ein kontrastreiches Bild. Der kalkhaltige Knochen und Knorpel ist rot gefärbt, Bazillen und Kokken präsentieren sich als blauschwarze Gebilde, ebenso die Kerne der Markzellen, die bei dem Akt der Entfärbung die Farbe gewöhnlich festhalten, was für die Orientierung nur vorteilhaft sein kann.

Eine Universalfärbungsmethode für Bakterien in Knochen ist die Eosin-Methylenblaufärbung nach Mann und zwar in der Modifikation, wie sie von Lentz angegeben ist. Als Farblösungen dienen 1. Eosin extra B Höchst 0.5, 60 prozentiger Äthylalkohol 100.0; 2. Löfflersches Methylenblau. Als Differenzierungsmittel werden gebraucht 1. alkalischer Alkohol (Alcohol absolut. 30, 1 prozentige Lösung von Natrium causticum in Alcohol absolut. 5 Tropfen); 2. saurer Alkohol (Alcohol absolut. 30.0, 50 prozentige Essigsäure 1 Tropfen).

Die Färbung geht in folgender Weise vor sich:

1. Färben in der Eosinlösung 1 Minute; 2. Abspülen in Wasser; 3. Färben in der Methylenblaulösung 1 Minute; 4. wiederum Abspülen im Wasser; 5. Abtrocknen durch vorsichtiges Aufdrücken auf Fließpapier; 6. Differenzieren in alkalischem Alkohol; 7. Differenzieren in saurem Alkohol; 8. Abspülen in Alcohol absolut., Xylol, Kanadabalsam.

Kalkhaltiger Knochen dunkelblau, Blutkörperchen rot, Bakterien tiefblau. Die Methode ist nicht so kompliziert, wie sie auf den ersten Blick scheint; sie hat den Vorzug, daß die meisten Bakterien im Schnitt gefärbt werden; auch gewährt sie einen sehr guten Überblick über die Blutverhältnisse des Knochens und seines Markes.

Auch die Färbung nach Pappenheim eignet sich in den meisten Fällen für die Bakterienfärbung in Knochenschnitten. Ich verwende sie in folgender Weise:¹

Methylengrün 00 kryst. gelblich 0.15, Pyronin 0.25, Alkohol 2.5, Glycerin 20, 0.5 prozentiges Karbolwasser 100.

Färbung 40 Minuten, dann kurzes Abspülen in Wasser, Abtrocknen und Entwässern der Schnitte in Alcohol absolut., Xylol usw.

Außer diesen speziell für die Färbung der Bakterien bestimmten Methoden habe ich auch die gewöhnlichen Färbungen, wie Hämatoxylin, van Gieson, angewandt. Da jede Färbung ihre bestimmten Vorzüge hat, so rate ich, stets verschiedene bei demselben Material anzuwenden; auf diese Weise gelingt es leicht, über Veränderungen, die bei der einen Methode vielleicht nicht deutlich hervortreten, sich Klarheit zu verschaffen.

I. Über die Lokalisation der Bakterien an den Epiphysen.

Geraten Bakterien von irgend einem Herd in die Blutbahn, so können sie mit dem Blutstrom in die verschiedensten Organe bis in die feinsten Verzweigungen des Kapillarsystems getragen werden. Aus dem Blute

¹ Vgl. Schmorl, *Untersuchungsmethoden*. 5. Aufl. S. 124.

selbst verschwinden die Bakterien jedoch verhältnismäßig schnell, um in einzelnen Organen haften zu bleiben. Drei Organe sind es vor allem, in denen die in die Zirkulation geratenen Bakterien abgelagert werden und in denen sie ihren Untergang finden, nämlich Milz, Leber und Knochenmark.

Ich habe nicht die Absicht, an dieser Stelle auf den genauen Mechanismus des Unterganges der Bakterien in Milz und Leber näher einzugehen, nur so viel möchte ich auf Grund experimenteller Studien bemerken, daß ganz besonders die Endothelien der feinsten Blutgefäße dieser Organe imstande sind, feinste korpuskuläre Substanzen und Mikroorganismen aus dem Blute außerordentlich schnell abzufangen und sie festzuhalten. Auf diese Weise erklärt es sich leicht, daß ins Blut eingeführte Bakterien schon nach wenigen Minuten aus dem Kreislauf verschwunden sind und nicht mehr nachgewiesen werden können.

Auch das Knochenmark ist als ein bakterizides Organ bekannt; andererseits findet man bei den verschiedenen Infektionen gerade das Epiphysenmark bakterienhaltig. Es ist das ein scheinbar paradoxes Verhalten, das zunächst unerklärlich erscheint. Es war daher wünschenswert, diesen Widerspruch aufzuklären. Dazu war es jedoch notwendig, zunächst einmal die Verteilung von Bakterien im Knochen und Knochenmark bei allgemeiner Infektion genauer festzustellen.

Daß im Epiphysenmark die Anzahl der Bakterien eine außerordentlich große sein kann, davon habe ich mich bei den verschiedensten Infektionen, bei der Milzbrand-, Strepto- und Pneumokokkenerkrankung des Kaninchens durch das Ausstrichpräparat oft überzeugen können. In den meisten Fällen ergibt die gleichzeitige Untersuchung des Herzblutes eine geringere Anzahl der betreffenden Mikroorganismen; zuweilen kann sogar das Herzblut selbst steril sein.

Bei der Milzbrandinfektion des Kaninchens, die ich zum Studium dieser Verhältnisse besonders empfehle, ist das Vorkommen der Bazillen im Herzblut, wie bereits kein geringerer als Robert Koch¹ konstatiert hat, oft so selten, daß man mehrere Gesichtsfelder durchmustern muß, ehe man einige findet.

Dagegen ist das Bild, das ich bei der systematischen Untersuchung der Epiphysengegenden erhielt, ein ganz anderes. In allen 20 Fällen habe ich im Epiphysenmark große Mengen, bei der Hälfte der akut zugrunde gegangenen Tiere geradezu kolossale Massen von Bazillen gefunden.

¹ Robert Koch, Die Ätiologie der Milzbrandkrankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des *Bacillus anthracis*. *Beiträge zur Biologie der Pflanzen*. 1876. Bd. II. Hft. 2.

Über die genauere Lokalisation und Anordnung der Bazillen an den Epiphysen ergaben die Schnittpräparate sehr instructive Bilder. Es zeigte sich nämlich, daß die Bakterien keineswegs gleichmäßig über die ganze Epiphyse verteilt sind, sondern daß es hier bestimmte Prädilektionsstellen gibt, an denen die Bazillen in erster Linie zu finden sind. Diese Prädilektionsstellen sind natürlich vor allem durch die Anordnung der Blutgefäße im Knochen und Knochenmark bedingt. Sie sind identisch mit jenen Stellen, an denen sich das Knochenwachstum in der Entwicklungsperiode abspielt, nämlich Epiphysenlinie und Periost.

Über die Anatomie des Gefäßsystems der Knochen sei hier kurz folgendes ins Gedächtnis zurückgerufen:

Die Blutgefäße des Knochens zerfallen in zwei Hauptgefäßgebiete, die im großen und ganzen ziemlich unabhängig von einander sind, das endostale und periostale Gefäßgebiet. Die in das Knochenmark durch das Foramen nutritium eingetretene Arterie löst sich fast sofort nach ihrem Durchtritt in parallel zur Längsachse verlaufende Äste auf, die sich sekundär in feinere, gegen die Peripherie hinziehende Äste verteilen. Feinste, nur aus einer Endothellage bestehende Kapillaren steigen bis zur Epiphysenlinie in die primären Markräume auf, wo sie unmittelbar am Knorpel umbiegen und ein Schlingennetz bilden. Sie gehen in weite Venen über, die außerordentlich zartwandig sind, und um die sich die Zellen des Knochenmarks gruppieren.

Vom periostalen Gefäßgebiet dringen Verzweigungen in die Substantia compacta des Knochens ein; sie benutzen die Haversischen und Volkmannschen Kanäle zu ihrem Verlauf im Knochen. Die Gefäße des endostalen und periostalen Gebietes stehen untereinander durch Anastomosen in Verbindung. Ob es wirkliche Lymphgefäße im Knochenmark und im Knochen selbst gibt, ist nicht erwiesen, dagegen kommen echte (nach Stöhr¹) in den oberflächlichsten Periostlagen vor.

Ein Hauptfundort der Bazillen im Bereich des endostalen Gefäßbezirkes bei der Milzbrandinfektion des jungen Kaninchens sind die primären Markräume der Ossifikationslinie, also dort, wo die Kapillaren an die Zellen des wachsenden Knorpels stoßen und von den Pfeilern verkalkter Knorpelgrundsubstanz begrenzt werden. Schon normalerweise werden die Knorpelzellen von den Sprossen sehr feiner Kapillaren erbrochen. In diesen Endkapillaren der primären Markräume finden sich die Bazillen in wechselnden Mengen, meist aber in großer Anzahl. Dem Verlauf der Blutgefäße entsprechend sieht man Fäden von Bazillen zur Knorpelknochengrenze ziehen. Am Knorpel angelangt, biegen sie entsprechend dem Verlauf der Anastomosen schleifen-

¹ Stöhr, *Lehrbuch der Histologie*. 1906. 12. Aufl.

artig um oder sie bilden Knäuel von Bazillen in den erbrochenen Knorpelzellen. Die Zeichnung Nr. 1, Tafel VIII gibt ein anschauliches Bild der Verhältnisse bei der Milzbrandinfektion des jungen Kaninchens.

Auch bei der Pneumokokkenkrankung bildet die Gegend der endochondralen Ossifikation einen Ansiedlungsort für die Diplokokken, die in kleinen Gruppen vielfach in der Höhle einer erbrochenen Knorpelzelle zusammenliegen. Es kann darüber kein Zweifel sein, daß sie sich ebenso wie die Milzbrandbazillen in den Gefäßschlingen der Endkapillaren angesiedelt und vermehrt haben.

Dagegen habe ich bei der Streptomykose die Mikroorganismen hier nur verhältnismäßig selten angetroffen. Ich werde weiter unten diese Infektion genauer besprechen, da sie mir auch in anderer Beziehung eine Ausnahmestellung einzunehmen scheint.

Ein zweiter Prädilektionsort im endostalen Gefäßbezirk sind die großen Bluträume der Venen des Epiphysenmarkes, die gewöhnlich stark erweitert und mit Blutkörperchen prall gefüllt sind. Bei einzelnen meiner Versuchstiere, die akut innerhalb 24 bis 36 Stunden blitzartig schnell zugrunde gingen, war die Anzahl der Bazillen so groß, daß das Gefäß gleichsam von Bazillen ausgestopft erschien, während in einigen anderen Fällen, wo die Infektion länger dauerte, zwischen den Blutkörperchen der Venen auffallend wenige und dann meist gut erhaltene Exemplare von Milzbrandbazillen zu sehen waren.

Sowohl der Inhalt als auch die Wandungen der Gefäße werden durch die innerhalb des Lumens befindlichen Bakterien schwer geschädigt. Besonders sind es die zarten Wandungen der Kapillaren an der Ossifikationsgrenze, die durch die Giftwirkung der Bakterien zerstört werden. Während z. B. die Milzbrandbazillen an der Epiphysengrenze in den Gefäßschlingen der Kapillaren anfänglich in Form von schleifen- und bogenartigen Windungen an den Knorpelzellen liegen und in sie hineindringen, geht diese Anordnung nach Zerstörung der Wandungen verloren, so daß dann ein unentwirrbarer Haufen von Stäbchen scheinbar unvermittelt den Knorpelzellen angelagert im primären Markraum liegt (vgl. Mikrophotographie Nr. 1, Tafel IV). Durch diese Zerstörung der Gefäße kommt in den vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung ein unregelmäßiges Bild in dem Verhältnisse zwischen Blutgefäßen und den Zellen des Knochenmarkes zustande, wodurch wiederum eine Beurteilung der ursprünglichen Beziehungen der Bakterien zu den Gefäßen außerordentlich erschwert oder ganz unmöglich wird.

Offenbar auf die Anwesenheit der Bakterien sind auch die Thrombosen der Gefäße sowie die Pigmentbildung zurückzuführen. Vielfach

sind diese von einem Netzwerk von Fibrin, in dessen Maschen oft Bakterien oder Reste derselben liegen, erfüllt, oder es finden sich im Lumen feinkörnige Massen, die durch einen Zerfall der roten Blutkörperchen entstanden sind; denn man sieht die Hälfte des Lumens zuweilen noch mit intakten Blutkörperchen erfüllt, während die andere von feinkörnigen Massen oder Fibrin eingenommen wird. Diese Veränderungen sind besonders gut bei der Eosin-Methylenblaufärbung zu sehen.

Auf eine eigenartige Anordnung der Milzbrandbazillen im Knochenmark meiner Versuchstiere möchte ich hier noch aufmerksam machen, nämlich auf das Vorkommen großer Bazillenhäufen, die aus einer Unzahl von Stäbchen bestehen und scheinbar unvermittelt im Knochenmark liegen; aber auch diese Häufen nehmen ihren Ausgang von den Blutgefäßen. Kommt es in einer Vene zu besonders starker Entwicklung der Bazillen, so wird ihre Wandung zerstört, die Bazillen wuchern weiter, und es sieht dann so aus, als wenn sie zwischen den Zellen des Knochenmarkes entstanden wären (vgl. Mikrophotographie Nr. 2, Tafel IV).

Die dritte Prädilektionsstelle ist das periostale Gefäßgebiet. Durch die Anastomosen dringen die Bakterien weiter in die ostalen, innerhalb der Haversischen und Volkmannschen Kanäle liegenden Gefäße ein, die der Längsrichtung der Knochen parallel laufen. Bei der akuten Pneumokokkeninfektion enthalten fast alle Gefäße zahlreiche Diplokokken. Außer dieser gewissermaßen regelmäßigen Verteilung der Bakterien im periostalen Gefäßgebiet fand ich bei einzelnen Tieren große Herde von Milzbrandbazillen, ebenso bei der Streptomykose riesige Kokkenherde, kleinere bei der Pneumokokkeninfektion.

Eine besondere Besprechung erfordert die Streptomykose. Im Gegensatz zu der zurzeit herrschenden Lehre, daß wir außer der weißen Maus kein geeignetes Versuchstier für Streptokokken besitzen, möchte ich betonen, daß das junge Kaninchen für die experimentelle Infektion sich sehr gut eignet. Voraussetzung dabei ist, daß man junge Kaninchen, keine zu geringen Dosen und die intravenöse Infektion wählt. Der Verlauf der Infektion bei ein und derselben Serie von Tieren, die gleichzeitig mit demselben Stamm und denselben Dosen infiziert wurden, ist entweder ein per-, subakuter oder chronischer.

In den per-akuten Fällen erliegen die Versuchstiere einer allgemeinen Sepsis innerhalb 24 bis 48 Stunden. Bei der Sektion sind makroskopische Veränderungen kaum nachzuweisen, während die bakteriologische Sektion eine Überschwemmung des Blutes und der verschiedensten Organe mit Streptokokken zeigt. Durchschnittlich 6 bis 10 Tage dauert die Erkrankung der Versuchstiere in den subakuten Fällen. Hier kann das Blut steril sein, während aus den inneren Organen die Erreger gezüchtet werden können.

In den chronischen Fällen, die sich über Wochen und Monate hinziehen können, kommt es zu Affektionen der Gelenke, besonders der hinteren Extremitäten mit Haarausfall. Die Tiere magern ab, können sich nur mühsam kriechend fortbewegen; es entwickeln sich häufig periartikuläre Eiterungen, die später in das Gelenk durchbrechen. Der Eiter ergibt Reinulturen von Streptokokken.

Zum Studium der Lokalisation der Streptokokken im Knochenmark an den Epiphysen eignen sich am besten die subakuten Fälle. Auffällig ist hier das Vorkommen der Streptokokken in vereinzeltten Herden, die über das Epiphysenmark, also im Bereich des endostalen Gefäßsystemes ungleichmäßig verstreut sind, und nach denen man eifrig suchen muß, um sie zu finden. Die Kapillaren der primären Markräume, die großen Venen des Knochenmarkes sind gewöhnlich frei von Kokken, obschon pathologische Veränderungen des Gefäßinhaltes, wie Thrombosen und Fibrinbildung, auf eine frühere Anwesenheit schließen lassen. Vielleicht stellen diese vereinzeltten Haufen nur die Überreste der durch die bakterizide Kraft des Blutes abgetöteten Streptokokkenmengen dar. Die Mikrophotographien Nr. 3 und 4, Tafel VI zeigen einen derartigen, nahe der Epiphyse gelegenen Streptokokkenhaufen. Eine Reaktion des umgebenden Gewebes mit Ansiedlung von Leukozyten, wie wir sie in anderen Geweben zu sehen gewohnt sind, fehlt hier vollkommen.

Auf eine andere sehr interessante Lokalisation der Streptokokken an den Epiphysen möchte ich weiter aufmerksam machen, nämlich auf eigenartige Herde, die im Periost und Perichondrium vorkommen, für das der *Streptococcus longus* eine Vorliebe zu haben scheint. Diese Periostherde, die ich sowohl an den Rippen als auch an den großen Röhrenknochen in unmittelbarer Nachbarschaft der Gelenke fand, sind zuweilen von einer außerordentlichen Größe und bestehen aus einer Unzahl von Kokken. Die Mikrophotographien Nr. 5 und 6, Tafel V geben bei schwacher Vergrößerung ein Bild derartiger Herde.

Zwar habe ich Periostherde der Rippen auch bei Milzbrand- und Pneumokokkentieren nachgewiesen, — die Bakterien scheinen sich also bei einer Reihe von Mikroorganismen in derartigen größeren Herden anzusiedeln —, aber es besteht doch ein Unterschied zwischen diesen und den periostalen Herden der Streptokokkeninfektion. Ihren Ursprung nehmen alle von einem Gefäß des Periosts. Aber während Milzbrandbazillen und Pneumokokken sich bei ihrer Vermehrung auf das Lumen oder doch die nächste Umgebung des Gefäßes beschränken, verbreiten sich die Streptokokken über das Gefäß hinaus und kriechen in die Saftspalten und Lymphbahnen des Periosts, das ja echte Lymphgefäße besitzt. Dieses Fortkriechen der Kokken auf dem Wege der Lymphbahnen be-

obachten wir ja gerade beim Streptococcus. Wie beim Erysipel die Streptokokken in den Lymphspalten der Haut sich verbreiten, wuchern sie hier in den Lymphspalten des periostalen und periartikulären Gewebes.

Diese Befunde sind geeignet, uns den Mechanismus der Beteiligung der Epiphysen und Gelenke bei einzelnen hämatogenen akuten Infektionen verständlich zu machen. In dem pathogenen Verhalten der Streptokokken dem Kaninchen gegenüber sehen bekanntlich viele Autoren die Hauptstütze für die Annahme, daß gewöhnliche Streptokokken beim akuten Gelenkrheumatismus des Menschen eine ätiologische Rolle spielen. Diese Hypothese wird jedoch von anderen Autoren abgelehnt, weil beim akuten Gelenkrheumatismus als einer Allgemeininfektion die Erreger im Blute regelmäßig gefunden werden müßten. Mag nun der Streptococcus longus der Erreger sein oder nicht, so ist die letztere Ansicht jedenfalls nicht zutreffend; denn meine Versuche zeigen, daß bei hämatogener Infektion nach Verschwinden der Kokken aus dem Blut und den übrigen Organen eine lokale Ansiedlung an den Epiphysen stattfinden kann. Diese Tatsache macht es auch verständlich, daß beim akuten Gelenkrheumatismus nicht in erster Linie die Gelenke selbst, sondern die peri- und paraartikulären Gewebsteile betroffen sind, was klinisch mit starker Schwellung und Rötung der affizierten Teile in die Erscheinung tritt.

Es steht also durchaus mit den Tierexperimenten in Einklang, wenn einzelne Forscher (Menzer u. a.) annehmen, daß Streptokokken von der primär erkrankten Tonsille auf dem Wege der Blutbahn die Gelenke befallen. Nur möchte ich darauf hinweisen, daß es sich hier zunächst um eine Erkrankung der para- und periartikulären Gewebe handelt, von denen aus die Gelenke erst sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden können. Damit stimmt auch die Tatsache gut überein, daß der Inhalt des Gelenkes selbst trotz starker Schwellung und Ergusses meist steril ist.

Ähnlich wie beim Gelenkrheumatismus haben wir uns auch die Entstehung der Gelenkaffektion bei einer gonorrhöischen Infektion vorzustellen. Gerade bei dieser ist die Beteiligung des para- und periartikulären Gewebes besonders ausgesprochen. Offenbar ist hier die Lokalisation der Gonokokken zu suchen, die auf dem Blutwege hierher getragen wurden. Eine primäre Infektion des Gelenkes findet verhältnismäßig selten statt. In dem symptomatischen Erguß werden deshalb die Kokken im Beginn der Gelenkaffektion nur selten gefunden. [Nach eigenen Untersuchungen.]

Überhaupt sind die Gelenke selbst durch den Knorpelüberzug gegen eine direkte bakterielle Infektion gut geschützt, wie die histologischen Präparate zeigen. In den akuten Stadien der Infektion habe ich trotz

der Anwesenheit enormer Bakterienmengen im endostalen und periostalen Gefäßbereich und Verschmälerung der Knorpelzellenlage durch die gegen sie andringenden, hyperämischen, Bakterien enthaltenden Gefäße das Gelenk selbst nie infiziert gefunden. Ganz vereinzelt sah ich z. B. am distalen Femurende, daß ein neugebildetes Gefäß den Knorpelüberzug perforierte und in die Gelenkhöhle vordrang. Nach Zerstörung der Gefäßwand durch die im Lumen befindlichen Bakterien kann in diesen Fällen natürlich eine Infektion der Höhle selbst erfolgen, wenn es den bakteriziden Kräften der Gelenkflüssigkeit nicht gelingt, die Keime abzutöten.

Es ist hier der Ort, einmal die Gründe zu erörtern, weshalb gerade an den Epiphysen und im Knochenmark überhaupt eine so starke Bakterienvermehrung stattfindet. In der Literatur begegnet man meistens dem Ausdruck „die Bakterien werden im Knochenmark abgelagert“ und verbindet damit die Vorstellung einer einfachen Deponierung der Bakterien im Mark durch das zirkulierende Blut. Diese Auffassung ist zu mechanisch und entspricht nicht den tatsächlichen Verhältnissen. Daß durch die Arteria nutritia dem Knochenmark Bakterien zugeführt werden, ist gewiß richtig; aber die bei weitem größte Menge der hier bei einer akuten Infektion gefundenen Bakterien besteht nicht aus den dem Mark durch das Blut zugeführten Mikroorganismen, sondern sie kommt in der Hauptsache durch eine starke Vermehrung der Keime zustande. Speziell für die Ansiedlung an den Prädilektionsstellen der Epiphysen sind Gründe maßgebend, die sowohl durch anatomische, als auch durch physiologische und pathologische Verhältnisse bedingt sind.

Die Verbreitung im Knochen und seinen Anhängen überhaupt ist zunächst durch die anatomischen Verhältnisse der Gefäßbezirke, des endostalen und periostalen bzw. perichondralen Gefäßnetzes gegeben. In die Substanz des Knochen- und Knorpelgewebes selbst können zwar Bakterien eindringen, aber dieses Vorkommen spielt doch gegenüber der Verbreitung durch die natürlichen Bahnen der Gefäße keine große Rolle. Im allgemeinen bleiben die Keime hierauf beschränkt. Damit ist aber noch nicht die Tatsache erklärt, warum die Bakterien gewisse Prädilektionsstellen haben, und warum an einzelnen Stellen des Gefäßsystems des Knochens eine besonders starke Vermehrung erfolgt.

Was nun zunächst die Ossifikationslinie anbetrifft, so wissen wir, daß zumal bei jungen Tieren und beim Kinde schon unter normalen Verhältnissen zur Zeit des lebhaftesten Wachstums hier eine physiologische Hyperämie herrscht. Führt das Blut Bakterien mit sich, so werden sie ihre entzündungserregenden Reize deshalb an dieser Stelle auch in vermehrtem Maße bemerkbar machen. Dazu kommen die eigenartigen lokalen Gefäßverhältnisse; die bis zum Epiphysenknorpel verlaufenden

Blutgefäße stellen keineswegs hier endigende Kapillaren dar, sondern sie bilden ein Gefäßschlingennetz, in dem Bakterien bei der hier herrschenden Verlangsamung des Blutstromes leichter haften bleiben, ähnlich wie in den Kapillarschlingen des Glomerulus der Niere, in dem bekanntlich bei einzelnen Tieren z. B. der Maus, auch große Mengen von Milzbrandbazillen sich vorfinden, und mit dem sich diese an der Ossifikationsgrenze sich abspielenden Vorgänge gut vergleichen lassen. Daß die Kapillaren der primären Markräume in der Tat an der Knorpelgrenze ein Netz von Schlingen bilden, läßt sich aus der in frischen Fällen der Infektion, wenn die zarten Endothelwandungen noch nicht zerstört sind, vorhandenen Anordnung der Bazillenfäden erkennen, die mit den Kapillaren oft am Knorpel umbiegen und einen schleifen- und schlingenartigen Verlauf zeigen (s. Fig. 1, Taf. VIII). Sind die Wandungen zerstört, so entsteht in dem Hohlraum der erbrochenen Knorpelzellen ein größerer Blutraum, in dem die Bazillen, wie wir noch später sehen werden, gewöhnlich den inzwischen gebildeten Antikörpern des Blutes erliegen. Auf diese Weise können erhebliche Mengen von Bazillen in den primären Markräumen der Ossifikationsgrenze ihren Untergang finden.

Für das Periost, der zweiten Appositionsstelle des wachsenden Knochens dürften außer dem physiologischen Moment, der Wachstums- hyperämie, die lokalen Gefäßverhältnisse, zumal das Vorkommen von Endkapillaren, für eine vermehrte Ansiedlung der Bakterien maßgebend sein.

Die starke Vermehrung der Bakterien in den Venen des Epiphysenmarkes muß dagegen in erster Linie auf die verlangsamte Blutzirkulation zurückgeführt werden. Die hier schon normalerweise langsame Strömung ist in den hyperämischen vielfach mit pathologischem Inhalt wie Fibrin, zerstörten roten Blutkörperchen gefüllten Gefäßen, noch stärker gehemmt, so daß auf diese Weise gute Wachstumsbedingungen für die Entwicklung der pathogenen Keime vorhanden sind.

II. Über den Untergang der Bakterien im Knochenmark.

Außer der starken Vermehrung der Bakterien im Knochenmark findet hier während der Dauer der Infektion noch ein anderer wichtiger Vorgang statt, nämlich der Untergang des die Infektion verursachenden Erregers.

Daß dem Knochenmark eine hohe bakterizide Kraft eigen ist, wird von vielen Autoren angenommen. Auf welche Weise jedoch die Vernichtung der Bakterien erfolgt, ob das lebende Blut sie abtötet, also eine extrazelluläre Auflösung stattfindet, oder ob die Vernichtung der Keime von den zelligen Elementen des Markgewebes besorgt wird, darüber ist

bisher noch nichts Sicheres bekannt. Zum Studium dieser Verhältnisse eignet sich die Milzbrandinfektion ganz besonders gut, weil wegen der Größe der Bazillen die Beobachtung der sich an ihnen abspielenden Veränderungen außerordentlich erleichtert wird.

A priori kommen als bakterizide Organe des Knochenmarkes nur zwei Elemente in Betracht, das Blut und die verschiedenen spezifischen und nichtspezifischen Zellen des roten Knochenmarkes, Endothelien, Myoblasten, Myelozyten, eosinophile Leukozyten, Megakaryozyten usw.

Wenn man das Übersichtspräparat der Epiphysengegend einer Rippe oder eines Femurs eines der akuten Milzbrandinfektion erlegenen Kaninchens aufmerksam durchmustert, fällt auf, daß Unterschiede in der Größe, der Gestalt und Färbbarkeit der Stäbchen vorhanden sind. Neben normal großen, intensiv gefärbten Bazillen trifft man kleinere Exemplare, die schwächer tingiert, zuweilen nur den vierten Teil der Größe des normalen Bacillus haben. Der Größenunterschied ist so auffallend, daß man glaubt, ein anderes Stäbchen vor sich zu haben, besonders dann, wenn die einzelnen Individuen eines größeren Bazillenherdes sämtlich die gleiche Größe haben, wie ich es bei einzelnen Tieren gefunden habe. Gewöhnlich kommen aber in den großen, vereinzelt liegenden Bazillenhäufen zwischen den normal großen und gefärbten Individuen bis zu den kleinsten Formen alle Übergänge vor. In den langen Bazillenfäden, die die Gefäße durchziehen, wechseln bei der Gramfärbung Exemplare, die die blaue Farbe des Karbolgentianaviolett behalten haben, mit kleineren schmälere Formen, die sich entfärbt und die Gegenfarbe des Saffranins noch angenommen haben; ja zuweilen bestehen ganze Bazillenfäden nur noch aus schmalen kleinen Einzelgliedern und präsentieren sich als eben noch sichtbare „Schatten“ zwischen den roten Blutkörperchen. Auch eigentümlich gekrümmte und gewundene Formen von Bazillen kommen vor (vgl. Zeichnung Nr. 2, Taf. VIII und Mikrophotographie Nr. 1 u. 2, Taf. IV). An anderen Orten sieht man innerhalb von Fibrin und zerfallenen Blutkörperchen nur Reste von Stäbchen, Bazillenfragmente, kokken- und stäbchenartige Elemente regellos zwischen zahlreichen Zellen des Markgewebes besonders dann, wenn nach der Zerstörung der Blutgefäße die Grenzen zwischen ihnen und den Markzellen im späteren Stadium der Infektion sich verwischt haben.

Wie sind diese auffallenden Unterschiede in Gestalt und Färbbarkeit der Bazillen zu erklären? Es kann darüber kein Zweifel herrschen, daß die kleinen, schmalen blaßgefärbten Stäbchen, die Bazillenfragmente, dem Untergang geweihte Formen darstellen, also als Degenerationerscheinungen zu deuten sind. Der Einwand, daß es Kunstprodukte sind, die durch die jeweilige Färbung hervorgerufen werden,

ist hinfällig. Denn man erhält die Degenerationsformen bei allen Färbungen, gleichgültig, ob man nach Gram, mit Eosin-Methylenblau oder nach Pappenheim färbt. Es ist immer dasselbe Bild.

Während ich früher auf Grund meiner Phagozytosestudien geneigt war, den Leukozyten im Sinne Metschnikoffs die größere Bedeutung als bakterizide Elemente zuzuerkennen, bin ich durch die Beobachtung des Unterganges der Milzbrandbazillen im Knochen- und Epiphysenmark anderer Ansicht geworden. Wenn man sieht, wie z. B. im Blut einer Vene oder eines primären Markraumes, also auf einem verhältnismäßig kleinen Bezirk, zahlreiche Bazillen aufgelöst werden, und zwar ohne Mitwirkung irgendwelcher leukozytärer Elemente, so muß man die bakterizide Kraft des Blutplasmas als eine außerordentliche bezeichnen. Die Bazillen schwinden zwischen den roten Blutkörperchen der erweiterten Gefäße dahin, wie ein Stückchen Zucker im Wasser.

Ich will jedoch nicht unterlassen, hier zu erwähnen, daß bereits schwer degenerierte Stäbchen und ihre Reste, Granula und Fragmente, von leukozytären Elementen aufgenommen werden. Solche Bilder kommen vor — man sieht sie besonders bei den isoliert liegenden Bazillenhäufen — gegenüber der starken Bakteriolyse innerhalb der Blutgefäße kann diese Tätigkeit der Phagozyten nur als eine untergeordnete im Kampfe mit den Bazillen gelten. Sie nehmen lediglich die Trümmer und Reste der durch das Blut bereits vernichteten oder doch schwer geschädigten Milzbrandbazillen weg. Übrigens sind die Gefäße des Epiphysenmarkes auf dem Höhestadium der Infektion meist frei von leukozytären Zellen, so daß sie schon aus diesem Grunde bei dem Untergang der Keime keine Rolle spielen können. Dagegen sind die Endothelien ausgesprochene phagozytäre Zellen, die oft große Mengen Pigment, das von der Zerstörung roter Blutkörperchen herrührt, aufgenommen haben.

In derselben Weise wie die Milzbrandbazillen finden auch die Strepto- und Pneumokokken in den hyperämischen Gefäßen des Knochenmarkes ihren Untergang, doch sind die kleinen Kokken zum Studium des Unterganges bei weitem kein so gutes Objekt wie der große Milzbrandbacillus.

Es kommen also während der Dauer der Erkrankung bei den von mir untersuchten bakteriellen Infektionen im Epiphysenmark neben normalen Individuen auch zahlreiche deformierte und im Untergang begriffene Exemplare vor, ja in den meisten Fällen übertrifft, wie ich mich bei einer Reihe von Tieren überzeugen konnte, die Zahl der degenerierten die Zahl der gut erhaltenen Exemplare, und so kann es geschehen, daß z. B. bei der Milzbrand- und Pneumokokkeninfektion die Gefäße in einzelnen Fällen fast ganz frei von Keimen gefunden werden. Beim

Milzbrand sind zuweilen nur die außerhalb gelegenen Bazillenhäufen übrig geblieben. Die Zahl der beim Tode des infizierten Tieres nachweisbaren Keime stellt also nur einen Bruchteil der in Wirklichkeit während des Verlaufes der Infektion vorhandenen Bakterien dar. Daß in der Tat größere Mengen von Bakterien im Knochenmark vorhanden gewesen sein müssen, geht aus den pathologischen Veränderungen am Knochen hervor, die man in diesen Fällen konstatieren kann. Wie wir weiter unten sehen werden, kann es bei akuten Infektionen, zumal der Pneumo- und Streptokokkenkrankung, zu einem vollständigen Untergang der Knochenspongiosa der langen Röhrenknochen kommen. Die Mikrophotographie Nr. 8, Taf. VI zeigt diese Veränderungen nach einer Pneumokokkeninfektion. Die tief greifenden pathologischen Veränderungen können nur durch die Anwesenheit der Diplokokken entstanden sein, obschon diese beim Tode des Tieres nicht mehr nachweisbar waren; sie waren bereits vorher abgetötet worden, woraus weiter zu schließen ist, daß die Vernichtung der Bakterien in den Gefäßen des Knochenmarkes sehr schnell erfolgen kann.

Während der Infektion müssen zwei Phasen existieren, erstens die der Vermehrung, zweitens die der Vernichtung der pathogenen Keime. Die Tiere sterben jedoch nicht immer in derselben Phase, manche auf der Höhe der Infektion, in diesen Fällen findet man oft enorme Mengen von Bakterien; andere dann, wenn bereits der größte Teil der Keime durch die bakterizide Kraft des Blutes vernichtet ist; jedoch lassen sich diese Phasen nicht immer scharf trennen.

Wir können weiter schließen, daß im Epiphysenmark wirksame Antikörper während der Infektion gebildet werden, die zunächst während der Phase der Vermehrung nicht vorhanden sein können, sondern erst später, wenn ein starker Zerfall der Bakterien stattfindet. Es immunisiert sich also der Organismus während der Infektion gewissermaßen selbst, andererseits hat der Untergang der Keime auch deletäre Folgen für den Gesamtorganismus und zwar insofern, als durch die Auflösung der Keime entsprechende Mengen von Endotoxinen frei werden, die neben den sonstigen Veränderungen zu einer Vergiftung des infizierten Individuums führen. Ich glaube, daß der oft blitzartig auftretende Tod der Milzbrandtiere auf den plötzlichen starken Zerfall der Bazillen im Organismus zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen bestätigen für das Knochenmark die Ansichten R. Pfeiffers und seines Schülers Radziewsky¹,

¹ Radziewsky, Untersuchungen zur Theorie der bakteriellen Infektion. *Diese Zeitschrift*. Bd. XXXVII.

der für eine Reihe von Mikroorganismen festgestellt hat, daß bei der tödlichen Infektion die Mikroben durch die bakterizide Fähigkeit der freien Gewebsflüssigkeit, Exsudat der Peritonealhöhle, Ödem des subkutanen Gewebes, abgetötet werden, also extrazellulär, wie R. Pfeiffer stets behauptet hat, ihren Untergang finden. Im Knochenmark ist es das zirkulierende Blut und zwar, wie es scheint, in der Hauptsache das unveränderte, dem die keimvernichtende Tätigkeit zufällt.

Die Ansichten R. Pfeiffers, die durch die neueren Phagozytosestudien erschüttert schienen, haben durch meine Untersuchungen über die bakterizide Tätigkeit des Knochenmarks eine neue Stütze erhalten. Diese Beobachtungen können deshalb eine besondere Bedeutung beanspruchen, weil sie ein getreues Bild der tatsächlichen im Organismus sich abspielenden Vorgänge geben. Gegenüber der direkten Beobachtung aber können Reagensversuche über den Mechanismus der Bakterizidie keinen großen Wert beanspruchen. Reagensglasversuche, die ich selbst über die Einwirkung von feinsten Knochenmarksemulsionen auf Bakterien angestellt habe, sind sämtlich resultatlos verlaufen.

III. Über die histologischen Veränderungen des Knochens.

Zum Studium der Veränderungen, die durch die Anwesenheit der Bakterien bei allgemeiner Infektion an den Knochen entstehen, eignen sich am besten die Rippen und der Femur junger Kaninchen. Die Knochen alter Tiere bereiten technische Schwierigkeiten. Die Entkalkung dauert länger, das Gewebe ist spröder, was sich bei der Herstellung dünner Schnitte sehr unangenehm bemerkbar macht.

Zum Verständnis der pathologischen Veränderungen ist es nötig, sich die normalen Verhältnisse der Epiphysengegend kurz ins Gedächtnis zurückzurufen. Auf der Mikrophotographie Nr. 7, Taf. VII ist die Rippenepiphyse eines jungen normalen Kaninchens als Vergleichsobjekt abgebildet.

Am Epiphysenknorpel des Kaninchens kann man ebenso wie am menschlichen Knorpel unterscheiden: 1. die Zone des ruhenden Knorpels, in der die Zellen ohne besondere Anordnung vermehrt sind, 2. die Zone der längsgestellten, auch Säulen oder Kolonnenzone genannt, 3. die Zone der blasig aufgequollenen, der hypertrophischen Zellen, 4. die provisorische Verkalkungszone, in der die Interzellulärsubstanz verkalkt ist.

Gegen diese Zone dringen die Kapillaren des Markes vor, bringen sie zum Zerfall und wachsen in die aufgebrochenen Knorpelzellen ein. Diese werden frei und gehen zugrunde. So entsteht eine Aushöhlung in der Verkalkungszone, der sogenannte „primäre Markraum“.

Die verkalkte Knorpelgrundsubstanz ragt, indem immer neue Partien des Knorpels einschmelzen, in Form von zackigen Fortsätzen in den Mark-

raum hinein. Diese Pfeiler verkalkter Knorpelgrundsubstanz begrenzen die primären Markräume, deren Breitendurchmesser beim Kaninchen gewöhnlich der Breite von 1 bis 2 Knorpelzellensäulen entspricht. An den Resten der verkalkten Knorpelgrundsubstanz machen sich dann die ossifikatorischen Vorgänge bemerkbar, die dadurch charakterisiert sind, daß von dem Markgewebe Osteoblasten sich den Bälkchen stehengebliebener Knorpelgrundsubstanz anlagern, und so weiteren Knochen bilden. Auf diese Weise entsteht ein System untereinander anastomosierender Knochenbälkchen, die sich von der Epiphysenlinie als Spongiosa in das zellige Markgewebe tief hinein erstrecken (vgl. Mikrophotographie Nr. 7, Taf. VII).

Die pathologischen Veränderungen der Knochen der einer Allgemeininfektion erlegenen Versuchstiere machen sich hauptsächlich an den Appositionsstellen bemerkbar, also dort, wo in erster Linie das Knochenwachstum vor sich geht. Im Bereich des endostalen Gefäßsystemes ist dies die Knorpelknochengrenze, im periostalen die innere Schicht des Periosts. Es sind dies aber, wie ich vorher weiter ausgeführt habe, dieselben Stellen, welche die Bakterien zur Ansiedlung bevorzugen und die die Hauptangriffspunkte der pathogenen Keime bilden.

Wir sehen, daß unter dem Einfluß der durch die Bakterien hervorgerufenen Hyperämie und Bildung neuer Gefäßschlingen im Bezirk der endostalen Kapillaren eine pathologische Markraumbildung vor sich geht. Sie bewegt sich nicht mehr in physiologischen Grenzen, sondern geht weit darüber hinaus, indem sie stürmischer und unregelmäßiger verläuft.

Infolge des Eindringens der sich neu bildenden Gefäßsprossen in den Epiphysenknorpel werden neue Knorpelzellen eröffnet; durch Konfluieren benachbarter Markräume infolge des Unterganges der Knorpelgrundsubstanz und des neu gebildeten Knochens entstehen unregelmäßige, größere plumpere, mit hyperämischen Gefäßen versehene Markräume, die sich unregelmäßig tief in den Knorpel hinein erstrecken. Den anfänglich nackten, nur aus einem Endothel bestehenden kapillaren Gefäßschlingen, deren Wand unter der Einwirkung der Bakterien zerstört wird, folgen später zellige Elemente, die vom bereits bestehenden Knochenmark nachgeschoben werden.

Auch die Knochenspongiosa und die Substantia compacta unterliegt weitgehenden Veränderungen, je nach der Intensität der Entzündung in verschiedenem Grade. In den leichten findet nur eine oberflächliche, auf einen schmalen Saum beschränkte Einschmelzung der Spongiosabälkchen durch die hyperämischen Markräume statt. In anderen Fällen schwinden Teile der Knochenbälkchen durch lakunäre Resorption. Die Folge dieser Prozesse ist, daß die Bälkchen schmaler

werden, so daß schließlich nur noch schmale Leisten übrig bleiben. Durch eine stürmische unregelmäßige Vaskularisation an der Ossifikationslinie kann in den schwersten Fällen die ganze Knochenspongiosa in kürzester Zeit vernichtet werden. Wie weit dieser Prozeß gehen kann, ist auf der Mikrophotographie Nr. 8, Taf. VI in instruktiver Weise zu sehen. Die gesamte Epiphysenspongiosa ist bis auf wenige Knochenbälkchen verschwunden und durch Markgewebe ersetzt. Derartig veränderte Knochen habe ich bei der Strepto-, Pneumo- und Staphylomykose angetroffen.

Durch die Anwesenheit der Bakterien, die mit der Zirkulation in die Gefäße der Haversischen und Volkmannschen Kanäle der Substantia compacta geraten sind, wird natürlich auch ein Reiz auf ihre Umgebung ausgeübt, die mit einer starken Hyperämie und gesteigerten Strömung innerhalb der Gefäße einhergeht. Die Gefäße nehmen an Volumen zu; dadurch aber wird auch Knochengewebe selbst in der unmittelbaren Umgebung der Gefäße eingeschmolzen und in weiterer Umgebung seines Kalkgehaltes beraubt.

Während im Gebiete des endostalen Gefäßsystems die Markraumbildung und die innere Knochenresorption gesteigert ist, sind die Vorgänge im Bereich des periostalen Gefäßbezirkes dadurch charakterisiert, daß neben der starken Hyperämie der Gefäße und einer vermehrten Wucherung der Zellen des ossifizierenden Periosts zugleich eine gesteigerte Knochenresorption der Substantia compacta stattfindet. Bei der Pneumokokkeninfektion habe ich außerdem eine lebhafte Neubildung von Kapillaren, die vom Periost in die kompakte Substanz des Knochens hineinwuchern, mit zahlreichen Pneumokokken im Lumen beobachtet.

Aus den vorhergehenden Ausführungen geht hervor, daß die Knochen bei Infektionen verschiedener Ätiologie schwere Veränderungen erleiden können. Durch Einschmelzung von Knochen- substanz nimmt die innere Markhöhle an Größe zu. Auch der Breiten- durchmesser des Knorpels und des Periosts wird durch die lebhafte Wucherung ihrer Zellen größer; die Verbreiterung der Epiphysenlinie fällt schon bei der makroskopischen Betrachtung und Vergleich mit einer normalen Rippe ohne weiteres auf (vgl. Mikrophotographie Nr. 7 u. 8, Taf. VI u. VII). Infolge der gesteigerten Blutzirkulation erleidet der gesamte Knochen einen Verlust von Kalksalzen, eine wichtige Tatsache, die bereits Kassowitz in seiner großen Rachitisarbeit mit den Worten ausgesprochen hat: „daß eine jede Hyperämie im Knochen und in den knochenbildenden Geweben, sei sie nun eine einfach fluxionäre oder eine entzündliche, imstande ist, eine relative Armut an anorganischen Bestandteilen hervorzurufen“.

Dieser Satz trifft auch für den Knochen bei akuten Infektionen in jeder Weise zu. Daß derartig veränderte Knochen biegsamer und weicher als normale sind, bedarf keiner weiteren Ausführung.

Neben diesen durch die veränderte Blutströmung herbeigeführten Veränderungen, die also als eine indirekte Bakterienwirkung zu betrachten sind, kommt sicher auch eine direkte Schädigung des Knochengewebes vor, wenn nach Zerstörung der Gefäßwandung die Keime in unmittelbarem Kontakt mit Knochen und Knorpel kommen. Dafür sprechen Befunde, die man bei akuten Infektionen zuweilen an der Knochenspongiosa bemerken kann, daß nämlich größere Teile der Bälkchen wie aufgefaserter erscheinen und keine Kernfärbung mehr annehmen. Es dürfte sich hier um eine Nekrose der Knochenbälkchen handeln, die durch eine direkte Einwirkung der Bakterien zustande kommt.

IV. Über bakteriologische und histologische Befunde an den Epiphysen von Kindern, die an Infektionskrankheiten gestorben sind. Zur Theorie der Rachitis.

In den Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft (Leipzig 1909) habe ich bereits darüber berichtet, daß in den Rippenepiphysen von Kindern, die an Infektionskrankheiten, wie Masern, Diphtherie, Keuchhusten, Scharlach, Gastroenteritis usw. und deren Folgezuständen zugrunde gegangen sind, Bakterien sowohl kulturell als auch auf Schnittpräparaten nachgewiesen werden können. Die Zahl und Art der im Epiphysenmark vorkommenden Mikroorganismen ist manchmal sehr verschieden. Stäbchen, Kokken und Diplokokken kann man hier antreffen. Vorwiegend sind es Streptokokken, Stäbchen vom Aussehen des *Bacterium coli*, Staphylo- und Diplokokken, die man hier finden kann.

Ich möchte an dieser Stelle hervorheben, daß es sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle keineswegs um eine Allgemeininfektion mit Anwesenheit der verschiedenen Bakterien im Herzblut handelt; das Blut kann vielmehr steril sein, während aus dem Saft des Epiphysenmarkes zahlreiche Bakterien gezüchtet werden können. Es sind dies vielfach Fälle, wo die Kinder nicht an der akuten Infektion selbst, wie z. B. Masern, Keuchhusten, sondern an deren Folgezuständen, wie Bronchopneumonie, sterben.

Es geht aus diesen Befunden hervor, daß während der verschiedensten Infektionskrankheiten im frühesten Kindesalter verschiedene Arten von Bakterien in die Blutbahn geraten und an den Epiphysen sich vermehren können, ohne daß eine Allgemeininfektion fortbesteht.

Daß die Knorpelknochengrenze des kindlichen Organismus eine Prädilektionsstelle für die Ansiedlung von Bakterien darstellt, dafür haben wir ja in der menschlichen Pathologie eine Reihe von Beispielen. Bei der Osteochondritis syphilitica siedelt sich die *Spirochaeta pallida* mit Vorliebe an der Ossifikationsgrenze der kindlichen Knochen an, während die Tendenz der Bevorzugung der Epiphysen im späteren Alter nicht mehr vorhanden ist. Analoge Beispiele sind die kindliche Knochentuberkulose, die Osteomyelitis acuta.

Was nun das Vorkommen der Bakterien in den von mir untersuchten kindlichen Epiphysen angeht, so hat es keinen Zweck, diese Funde einzeln zu schildern, da sie im allgemeinen zu wenig Charakteristisches an sich haben. Innerhalb der endostalen hyperämischen Gefäße, vielfach in den mit pathologischem Inhalt erfüllten Knorpelmarkkanälen liegen sie entweder vereinzelt oder zu kleinen Häufchen zusammen. Bemerkenswert dagegen ist die Lagerung der Streptokokken in vereinzelt, großen, über das Epiphysenmark verstreuten Herden, die offenbar durch Vermehrung einzelner Kokken entstanden sind. Es bedarf oft der eingehenden Musterung mehrerer Schnitte, um den einen oder anderen Haufen zu finden. Auch in den periostalen und perichondralen Gefäßen habe ich Streptokokken (hier aber nicht in Haufenform) in einzelnen Fällen angetroffen. Die Lokalisation der Streptokokken ist dieselbe, wie ich sie beim Tierexperiment beschrieben habe.

Auch das Schicksal dieser Bakterien gestaltet sich ebenso, wie ich es bei der künstlichen Infektion geschildert habe. Zwar sind hier die Verhältnisse nicht so leicht zu deuten, wie bei massenhaft vorhandenen großen Bazillen, aber an der Hand der bei der künstlichen Infektion gewonnenen Erfahrungen sowie einzelner Affenversuche dürfen wir annehmen, daß z. B. bei der lokalen Pneumo- und Streptokokkeninfektion der Epiphysen auf die Phase der Vermehrung diejenige der Degeneration und des Unteranges durch das Blut erfolgt.

Die histologischen Veränderungen, die man an diesen Knochen findet, bestehen in einer vermehrten Gefäßbildung und einer abnormen Hyperämie der Gefäße in den knorpelbildenden Geweben, in der krankhaft gesteigerten Knorpelzellenwucherung, in einer atypischen Markraumbildung, wodurch die Ossifikationsgrenze eine unregelmäßige zackige Gestalt bekommt, in einer Neubildung von Knorpelmarkkanälen, wodurch eine pathologische Einschmelzung des Knorpels und des Knochengewebes, sowie eine mangelhafte Verkalkung bedingt ist, in einer Wucherung des Periosts, kurz in Veränderungen, die wir als rachitische zu bezeichnen pflegen.

Es liegt nun der Gedanke nahe, diese rachitischen Veränderungen mit der Anwesenheit der sich in ihnen findenden Mikroorganismen in Zusammenhang zu bringen.

Die Ansicht, daß die rachitische Knochenstörung auf eine infektiöse Ursache zurückzuführen sei, ist ja bereits von einzelnen Forschern ausgesprochen worden, und die Annahme, daß dem Knochen, besonders aber den Stellen der hyperämischen Wachstumshyperämie infektiöses Material durch das zirkulierende Blut zugeführt wird, ist sehr einleuchtend.

Kassowitz¹, dem wir eine sehr eingehende und wichtige Arbeit über die Rachitis verdanken, glaubt, daß alle krankhaften Zustände des kindlichen Organismus in der Zeit des lebhaftesten Wachstums jene irritierenden Stoffe erzeugen können, die den entzündlichen Prozeß — d. i. nach ihm das eigentliche Wesen der Rachitis — an den Stellen des lebhaftesten Knochenwachstums hervorrufen und befördern sollen. Damit stimmt nach Kassowitz die Erfahrung überein, daß durch verschiedene Infektionskrankheiten, Masern, Keuchhusten, Bronchitis, chronische Pneumonie der Anstoß zur rachitischen Knochenstörung gegeben wird, daß ferner die Häufigkeit und Intensität der rachitischen Erkrankung im Verlauf des Winters sich steigert. Kassowitz nimmt an, daß es vor allem „die respiratorischen Noxen“, die in der Zimmerluft der elenden Proletarierwohnungen enthaltenen giftigen Stoffe sind, die durch die Respirationsfläche in die Zirkulation geraten und ihre reizende und entzündungserregende Wirkung in ganz besonderer Weise an den Prädispositionsstellen entfalten. Kassowitz hat die außerordentlich wichtige Tatsache bewiesen, daß die Kalkarmut der rachitischen Knochen ausschließlich auf der entzündlichen Hyperämie derselben beruht.

Die infektiöse Natur der Rachitis wird nach Edlefsen² durch ihr gehäuftes Auftreten in Häusern bewiesen, die gleichzeitig Krankheitsherde für Pneumonie, Gelenkrheumatismus und Cerebrospinalmeningitis sind.

Mircoli³ hält die Rachitis für eine chronische Osteomyelitis und identifiziert die Erreger mit den gewöhnlichen Eiterbakterien, den Strepto- und Staphylokokken.

Morpurgo⁴ hat mit einem von ihm gefundenen Diplococcus bei jungen Ratten typische rachitische Veränderungen, bei älteren Versuchstieren solche, die der Osteomalazie ähnlich waren, erzeugen können.

¹ Kassowitz, *Medizinische Jahrbücher*. Wien. Jahrgang 1879. 1880. 1881. 1882. 1884.

² Edlefsen, *Deutsche Ärztezeitung*. 1901. 1902. 1903.

³ Mircoli, Meine infektiöse Theorie des Rachitismus. *Archiv für klin. Medizin*. Bd. LX.

⁴ Morpurgo, *Centralblatt für allgemeine Pathologie und patholog. Anatomie*. 1902. Bd. XIII. Nr. 4.

Wenn auch einzelne Forscher sich zur infektiösen Theorie der Entstehung der Rachitis sympathisch geäußert haben, so scheiterte sie immer wieder an einer Reihe von Momenten, die eine allgemeinere Anerkennung verhinderten. Vor allem wurde darauf hingewiesen, daß Mikroorganismen im rachitischen Gewebe nicht nachzuweisen seien. In der Tat hat sich eine Reihe von Untersuchern mit ihrem Nachweis beschäftigt, durchweg mit negativem Erfolge. Fand man aber einmal Bakterien, so hielt man sie eben für banale Keime, wie sie in den Leichen rachitischer Kinder so oft gefunden werden, denen man aber eine pathogene Rolle nicht zutraute.

Die negativen Resultate sind in erster Linie auf den Mangel einer guten Färbemethode, auf die Schwierigkeit des Nachweises von Bakterien im Knochen überhaupt, nicht zum geringsten aber auf den Umstand zurückzuführen, daß ungeeignete Fälle, ältere und fortgeschrittenere, zur Untersuchung kamen, wo die Erreger, die Ursache der ersten Veränderungen, schon längst geschwunden waren. Ein sehr wichtiges Moment, das durch meine Untersuchungen für das Knochenmark zutage gefördert ist, darf nicht unberücksichtigt bleiben, nämlich die Tatsache, daß die pathogenen Bakterien im allgemeinen nach einem kurzen Stadium der Vermehrung durch Bildung spezifischer Antikörper in den hyperämischen Blutgefäßen abgetötet werden, aber lange genug an den Appositionstellen verweilen, um degenerative Veränderungen — und um die handelt es sich in den ersten Stadien — hervorzubringen. Was wir später am rachitischen Knochen sehen, sind vielfach Regenerationserscheinungen.

Bei den in den rachitisch veränderten Geweben vorkommenden Bakterien muß jedoch unterschieden werden zwischen pathogenen Keimen, wie z. B. Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken, die, wie die experimentellen Untersuchungen lehren, pathologische Veränderungen an den Epiphysen machen können, und den sekundär an den krankhaft veränderten Stellen als einem *Locus minoris resistentiae* sich ansiedelnden Mikroorganismen, unter denen Stäbchen aus der Gruppe des *Bacterium coli* im Kindesalter keine geringe Rolle spielen. Diese Mischbakterien können hier noch vegetieren, wenn die Erreger des primären Prozesses bereits abgestorben sind. Für ganz harmlose Saprophyten darf man sie aber nicht halten. Man kann von ihnen behaupten, daß durch ihre Gegenwart ein dauernder Reiz an den Epiphysen unterhalten wird, der wiederum eine chronische Hyperämie zur Folge hat. Durch die andauernde Blutfülle wird aber die Verkalkung der neu gebildeten Knochenpartien verhindert. Der Knochen bleibt weich und biegsam.

Bei bereits stark rachitisch veränderten Epiphysen ist es natürlich ein Ding der Unmöglichkeit, etwas Positives über die pathogene Bedeutung der hier vegetierenden Mikroorganismen auszusagen. Es ist deshalb nötig, Frühstadien zu untersuchen, wo die rachitische Knochenstörung sich in den ersten Anfängen befindet; hierfür eignen sich die Rippenepiphysen von Kindern, die an den Folgezuständen akuter Infektionskrankheiten gestorben sind, in den meisten Fällen besonders gut.

Ein derartiger Fall ist auf der Mikrophotographie Nr. 9, Tafel VII wiedergegeben. Sie stellt einen Teil der Rippenepiphyse eines $\frac{3}{4}$ Jahr alten Kindes dar, das an einer Bronchopneumonie nach Masern zugrunde ging. Makroskopisch war ein starker rachitischer Rosenkranz zu konstatieren. Die strotzend mit Blut gefüllten Kapillaren der primären Markräume dringen in diesem Fall regellos gegen die Knorpelknochengrenze vor, die durch eine pathologische Markraumgrenze eine unregelmäßige zackige Gestalt erhalten hat. In einzelnen Gefäßen ließen sich Streptokokken nachweisen, die hier, wie die Mikrophotographie Nr. 10, Tafel V zeigt, in starker Vermehrung begriffen sind. Es sei hier besonders hervorgehoben, daß es sich in diesem Fall keinesfalls um eine allgemeine Streptomykose handelt, da das Herzblut frei von Keimen war und auch klinisch keine Erscheinungen von Sepsis vorhanden waren.

Ein Beispiel des Vorkommens von Bakterien in den Knorpelmarkkanälen rachitischer Epiphysen gibt das Mikrophotogramm Nr. 11, Taf. VII wieder. Das $1\frac{1}{2}$ Jahr alte Kind hatte an Masern gelitten, die Rippenepiphysen zeigten ebenfalls eine stark rachitische Auftreibung. Man sieht von der Markhöhle einen Knorpelkanal senkrecht in das Knorpelgewebe aufsteigen (vgl. Übersichtsbild Nr. 11, Tafel VII). Am erweiterten Ende liegen in dem pathologisch veränderten Blutgefäß eine Anzahl von Kokken, deren genauere Charakterisierung an dem Schnittpräparat natürlich unmöglich ist (vgl. Mikrophotographie Nr. 12, Tafel VI). Das umliegende Knorpelgewebe zeigt hier deutliche Reaktion, indem es sich in indifferentes Bildungsgewebe verwandelt hat.

In zwei Fällen hochgradigster florider Rachitis mit letalem Ausgange habe ich in den Gefäßen der oberen und unteren Femurepiphyse sehr große Mengen von Bakterien der verschiedensten Art, Stäbchen und Kokken, in Schnittpräparaten nachweisen können.

Im vorstehenden habe ich die allgemeinen Gesichtspunkte entwickelt, die dafür sprechen, daß die rachitische Knochenstörung infektiösen Ursprunges ist. Vergleicht man die Vorgänge, die sich im Knochen und seinen Adnexen bei allgemeiner Infektion sowohl beim Menschen als auch im Tierexperiment abspielen, mit denen an rachitisch veränderten Knochen, so läßt sich nicht leugnen, daß beide Prozesse eine Reihe gemeinsamer

Charaktere tragen, daß sie im Grunde wesensgleich sind. Auf Grund meiner Studien komme ich mit Kassowitz zu dem Schluß, daß die Rachitis in der Hauptsache eine chronische vaskularisierende Entzündung der kindlichen Epiphysen ist, sehe die Ursache dieser Entzündung aber nicht in „respiratorischen Noxen“ oder anderen unfaßbaren Schädlichkeiten, sondern in Bakterien; freilich welche pathogenen Mikroorganismen bei der rachitischen Knochenstörung die Hauptrolle spielen, muß erst durch weitere experimentelle Untersuchungen an geeigneten Tieren festgestellt werden.

JOSEF KOCH:

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. IV—VIII.)

(Sämtliche Mikrophotogramme sind von Herrn Prof. Zettnow, dem ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank sage, angefertigt.)

Tafel IV—VII.

Mikrophotogramm Nr. 1. (Vergr. 500 fach.)

Stellt primäre Markräume an der Knorpelknochengrenze des Femurs eines jungen Kaninchens dar, das mit einer Öse 24stündiger Milzbrandkultur intravenös infiziert wurde. Tot nach 36 Stunden. Die Bazillen dringen mit den Kapillaren in die erbrochenen Knorpelzellen ein. Bazillen bereits in Degeneration begriffen.

Mikrophotogramm Nr. 2. (Vergr. 500 fach.)

Großer Bazillenhaufen im Knochenmark des Femurs eines mit Milzbrand ($\frac{1}{4}$ Öse 24stünd. Agarkultur) intravenös infizierten jungen Kaninchens. Tot nach 36 Stunden.

Mikrophotogramm Nr. 3. (Vergr. 125 fach.)

Teil einer Rippenepiphyse eines jungen Kaninchens, das mit $1\frac{1}{2}$ ^{cem} einer 24stündigen Pferdeserumbouillonkultur (Streptokokkenstamm Tornow I) intravenös infiziert wurde. Isolierter Streptokokkenherd nahe der Ossifikationsgrenze. Unregelmäßige Markraumbildung durch Untergang von Knorpelzellen und einzelner Spongiosabälkchen.

Mikrophotogramm Nr. 4. (Vergr. 500 fach.)

Zeigt den großen Streptokokkenhaufen des vorigen Bildes bei starker Vergrößerung. Eine Reaktion des angrenzenden Markgewebes kaum vorhanden.

Mikrophotogramm Nr. 5. (Vergr. 30 fach.)

Zeigt einen großen Streptokokkenherd im stark verbreiterten Periost einer Rippe nahe der Epiphysenlinie bei einem 1200 ^{grm} schweren jungen Kaninchen, das mit 1 ^{cem} Pferdeserumbouillonkultur am 27. IV. 1900 intravenös infiziert wurde. Tot nach 3 Tagen. Der Streptokokkenherd besteht aus einer ungeheuren Anzahl von Kokken, die in die Saftspalten des Periosts hineinwuchern.

Mikrophotogramm Nr. 6. (Vergr. 125fach.)

Gewaltiger Streptokokkenherd im Periost des Femurs in unmittelbarster Nähe des Hüftgelenkes bei demselben Tier. Von einem dichteren Zentrum aus verbreiten sich die Streptokokken in den Lymphspalten des benachbarten Gewebes.

Mikrophotogramm Nr. 7. (Vergr. 30fach.)

Normale Rippenepiphyse eines jungen, 1300 ^g schweren Kaninchens. Die Spongiosabälkchen erstrecken sich von der Ossifikationslinie tief in den Markraum hinein.

Mikrophotogramm Nr. 8. (Vergr. 30fach.)

Rippenepiphyse eines gleich schweren Kaninchens, das mit einer 24stündigen Pneumokokkenkultur, auf Pferdeblutagar gezüchtet, intravenös infiziert wurde. Tot nach 5 Tagen. Herzblut sowie Knochenmark frei von Pneumokokken, die durch die bakteriziden Kräfte des Organismus im Laufe der Infektion vernichtet wurden. Die Epiphysen haben tiefgreifende Veränderungen erlitten. Die ganze Spongiosa bis auf wenige Knochenbälkchen verschwunden und durch Markgewebe ersetzt. Die Markhöhle ist vergrößert, die Epiphysenlinie und das Periost breiter geworden. Unterschiede beim Vergleich mit dem vorhergehenden Bild der normalen Rippe besonders deutlich hervortretend.

Mikrophotogramm Nr. 9. (Vergr. 35fach.)

Teil der Rippenepiphyse eines $\frac{3}{4}$ Jahre alten Kindes, das an einer Bronchopneumonie nach Masern gestorben war. Das Übersichtsbild zeigt die unregelmäßige zackige Epiphysenlinie, gegen die zahlreiche, mit Blut strotzend gefüllte Gefäße andringen. Einzelne dieser Gefäße, deren Inhalt pathologisch verändert war, mit Streptokokken im Lumen.

Mikrophotogramm Nr. 10. (Vergr. 1000fach.)

Es zeigt ein einzelnes Gefäß des vorigen Bildes und die im Lumen in starker Vermehrung begriffenen Streptokokken bei starker Vergrößerung. Das Gefäß lag in unmittelbarer Nähe der Ossifikationslinie; im Gefäß die Schatten der Blutkörperchen noch zu erkennen. Leukozytäre Elemente fehlen vollkommen.

Mikrophotogramm Nr. 11. (Vergr. 25fach.)

Teil der rachitischen Rippenepiphyse eines $1\frac{1}{2}$ Jahre alten Kindes, das an Masern gelitten hatte. Von der Markhöhle steigt ein Knorpelmarkkanal senkrecht in die Höhe. In seinem erweiterten Ende liegt, wie

Mikrophotogramm Nr. 12 (Vergr. 500fach)

zeigt, ein Kokkenhaufen, das angrenzende Knorpelgewebe in indifferentes Bildungsgewebe verwandelt.

Tafel VIII.

Zeichnung Nr. 1. (Winkel Oc. 3, Obj. 3)

nach einem Gram-Saffraninpräparat als Übersichtsbild gezeichnet.

Teil der unteren Femurepiphyse eines jungen Kaninchens, das mit Milzbrandbazillen intravenös infiziert wurde. Das Bild zeigt, welche enormen Mengen von Bazillen an der Ossifikationsgrenze vorkommen können. Schlingen- und schleifenartiger Verlauf der Bazillen an der Knorpelgrenze deutlich sichtbar. Starke Wucherung der Knorpelzellen, die hypertrophisch und blasig aufgetrieben sind.

Zeichnung Nr. 2 (Ölimmersion Oc. 3)

nach einem Gram-Saffraninpräparat gezeichnet.

Gefäß aus dem Epiphysenmark einer Rippe eines nach 3 Tagen nach intravenöser Milzbrandinfektion zugrunde gegangenen Kaninchens. Das Gefäß, einem entkalkten Knochenbälkchen anliegend, von normalen und in starker Degeneration begriffenen Milzbrandbazillen fast ganz erfüllt.

Mikrophotogramm Nr. 1.

Mikrophotogramm Nr. 2.

Mikrophotogramm Nr. 6.

Mikrophotogramm Nr. 5.

Mikrophotogramm Nr. 10.

Mikrophotogramm Nr. 8.

Mikrophotogramm Nr. 4.

Mikrophotogramm Nr. 12.

Mikrophotogramm Nr. 3.

Mikrophotogramm Nr. 7.

Mikrophotogramm Nr. 11.

Mikrophotogramm Nr. 9.

Fig. 1.

Fig. 2.