[Aus dem hygienischen Institut zu Berlin.]

Ueber das Verhalten der Schleimhäute und der äusseren Haut in Bezug auf ihre Durchlässigkeit für Bakterien.

Von

Dr. Otto Roth,

Assistenten am hygienischen Institut zu Zürich.

Manche Erfahrungen sprechen dafür, dass Mikroorganismen durch die unverletzte Schleimhaut in den menschlichen Körper eindringen können. So ist es besonders das Prodromalstadium exanthematischer Infektionskrankheiten, wie Masern und Scharlach, die ja gewöhnlich durch Schleimhauterkrankungen eingeleitet werden, welches uns die Möglichkeit einer Infektion auf diesem Wege anzunehmen berechtigt.

Dass auch die äussere Haut keine absolut sicher schützende Decke abgibt gegen die Invasion gewisser Mikroorganismen beweisen hauptsächlich die Versuche von Garré¹, welcher sich Culturen von *Staphylococcus pyogenes aureus* in die Haut des Vorderarms einrieb und so eine starke Furunculosis an der Einreibungsstelle erzeugte, welche mit Lymphdrüsen-schwellung und Fiebererscheinungen einherging.

Bei der grossen Wichtigkeit, welche der Entscheidung der Frage über die Durchlässigkeit der Haut und der Schleimhäute für Bakterien insbesondere für die Aetiologie mancher Infektionskrankheiten beizumessen ist, schien es mir von Interesse zu sein, dieselbe durch Thierversuche und die mikroskopische Untersuchung näher zu studiren.

Kurze Zeit bevor ich meine Versuche begann, hatte Ribbert² bei einer epidemischen Kaninchenkrankheit einen *Bacillus* gefunden, dem er den Namen „*Bacillus der Kaninchen Darmdiphtherie*“ beilegte. Er stellte mit

¹ Garré, Zur Aetiologie acut eitriger Entzündungen. *Fortschritte der Medicin.* 1885. Bd. III. Nr. 6.

² *Deutsche medicinische Wochenschrift.* 13. Jahrg. 1887. Nr. 8.

Reinculturen desselben Versuchs an Kaninchen an, indem er eine wässrige Emulsion dieses Mikroorganismus den Versuchsthieren in die Mundhöhle injicirte, was gewöhnlich den Tod zur Folge hatte. Gestützt auf die Thatsache, dass regelmässig die Halslymphdrüsen geschwollen waren und dass sich die Bacillen durch die mikroskopische Untersuchung in den Taschen und dem Gewebe der Tonsillen in grosser Anzahl nachweisen liessen, zog Ribbert den Schluss, dass durch diese letzteren wenigstens ein Theil der Bacillen in die Lymphbahnen und das Blut gelangt sei. Durch Aufpinseln von Culturen auf die Zungenschleimhaut gelang es Ribbert nur dann eine Infection der Versuchsthiere von dieser Stelle aus herbeizuführen, wenn er vorher durch Aetzung mit Ammoniak eine Nekrose des Epithels erzeugt hatte, oder wenn er die Culturen mit einem derben Pinsel, der oberflächliche Epithelablösungen bewirkte, einrieb. Aus diesen Versuchsergebnissen zieht Ribbert den Schluss, dass die nicht verletzte Mundschleimhaut nur da für den von ihm gefundenen Spaltpilz durchgängig sei, wo sie schon in der Norm gelockert ist, nämlich an den Tonsillen. Es lag nun die Frage nahe, ob unverletzte Schleimhäute überhaupt nur an solchen gelockerten Stellen von Mikroorganismen durchdrungen werden können. Ich wollte vorerst prüfen, ob die Mundschleimhaut nicht doch ausser an den Tonsillen noch an anderen Stellen dem Ribbert'schen Bacillus als Eingangspforte in den Thierkörper dienen könne, ohne dass vorher irgend eine Verletzung stattgehabt hätte. Herr Geheimrath Koch, in dessen Institut ich diese Untersuchungen ausführte, hatte die Güte, mir eine von Professor Ribbert herstammende Cultur zur Verfügung zu stellen. Von dieser impfte ich nun kleine Mengen auf schräg erstarrte Gelatine über. Meine Culturen hatten genau das Aussehen, wie es von Ribbert beschrieben worden; nur möchte ich hier noch beifügen, dass die Gelatine sich nach einiger Zeit um den Impfstrich herum zu trüben beginnt, stets aber eine sehr schmale helle Zone zwischen Trübung und Cultur übrig bleibt. Der Bacillus ist beweglich und, wie auch Ribbert betont, im Gewebe sehr schwer gut zu färben.

Ich strich nun Kaninchen eine Portion einer solchen Cultur mit einem ganz weichen Pinsel, ohne stark zu reiben, auf die Rachenschleimhaut auf. Das Ergebniss der drei auf diese Weise angestellten Versuche war folgendes:

I. Versuch. Eine Platinöse einer Cultur mit einem Pinsel auf die Rachenschleimhaut aufgetragen.

Bis zum neunten Tage keinerlei Veränderungen.

II. Versuch. Demselben Kaninchen eine grössere Menge (drei Oesen) einer Cultur des Ribbert'schen Bacillus auf die Rachenschleimhaut aufgetragen. Auch diesmal keine Veränderungen.

Da auch dieser Versuch ohne Resultat geblieben war, prüfte ich die Virulenz der verwendeten Cultur an demselben Thiere durch subcutane Impfung am linken Ohr. Schon am dritten Tage nach der Impfung war die Impfstelle und ihre Umgebung stark geröthet. Am vierten Tage liessen die entzündlichen Erscheinungen etwas nach. Am fünften Tage starke Ectasie der Blutgefässe des Ohres centralwärts von der Impfstelle. Am achten Tage Fresslust des Thieres aufgehoben. Es sitzt zusammengekauert in seinem Käfig. Am neunten Tage erfolgte der Tod. Der Sectionsbefund war folgender: Um die Impfstelle herum Röthung der Haut.

Submaxilläre Lymphdrüsen und Mandibulardrüsen links stark, Submaxillardrüsen rechts nur ganz wenig geschwollen.

Rachenschleimhaut normal. Leber: Einzelne kleine weisse, nicht prominente Knötchen. Milz ganz von kleinen Knötchen durchsetzt. Darm stellenweise etwas geröthet, kleine Ecchymosen, kein Belag.

Dieser Sectionsbefund stimmte vollständig mit den von Ribbert beschriebenen Veränderungen überein, ebenso das Resultat der mikroskopischen Untersuchung von Leber und Milz. Die Bacillen liessen sich in sehr grosser Anzahl in den schon makroskopisch sichtbaren Knötchen, oft auch in den Capillaren nachweisen.

Esmarch'sche Röhrchen von Milz- und Leberpartikelehen wiesen eine grosse Menge Colonieen dieses Spaltpilzes auf.

Der III. Versuch, der auf dieselbe Weise an einem Kaninchen angestellt wurde, blieb ebenfalls resultatlos.

Das Ergebniss dieser Untersuchungen scheint die Ansicht Ribbert's, dass die Mundschleimhaut eine schützende Decke gegen die Einwanderung dieses Mikroorganismus bilde, zu unterstützen.

In einer weiteren Versuchsreihe machte ich es mir zur Aufgabe, die Nasenschleimhaut auf ihre Durchlässigkeit für Bacterien zu prüfen.

Ich verwendete hierzu wiederum den Ribbert'schen Bacillus, wozu ich umsomehr Grund hatte, als inzwischen Dr. Braunschweig, der zur selbigen Zeit im hygienischen Institut zu Berlin Studien über diesen Spaltpilz machte, fast immer eine Infection seiner Versuchsthiere beobachtete, wenn er ihnen eine kleine Portion einer Cultur desselben in den Conjunctivalsack brachte. Ich strich nun Kaninchen, Mäusen und Meer-schweinchen ganz kleine Mengen solcher Mikroorganismen ohne zu reiben in das eine Nasenloch und zwar vermittelt eines ganz weichen Pinsels oder einer Oese aus dickem Platindraht, so dass eine Verletzung mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Auf diese Weise stellte ich sechs Versuche an.

I. Versuch. Einem Kaninchen eine Oese einer Ribbertcultur vermittelst Pinsel in das linke Nasenloch eingestrichen.

Am vierten Tage weissliches Secret aus dem linken Nasenloch und dem linken Auge. Dieser Ausfluss steigert sich bis zum siebenten Tage, dann nimmt er ab. Sonst keine Veränderungen. Allgemeinbefinden normal.

Nach vier Wochen subcutane Impfung am linken Ohr, welche am dritten Tage starke Röthung der Impfstelle und Umgebung zur Folge hatte. Am fünften Tage Bildung eines harten Knotens an dieser Stelle, welcher abscedirt und sich am siebenten Tage spontan eröffnet. Der Abscessinhalt enthielt ziemlich reichliche Bacillen, am zweiten Tage war die Wunde geschlossen. Das Thier war nicht krank.

Um zu prüfen, ob dasselbe vielleicht durch Aufnahme der Spaltpilze durch die Nasenschleimhaut immun geworden sei, impfte ich ein anderes Kaninchen an einem Ohre und hatte wiederum genau dieselben Erscheinungen zu constatiren. Auch dieses Thier erkrankte nicht.

Es ist daher die unschädliche Wirkung der subcutanen Impfung bei dem Kaninchen, welchem vorher Ribbert'sche Spaltpilze auf die Nasenschleimhaut gebracht worden waren, kaum in Zusammenhang zu bringen mit einer früheren Infection von dieser Stelle aus. Die ungeschwächte Virulenz der verwendeten Culturen war auch hier durch Controlversuch festgestellt worden.

II. Versuch. Einer weissen Maus eine Platinöse einer Cultur des Ribbert'schen Bacillus mit einem Pinsel in das linke Nasenloch eingestrichen. Resultat: Am zweiten Tage starker weisslich trüber Ausfluss aus dem linken Nasenloch. Am dritten Tage Verklebtsein des linken Auges, starke Conjunctivitis. Am sechsten Tage: Thier todt.

Sectionsbefund: Leber: keine Veränderung. Milz: viele kleine weisse Knötchen. Darm: Im Dünndarme an einer Stelle diphtheritischer Belag; Verdickung der Darmwand im mittleren Drittel derselben. An vielen Stellen Röthung und Ecchymosen. Mesenterialdrüsen: Submaxillardrüsen links sehr stark geschwollen, Submaxillardrüsen rechts normal.

In Blut, Leber und Milz viele Bacillen.

Esmarch'sche Röhrchen von Leber und Milz zahlreiche Colonieen.

III. Versuch. Einer weissen Maus eine Oese einer Ribbertcultur in das linke Nasenloch eingestrichen. (Aus Versehen gelangte eine ganz kleine Menge der Cultur auch in das rechte Nasenloch.)

Resultat: Zweiter Tag: Ausfluss aus beiden Nasenöffnungen. Am dritten Tage Verklebtsein und Conjunctivitis beider Augen. Tod am 11. Tage.

Sectionsbefund: Submaxillare Lymphdrüsen links und rechts stark geschwollen. Lungen: Kleine weisse Knötchen. Leber und Milz: Viele kleine Herde. In der Leber ein grosser Knoten. Nieren ebenfalls einige Knötchen. Dünndarm: Kleine harte weisse Knötchen in der stellenweise verdickten Darmwand. Kein diphtheritischer Belag. Röthung. Einige geschwollene Mesenterialdrüsen.

Nasenschleimhaut etwas geröthet, sonst normal. Mundschleimhaut und Rachenschleimhaut normal. Mikroskopischer Befund: Milz und Leber viele Bacillen. Esmarch'sche Röhren: viele Colonieen.

IV. Versuch. Einem Meerschweinchen eine sehr kleine Portion einer Ribbertcultur in das linke Nasenloch eingestrichen. Am dritten Tage starker Ausfluss aus der linken Nasenöffnung. Conjunctiva des linken Auges etwas geröthet und zuletzt reichlich secernirend. Der Tod erfolgte am 13. Tage.

Sectionsbefund: Submaxilläre Lymphdrüsen beiderseits geschwollen, diejenigen der linken Seite mehr als die der rechten.

Nasenschleimhaut links geröthet. Darmschleimhaut an einigen Stellen etwas geröthet, sonst normal. Mesenterialdrüsen stark geschwollen.

Leber: Einige stecknadelkopfgrosse Knötchen. Milz: desgl., etwas vergrössert. Nieren normal. Esmarch'sche Röhren von Leber und Milz zahlreiche Colonieen.

V. Versuch. Einem Meerschweinchen eine Oese einer Ribbertcultur in das linke Nasenloch eingestrichen. Am dritten Tage starker weisslich trüber, später citriner Ausfluss aus der linken, vom fünften Tage an auch aus der rechten Nasenöffnung. Linkes Auge starke Conjunctivitis. Tod erfolgte am 11. Tage.

Sectionsbefund: Submaxilläre und Halslymphdrüsen besonders links stark geschwollen. Nasenschleimhaut rechts catarrhalisch afficirt, weniger links. Am linken Auge starke Conjunctivitis. Rachenschleimhaut normal. Leber einzelne kleine knotenförmige Herde. Milz einzelne stecknadelkopfgrosse Knötchen. Darm: schwache Röthung, sonst normal. In Milz und Leber viele Bacillen.

VI. Versuch. Einem Meerschweinchen eine Oese einer Ribbertcultur in das linke Nasenloch gestrichen. Am vierten Tage starke Secretion der Schleimhaut der linken Nasenhälfte. Am sechsten Tage starke Röthung des linken Naseneinganges. Am 12. Tage Conjunctivitis des linken Auges mit reichlichem Secret. Fresslust beinahe aufgehoben.

Am 25. Tage erkrankt auch das rechte Auge. Das Thier frisst wieder normal. Am 30. Tage Secretion der Nasenschleimhaut bedeutend ver-

mindert. Am 36. Tage linkes Auge wieder normal, rechtes sondert noch weisslich trübes Secret ab, sonst normal. Am 59. Tage wird das Thier, das sich vollständig erholt hat, getödtet. Die Section ergiebt folgendes: Leber zwei weissliche Knötchen, Milz viele kleinere Knötchen. Submaxilläre Lymphdrüsen wenig geschwollen. Nasen- und Rachenschleimhaut normal. Rollröhrchen aus Leber und Milz: ziemlich kleine Anzahl von Colonien des Ribbert'schen Bacillus.

VII. Versuch. Einem Meerschweinchen eine minimale Quantität einer Ribbert'schen Colonie in das linke Nasenloch eingestrichen. Am 4. Tage Schleimhaut des linken Naseneinganges etwas geröthet, kein reichliches Secret. Am 11. Tage schwache Conjunctivitis links. Am 16. Tage geht die Entzündung des linken Auges zurück. Am 21. Tage nichts Abnormes mehr wahrzunehmen. Fresslust war nie ganz aufgehoben. Am 29. Tage brachte ich eine ganze Oese einer Ribbert'schen Cultur auf die rechte Nasenschleimhaut. Am 36. Tage schwache Secretion der Nasenschleimhaut dieser Seite. Das Allgemeinbefinden des Thieres schien fortwährend normal zu sein. Auch die zwei Monate später angestellte Section ergab nichts Abnormes.

Auf der Nasenschleimhaut konnte ich in keinem der sieben zur Section gelangten Fälle makroskopisch sichtbare Verletzungen der Schleimhaut wahrnehmen.

Es hat also in diesen Versuchen bei sämmtlichen Thieren, nämlich einem Kaninchen, zwei Mäusen und vier Meerschweinchen eine locale Erkrankung nachgewiesen werden können. Bei zwei Meerschweinchen und den beiden Mäusen erfolgte der Tod. Bei dem Meerschweinchen in Versuch Nr. 6 wurde die Infection durch die Section des am 59. Tage getödteten Thieres festgestellt. Ob bei dem Kaninchen in Versuch Nr. 1 Bacillen in den Thierkörper gelangt sind, ist nicht zu entscheiden; bei dem Meerschweinchen in Versuch 7 ist dies unwahrscheinlich.

Es kann nun zwar nicht ausgeschlossen werden, dass mit dem Nasensecret Keime in die Rachenhöhle und so in den Magendarmcanal gelangt seien; im Gegentheil sprechen hierfür die in dem Sectionsbefund des Versuches 2 und 3 aufgeführten Veränderungen des Darmcanals. Jedenfalls aber lässt die constante Erkrankung der Nasenschleimhaut und die in sechs Versuchen nachgewiesene Schwellung der regionären Lymphdrüsen mit Sicherheit darauf schliessen, dass auch auf diesem Wege eine Infection der Thiere stattgefunden hat.

Nachdem es mir nun gelungen war, den Ribbert'schen Bacillus durch die unverletzte Nasenschleimhaut in den Thierkörper einzuführen, prüfte ich in meinen weiteren Versuchen die äussere Haut auf ihre Durchlässigkeit für einige Arten von Mikroorganismen. Ich verwendete dabei den Bacillus von Ribbert und diejenigen der Mäusesepticämie und des Milzbrandes und rieb diese in vorher sorgfältig auf die Abwesenheit von Verletzungen geprüfte Hautstellen ein, oder aber strich sie nur auf dieselben auf, und zwar wurden diese Stellen so gewählt, dass sich die Thiere nicht durch Ablecken derselben inficiren konnten. Letztere wurden stets einzeln in einen Käfig gesperrt, so dass auch die Infection eines Thieres durch ein anderes ausgeschlossen war.

Da manche feste fein vertheilte Körper in die Haut besser eindringen, wenn sie mit fettigen Substanzen gemischt werden, so versetzte ich eine kleine Menge der Cultur mit Lanolin, Adeps suillus oder Olivenöl. In weiteren Versuchen wurden eine bis zwei Platinösen einer Gelatine-cultur unvermischt eingerieben. Das Einreiben geschah mittelst Guttaperchapapier. Die Hände schützte ich durch Kautschukhandschuhe.

A. Einreibungsversuche mit dem Ribbert'schen Bacillus.

I. Einreibung mit Lanolin vermischter Culturen.

I. Versuch. Einem Meerschweinchen eine Oese einer Cultur in die Aussenfläche des rechten Ohres eingerieben. Bis zum 5. Tage nichts Abnormes zu bemerken; dann begann sich die Einreibungsstelle zu röthen und heiss zu werden. Am 11. Tage starke Entzündung auch der Umgebung. Lymphdrüsengeschwulst von der Grösse einer Erbse hinter dem rechten Ohre. Am 15. Tage neben dieser Geschwulst eine zweite kleinere. Das Thier frisst nicht mehr. Am 25. Tage eröffnet sich die erste Drüsengeschwulst spontan. Die zweite hat die Grösse einer Wallnuss erreicht und bildet sich vom 32. Tage an zurück. Das Thier frisst normal. Es wird am 41. Tage, nachdem es sich vollständig erholt zu haben schien, getödtet.

Sectionsbefund: Leber: Am Rande ein grosser Knoten. Milz: Viele kleine weissliche Knötchen. Im Coecum einige runde, plaqueartige Verdickungen. Im Darm nirgends diphtheritische Erscheinungen. Einige geschwollene Mesenterialdrüsen.

Mikroskopischer Befund: Milz und Leber viele, aber sehr schlecht

oder gar nicht sich färbende Bacillen. Esmarch'sche Röhrchen aus diesen Organen viele Colonieen.

II. Versuch. Zwei Oesen Ribbert'scher Bacillen mit Lanolin links neben dem Rückgrate auf der Höhe der letzten Rippe in die geschorene aber nicht rasirte Haut eingerieben.

Am 3. Tage Röthung der Einreibungsstelle. Am 6. Tage starke Entzündung und Geschwulst der Umgebung. Am 12. Tag beginnt sich die Entzündung zurückzubilden. Am 14. Tage an der Einreibungsstelle ein kleiner harter Knoten, der nachher abscedirt. Fresslust bedeutend herabgesetzt. Am 18. Tage eröffnet sich der Knoten spontan. Es entleert sich der gelblich weisse dickflüssige Inhalt. Durch Esmarch'sche Rollröhrchen konnte in diesem eine geringe Zahl von Ribbert'schen Bacillen nachgewiesen werden. Das Thier erholte sich vollständig. Es wurde nicht secirt, sondern später zu anderweitigen Versuchen verwendet.

III. Versuch. Vier Oesen Ribbert'scher Bacillen mit Lanolin an derselben Stelle des Rückens eingerieben wie im letzten Versuch.

Am 4. Tage Röthung der Einreibungsstelle, am 7. Tage starke Entzündung. Fresslust bedeutend vermindert. Vom 17. Tage an Rückbildung der Entzündung in der Umgebung der Einreibungsstelle; an dieser kleine Hautabscesse, welche sich spontan eröffnen. Durch Rollröhrchen wurde in diesem Abscessinhalt eine mittlere Quantität Ribbert'scher Bacillen nachgewiesen. Das Allgemeinbefinden des Thieres blieb normal. Auch hier fand keine Section statt.

IV. Versuch. Ein Meerschweinchen an derselben Stelle mit Ribbert'schen Bacillen und Lanolin eingerieben. Das Thier zeigte dieselben Veränderungen an der Einreibungsstelle; es starb am 23. Tage. Die Section ergab grosse Knoten in Leber und Milz, kleine Knötchen in der Lunge.

Deckglaspräparate liessen nur undeutlich die fast gar nicht gefärbten Bacillen erkennen. In Rollröhrchen mit Partikelchen von Leber und Milz wuchsen viele Colonieen.

II. Einreibung von Culturen mit Adeps suillus vermisch.

Versuch. Einem Meerschweinchen eine Oese Ribbert'scher Bacillen mit Adeps auf der linken Seite des Halses eingerieben.

Die Hautstelle wurde vor der Einreibung geschoren, aber nicht rasirt, um Verletzungen zu vermeiden. An der Einreibungsstelle und in deren Umgebung dieselben Veränderungen wie bei den früheren Versuchen. Das Thier erholt sich vollständig und wird am 32. Tage getödtet. Die

Section ergiebt ein geschwollenes Lymphdrüsenpaquet in der linken Achselhöhle, kleine Knoten in der Milz, grosse Knoten in der Leber, welche zum Theil erweicht sind. Rollröhrchen von Leber und Milz ergeben reichliche Colonieen.

III. Einreibung von Culturen mit Olivenöl vermischt.

Versuch. Einem Meerschweinchen eine Oese Ribbert'scher Bacillen mit Olivenöl vermischt hinter das linke Ohr eingerieben.

Auch hier dieselben Veränderungen der Haut. Das Thier erholte sich vollständig. Es wurde am 32. Tage getödtet.

Die Section ergab: Grosse prominente Knoten in Leber und Milz. Die Knoten in der Leber zum Theil erweicht, mit breiartigem Inhalt. Ein Paquet sehr stark geschwollener Lymphdrüsen in der linken Halsgegend. Die angelegten Rollröhrchenculturen ergaben wiederum grossen Bacillenreichthum von Leber und Milz. Der Inhalt eines erweichten Knotens erwies sich als nicht bacillenhaltig. — In diesem letzteren Versuche wählte ich die unbehaarte Stelle hinter dem Ohre, um dem Einwurf zu begegnen, es könnte die Infection durch eine beim Scheeren verletzte Hautstelle stattgehabt haben.

B. Einreibungsversuche mit Mäusesepticämie.

I. Versuch. Einer weissen Maus eine Oese einer Cultur von Mäusesepticämie mit Lanolin vermischt in die Aussenfläche des rechten Ohres eingerieben. — Dieser Versuch blieb ohne Resultat, was wohl seinen Grund darin gehabt haben mag, dass das Ohr wegen seiner Kleinheit bei der Einreibung nicht genügend fixirt werden konnte und deshalb ein ausgiebiges Reiben unmöglich war.

II. Versuch. Einer weissen Maus eine kleine Portion einer Cultur von Mäusesepticämie mit Lanolin vermischt in die vorher geschorene Haut des Halses links neben dem Rückgrat eingerieben.

Die Augen waren am 3. Tage verklebt; an der Haut war nichts wahrzunehmen. Der Tod erfolgte am 4. Tage.

Sectionsbefund: Die Haut zeigt an der Einreibungsstelle in der Durchsicht eine leichte Röthung und etwas Oedem. Milz geschwollen, dunkelroth.

Die mikroskopische Untersuchung ergab eine grosse Anzahl von Bacillen besonders in der Milz.

Die Einreibungsstelle zeigte auch nach der Einreibung keine Spur von Verletzung.

C. Einreibungsversuche mit Milzbrand.

Als Einreibungsstelle wurde auch hier aus dem vorhin angedeuteten Grunde die unbehaarte Haut hinter dem Ohre gewählt.

I. Einreibung von Culturen mit Lanolin vermischt.

I. Versuch. Ein Meerschweinchen. Einreibungsstelle: Haut hinter dem linken Ohr. An der Oberfläche der Haut war nichts Abnormes nachzuweisen. Das Thier starb am 4. Tage. Die Section ergab: Oedem des Unterhautzellgewebes an der Einreibungsstelle und deren Umgebung. Milz und Leber dunkel blauröth, vergrössert. In diesen Organen sowohl als im Blute viele Milzbrandbacillen.

II. Versuch. Ein Meerschweinchen eingerieben wie bei Versuch I. Kein Resultat. Das Thier erkrankte nicht.

III. Versuch. Einem Meerschweinchen Milzbrand mit Lanolin hinter das rechte Ohr eingerieben. Diese Hautstelle vom 3. Tage an deutlich ödematös. Thier am 4. Tage todt.

Sectionsbefund: Haut an der Einreibungsstelle bei durchscheinendem Lichte leicht geröthet, stark ödematös. Leber und Milz vergrössert, blauröth. In diesen Organen und im Blute eine grosse Anzahl Bacillen.

II. Einreibung einer Cultur mit Adeps vermischt.

Versuch. Einem Meerschweinchen Milzbrand mit Adeps hinter das rechte Ohr eingerieben. Während des Lebens keine Veränderungen auf der Hautoberfläche. Das Thier starb am 3. Tage. Sectionsergebniss wie im vorigen Versuche.

III. Einreibung einer mit Olivenöl vermischten Cultur.

Versuch. Ein Meerschweinchen. Am dritten Tage etwas Röthung der Einreibungsstelle. Das Thier starb am vierten Tage.

Sectionsbefund: Schwache Röthung der Haut an der Einreibungsstelle; Unterhautzellgewebe hier etwas ödematös. Milz und Leber blauröth, etwas vergrössert, grosser Bacillenreichthum in diesen Organen und im Blut.

IV. Einreibung unvermischter Milzbrandculturen. (Ohne Fett.)

I. Versuch. Einem Meerschweinchen wenig Milzbrand hinter dem linken Ohre eingerieben. Die bezeichnete Hautstelle zeigte nach der Einreibung trotz Untersuchung mit der Loupe keinerlei Verletzung. Tod am siebenten Tage. Die Section ergiebt hochgradige Erkrankung und grossen Bacillenreichthum von Leber und Milz. Oedem der Einreibungsstelle.

II. Versuch. Einreibung wie beim ersten. Tod am siebenten Tage. Sectionsbefund derselbe wie in Versuch I.

III. Versuch. Meerschweinchen. Einreibung wie bei I und II. Tod des Thieres am siebenten Tage. Sectionsbefund wie in den vorhergehenden Versuchen.

IV. Versuch. Ein Meerschweinchen. Einreibung wie in Versuch I, II und III. Tod erfolgte am siebenten Tage. Sectionsbefund: Hochgradiger Milzbrand.

V. Versuch. Einreibung wie in den vorhergehenden. Das Thier erkrankt nicht. — Ein Meerschweinchen, dem zur selbigen Zeit etwas von der Milzbrandcultur, welche in Versuch I verwendet worden, unter die Haut des Ohres gebracht wurde, war am dritten Tage todt, während die Thiere der obigen Versuche ausser demjenigen in Nr. V, welches gar nicht erkrankte, alle am siebenten Tage erst starben. Es geht daraus hervor, dass die Resorption nicht mit Fett vermischter Milzbrandculturen durch die Haut eine relativ langsame ist.

In einer weiteren Versuchsreihe wollte ich erfahren, ob nicht Mikroorganismen, ohne dass sie in die Haut eingerieben werden, in dieselbe eindringen und so in den Thierkörper gelangen können. Zu dem Zwecke strich ich den Thieren auf die schon früher bezeichnete Stelle hinter dem Ohre eine ziemlich grosse Menge einer Gelatinecultur. Solche Versuche wurden angestellt mit dem Ribbert'schen Bacillus an drei Meerschweinchen und mit Milzbrand an vier Meerschweinchen. Die Thiere zeigten alle keine Veränderungen und waren im Verlaufe von zehn Wochen alle vollständig gesund geblieben.

Nachdem ich so festgestellt hatte, dass eine Infection durch die Haut nicht stattfindet, ohne dass die Mikroorganismen in dieselbe eingerieben werden, wollte ich noch prüfen, ob ein ziemlich anhaltendes Reiben, wie es in den vorhergehenden Versuchen immer angewendet wurde, nöthig sei, oder aber ob ein mehrmaliges Hin- und Herreiben mit Anwendung eines ganz leichten Druckes schon genüge.

Ich verwendete zu diesen Versuchen den Ribbert'schen Bacillus und rieb Culturen davon drei Meerschweinchen ganz sacht in jene unbehaarte Stelle hinter dem Ohre ein. Zwei Anderen aber rieb ich Culturen desselben Bacillus etwas energischer ein. In allen fünf Fällen wurden die Culturen nicht mit Fett vermischt. Die drei ersten Meerschweinchen blieben vollständig gesund bis zum 52. Tage. Die Section der getödteten Thiere ergab keinerlei Veränderungen. Das eine der zwei übrigen Meerschweinchen erkrankte ebenfalls nicht und zeigte auch bei der Section keine Veränderungen. Bei der Section des anderen aber, welches ebenfalls bis zum 52. Tage ausser einer leichten Hautröthung an der Einreibungsstelle keine Veränderungen aufwies und vollständig gesund zu sein schien, fand ich einen ziemlich grossen harten Knoten in der Leber, in der Milz wenige kleinere Knötchen und zwei kleine narbige Einziehungen. In den Knoten der Leber sowohl als in der Milz fand ich eine grosse Masse Bacillen.

In den ersten sechs Einreibungsversuchen mit dem Ribbert'schen Bacillus waren also vier Thiere nachgewiesenermassen erkrankt, das eine starb am 23. Tage, zwei wurden am 32. Tage und das letzte am 41. Tage getödtet. Alle vier Meerschweinchen zeigten bei der Section hochgradige Veränderungen, die vollständig mit den von Ribbert beschriebenen übereinstimmten. Bacillen konnten selbst an dem erst am 41. Tage nach der Einreibung getödteten Thiere noch nachgewiesen werden und zwar theils durch Esmarch'sche Röhrchen, theils durch Deckglaspräparate, theils an Schnitten. Diese letzteren liessen sich noch am besten färben, wenn ich sie zuerst $\frac{1}{4}$ Stunde in 1procent. Oxalsäure, dann zweimal 24 Stunden in wässriger Methylenblaulösung liegen liess und hierauf mit 1proc. Essigsäure und Alkohol behandelte. Die Bacillen waren dann in den Knötchen der Milz und der Leber meist gut zu sehen, ebenso fand ich sie oft in den Capillaren. Leider erhielt ich aber auch mit dieser Färbemethode nicht regelmässig gute Bilder. — In den Versuchen mit Mäuse-septicämie starb von den zwei Mäusen nur eine. Eine Verletzung der Haut konnte auch hier trotz der sorgfältigsten Untersuchung vor und nach der Einreibung nicht wahrgenommen werden.

Mit Milzbrand und Lanolin wurden eingerieben: drei Thiere; davon starben zwei am vierten Tage, eines erkrankte nicht. Mit Milzbrand und Adeps: ein Thier, welches am dritten Tage starb. Mit Milzbrand und Olivenöl ein Thier, dessen Tod am vierten Tage erfolgte.

Mit Milzbrand allein fünf Thiere; davon starben vier am siebenten Tage, eines erkrankte nicht. In den sieben Fällen, in denen Milzbrand

oder Ribbert'sche Bakterien nur auf die Haut aufgestrichen wurden, erfolgte keine Erkrankung, ebenso wenig wie bei den drei Thieren, denen der Ribbert'sche Bacillus nur ganz schwach in die Haut eingerieben wurde.

Aus diesen Versuchsergebnissen geht hervor:

1. Die Vermischung der einzureibenden Culturen mit Fetten scheint nach den Versuchen mit Milzbrand zu schliessen die Resorption zu begünstigen, wohl, weil durch die Geschmeidigkeit des Fettes die Vertheilung und Verreibung der Bakterien erleichtert wird. Welches Fett man anwendet, ist gleichgültig; auch Lanolin, von welchem man wegen seiner Verwandtschaft mit dem der Haut eigenthümlichen Cholestearinfett vielleicht von vorneherein hätte annehmen mögen, dass es anderen Fetten überlegen sei, erwies sich in dieser Hinsicht denselben völlig gleich.

2. Dass ein ziemlich ausgiebiges Reiben nothwendig ist, um diese Mikroorganismen durch die Haut eindringen zu lassen. Aus diesem letzteren Umstande möchte nun vielleicht doch geschlossen werden, dass allfällige durch das Reiben entstandene Verletzungen übersehen worden seien.

Um diesem letzteren Einwande zu begegnen, machte ich Schnitte durch die Haut an den Stellen, wo die Milzbrandbacillen eingerieben worden waren. Die Epidermis war stets intact. Es fanden sich eine grosse Masse Milzbrandstäbchen in den Capillaren unter dem Rete Malphigi; viel seltener fand ich solche in Querschnitten von Haarbälgen, nie aber in der Epithelschicht. Um die Frage zu entscheiden, ob die Bacillen vielleicht schon alle durch die Epidermis durchgegangen, rieb ich einem Meerschweinchen Milzbrand hinter dem Ohre ein, impfte es aber zugleich an einer anderen Stelle subcutan. Der Tod erfolgte am dritten Tage. Ich untersuchte nun wiederum die Haut der Einreibungsstelle und fand denn auch Bacillen in der Epithelschicht, welche nirgends Zeichen von Verletzungen zeigte. In Hautstückchen, welche ich weit von den Infektionsstellen entfernt ausgeschnitten hatte, fand ich die Stäbchen meist nur in den Gefässen des Unterhautzellgewebes, sehr viel seltener in den Capillaren unter dem Rete Malphigi und nie in der Epidermis. Somit ist festgestellt, dass Mikroorganismen durch die unverletzte Haut hindurch gehen können. Jedenfalls aber setzt diese letztere der Einwanderung einen bedeutenden Widerstand entgegen. Ob dieser nun durch das mit dem Lanolin nahe verwandte Hautfett bedingt wird, wie Gottstein aus seinen Versuchen (Ueber das Verhalten der Mikroorganismen gegen Lanolin. *Berliner med. Wochenschrift*. Nr. 48. Jahrg. XXIV. S. 907) folgert, ist durch meine Versuchsergebnisse nicht zu entscheiden. Es könnte für die Gottstein'sche Ansicht vielleicht der Umstand sprechen, dass es mir nie gelang Bacillen in den Talgdrüsen zu finden.

Um den Weg, welchen die Mikroorganismen bei ihrer Einwanderung durch die Haut nehmen, genau festzustellen, würde es wohl nöthig sein, Thiere zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Einreibung zu tödten und dann die betreffende Hautstelle zu untersuchen. Ich habe mich dieser sehr zeitraubenden Arbeit nicht unterzogen, da es mir hauptsächlich daran lag, zu wissen, ob Bakterien durch die unversehrte Haut durchgehen können, was ich wohl zur Genüge festgestellt habe.

Hier sei es mir nur noch gestattet, Hrn. Geheimrath Koch meinen wärmsten Dank auszusprechen für die freundliche Unterstützung, die er mir während dieser Untersuchungen zu Theil werden liess.