

(Aus dem Pathologischen Institut zu Würzburg [Direktor: Geheimer Hofrat  
Prof. M. B. Schmidt].)

## Über das Zustandekommen der Invasion von Diphtheriebacillen in dem menschlichen Organismus bei diphtherischen Affektionen der Luftwege.

Von  
Privatdozent Dr. Eugen Kirch,  
Assistent am Institut.

(Eingegangen am 29. Mai 1922.)

Die von *Loeffler*, dem Entdecker des Diphtheriebacillus\*), begründete und früher allgemein anerkannte Lehre, daß bei diphtherischen Affektionen der Atmungswege die Di.-Bacillen streng lokalisiert bleiben, daß also lediglich die Toxine, nicht aber die Krankheitskeime selbst in den Gesamtorganismus eindringen, hat sich schon längst als nicht mehr recht haltbar erwiesen. Seitdem erstmalig *Frosch*<sup>7)</sup> 1893 durch systematische Untersuchungen Di.-Bacillen aus dem Leichenblute und aus den inneren Organen gewinnen konnte und zwar bei 10 von 15 Fällen, berichteten im Laufe der Jahre noch eine ganze Anzahl von Autoren über ähnliche Beobachtungen an mehr oder minder großem Material von Di.-Verstorbenen, so im letzten Jahrzehnt *Sommerfeld*<sup>29)</sup>, auf den ich bezüglich der älteren Literatur verweise, ferner *Jacobsthal*<sup>13)</sup>, *Leede* und *Reiche*<sup>19)</sup>, *Leede*<sup>18)</sup>, *Orth*<sup>22)</sup>, *Liedtke* und *Völckel*<sup>20)</sup>, *Reiche*<sup>24)</sup>, *Plange* und *Schmitz*<sup>23)</sup>, *Röttger*<sup>27)</sup> u. a. m.

Sprachen schon diese bakteriologischen Leichenbefunde für die Möglichkeit eines Eindringens der Di.-Bacillen in den menschlichen Organismus bei diphtherischen Affektionen der Luftwege, so war doch immer noch der Einwand berechtigt, daß diese Invasion lediglich postmortal erfolge. Demgegenüber gelang es jedoch vielfach, die Verbreitung der Di.-Bacillen im Gesamtorganismus schon zu Lebzeiten festzustellen. So haben *Hesse*<sup>11)</sup>, *Beyer*<sup>3)</sup>, *Roedelius*<sup>26)</sup>, *Wade*<sup>31)</sup>, *Leede*<sup>17)</sup>, *Reiche*<sup>24)</sup> die Di.-Bacillen im strömenden Blut nachgewiesen, *Conradi* und *Bierast*<sup>6)</sup>, *R. Koch*<sup>15)</sup>, *Freifeld*<sup>8)</sup>, *Beyer*<sup>3)</sup>, *Trautmann* und *Gaethgens*<sup>30)</sup>, *Bernhardt*<sup>2)</sup> im Harn von Di.-Kranken. Der auch nunmehr noch mögliche Einwurf, daß es sich dabei lediglich um harmlose, avirulente diphtheroide Stäbchen handeln könnte, mag wohl für einen Teil

\*) In der vorliegenden Arbeit ist Diphtherie stets mit Di. abgekürzt.

der Fälle, speziell für gewisse Urinbefunde, zutreffen, ist aber grundsätzlich dadurch widerlegt worden, daß vielfach durch Prüfung der gezüchteten Stämme auf Tierpathogenität neben eingehender kultureller und tinktorieller Untersuchung die Diagnose echter, vollvirulenter Di.-Bacillen sichergestellt wurde.

Es kann somit die *Möglichkeit* einer intravitalen Invasion von Di.-Bacillen in den menschlichen Organismus bei einer durch sie hervorgerufenen Erkrankung der Luftwege nicht mehr in Zweifel gezogen werden, wenn demgegenüber auch beispielsweise *Simmonds*<sup>28)</sup> bei 64 Di.-Leichen nicht ein einziges Mal Di.-Bacillen im Blute nachweisen konnte. Es gehen jedoch die Angaben der verschiedenen Untersucher über die prozentuale Häufigkeit dieser Invasion noch außerordentlich weit auseinander. *Fr. Graetz*<sup>10)</sup> hat alle bis zum Okt. 1917 in der Literatur überhaupt mitgeteilten bakteriologischen Herzblutbefunde von Di.-Leichen zusammengestellt und dabei ausgerechnet, daß von insgesamt 2478 einschlägigen Fällen nur 135, d. h. 5,45%, Di.-Keime gewinnen ließen. Diese Durchschnittszahl deckt sich aber keineswegs auch nur annähernd mit den Resultaten der einzelnen Forscher. Man findet in der Literatur alle Übergänge von jenen Autoren einerseits, die in dem Übertritt von Di.-Bacillen ins Blut und in die inneren Organe lediglich einen äußerst seltenen Ausnahmezustand erblicken, bis zu solchen andererseits, welche die Di.-Bacillen bei nahezu allen oder sogar bei allen untersuchten Fällen im Organismus nachweisen konnten. Diese weitgehenden Meinungsdivergenzen können m. E. nur zum Teil dadurch erklärt werden, daß die verschiedenen Autoren den Kreis dessen, was sie als echte Di.-Bacillen bezeichnen, verschieden weit ziehen, und auch nur zum Teil dadurch, daß von den einzelnen Untersuchern oft sehr ungleiche Materialmengen geprüft wurden oder eine verschiedenartige Technik angewandt wurde, zumal gelegentlich unter ganz gleichen Verhältnissen recht verschieden hohe Prozentzahlen der Invasionsbefunde erzielt wurden; es scheinen mir vielmehr für den so verschiedenen Ausfall der bakteriologischen Prüfungen weniger die äußeren Untersuchungsbedingungen als die ungleichen *inneren* Verhältnisse des jeweils vorliegenden Materials maßgebend zu sein. Bisher aber hat man noch auffallend wenig die Bedingungen zu analysieren versucht, unter denen der Einbruch von Di.-Bacillen ins Blut zustande kommt; jedenfalls ist hierüber noch nichts Sicheres bekannt. Die Beantwortung dieser Frage müßte aber jener der Häufigkeitsfrage wohl vorausgehen, sie würde die letztgenannte wesentlich erleichtern und ist schon deshalb viel wichtiger als diese.

Durch eigene bakteriologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen am Sektionsmaterial des Würzburger Pathologischen Instituts glaube ich nun, die näheren Verhältnisse und Bedingungen etwas

*klären zu können, unter denen die Invasion der Di.-Bacillen in den menschlichen Organismus bei diphtherischen Affektionen der Luftwege zustandekommt.*

Die ausgedehnten bakteriologischen Untersuchungen erstrecken sich auf 32 Fälle von sicherer Di., d. h. solche Fälle, bei denen entweder klinisch oder pathologisch-anatomisch einwandfrei eine Di. bzw. ein Krupp der Atemwege mit positivem *Loeffler*-Bacillenbefund vorlag resp. vorgelegen hatte. Daneben wurden mehrere beliebig ausgewählte Di.-freie Kontrollfälle in gleicher Weise untersucht und zwar, wie schon hier bemerkt sei, mit stets negativem Resultat, sowohl lokal in den Luftwegen als in inneren Organen. In allen Fällen wurde der bakteriologischen Prüfung noch eine eingehende pathologisch-anatomische, speziell mikroskopische Untersuchung der allerverschiedensten Organe angeschlossen.

Bezüglich der *Technik* sei kurz folgendes erwähnt: Bei der möglichst bald post mortem (meist nach wenigen Stunden) vorgenommenen Sektion wurden an Ort und Stelle unter aseptischen Kautelen mitten aus den verschiedensten Organen heraus mit einer Platinöse feinste ausgekratzte Gewebsbröckelchen in nur einmaligem Abstrich auf *Loeffler*-Platten überimpft. Ferner wurden noch je 2—3 Platinösen aus Urin, Blut, Galle und sonstigen Körperflüssigkeiten direkt auf *Loeffler*-Platten übertragen. Insgesamt wurden bis zu 30 verschiedene Körperstellen auf diese Weise kulturell geprüft, dagegen wurde, wie aus den soeben gemachten Angaben ersichtlich ist, sowohl von den Organen als besonders von den Flüssigkeiten sehr viel weniger Material zur Prüfung verwandt als von fast allen anderen Autoren, die vielfach von den Organen bis zu walnußgroßen Stücken und von den Flüssigkeiten bis zu 40 ccm verarbeiteten. Es kam mir aber auch nicht darauf an, eine möglichst hohe Prozentzahl positiver Befunde anzustreben, als vielmehr darauf, ähnliche Untersuchungsbedingungen zu schaffen wie bei den analogen Untersuchungen der an Allgemeininfektionen mit Strepto-, Pneumo-, Staphylokokken usw. Verstorbenen, da ich auf diese Weise eine Vergleichsmöglichkeit mir schaffen und feinere Abstufungen zwischen positiven und negativen Befunden erwarten konnte. Die Platten wurden jeweils nach 24, 48 und 72 Stunden langem Verweilen im Brutschrank nachgesehen. Zur Bacillendarstellung wurde *Loefflers* Methylenblau und die Polkörnerfärbung nach *Neisser-Gins* angewandt, zum Teil außerdem die *Gram*-Färbung. Erwähnt sei noch, daß stets auch frische Abstriche von den affizierten Atemwegen in gleicher Weise gefärbt und durchsucht wurden.

Von einer Invasion der Di.-Bacillen in den Gesamtorganismus sei in den folgenden Besprechungen dann die Rede, wenn sie mindestens in einem der untersuchten inneren Organe bzw. der Körperflüssigkeiten nachgewiesen wurden. Es sei aber gleich vorweg gesagt, daß sie in derartigen Fällen meist auch an mehreren Stellen zugleich feststellbar waren. Die in den Lungen und in den Lymphdrüsen des Halses erhobenen Befunde wurden dagegen nicht zur Diagnostizierung einer Blutinvasion mitverwandt; denn die Verschleppung in die Lunge kann auch durch kontinuierliches, deszendierendes Fortkriechen des Krankheitsprozesses

in den Luftwegen oder durch Aspiration, vielleicht auch durch Tiefenwanderung der Bacillen auf dem Lymphwege erklärt werden und diejenige in die regionären Lymphdrüsen direkt durch Vordringen der Keime innerhalb der Lymphbahnen. Wir werden weiter unten darauf noch einmal zurückkommen.

Die kritische Sichtung der untersuchten 32 Di.-Fälle hat es nun als zweckmäßig erwiesen, eine *Einteilung in 3 Kategorien je nach dem Krankheitsstadium* vorzunehmen, nämlich in 1. frische, 2. abheilende und 3. abgeheilte Fälle.

Die *frischen* Di.-Fälle, 15 an Zahl, sind charakterisiert durch das bei der Sektion festgestellte Vorhandensein von diphtherischen bzw. kruppösen Belägen der Luftwege, auch wenn sich schon geringfügige Pseudomembranabschnitte gelöst oder gar abgestoßen hatten. Aus dem Bereich der affizierten Schleimhautbezirke des Respirationstraktes konnten bei der Sektion kulturell Di.-Bacillen festgestellt werden in 14 von den 15 Fällen, also in allen außer einem. *Von diesen 14 Fällen war nun in nicht weniger als 11 Fällen eine Invasion der Di.-Bacillen in den Organismus nachweisbar*, und lediglich in 3 Fällen fehlte sie. Als 4. negativer Fall kam noch der eben genannte mit auch lokal negativem Bakterienbefund hinzu; bei diesem Fall wurden lediglich aus den Lymphdrüsen des Halses Di.-Bacillen gewonnen und zwar in üppiger Reinkultur; daß hierbei aus den diphtherischen Pseudomembranen der Tonsillen und des Larynx keine Di.-Bacillen auf den Loeffler-Platten angegangen waren — es wuchsen hauptsächlich Streptokokken —, dürfte wohl auf Zufallsmomente zurückzuführen sein.

Die 2. Gruppe enthält 13 *abheilende* Di.-Fälle, d. h. solche, bei denen von den Belägen nur noch verhältnismäßig geringe Reste übrig geblieben waren und in der Hauptsache schon Ulzerationen bzw. Schleimhautdefekte vorlagen. Von diesen 13 ergaben nur 8 Fälle noch lokalen Befund von Di.-Keimen in den Luftwegen, in den übrigen 5 Fällen fehlten sie. *Eine Invasion der Di.-Bacillen in den Organismus war nun bemerkenswerterweise nur in einem einzigen der 13 Fälle nachweisbar*, während alle übrigen sich in dieser Hinsicht negativ verhielten. Dieser eine positive Fall gehört auch zu denjenigen, bei denen am Orte der Affektion selbst noch Di.-Bacillen gefunden worden waren.

Die 3. Kategorie umfaßt 4 *abgeheilte* Di.-Fälle, bei denen anatomisch keinerlei Reste der vorher klinisch sichergestellten Di. mehr vorhanden waren; die Krankheit lag 2—6 Wochen zurück. Ein Di.-Bacillenbefund in Rachen und Kehlkopf war in einem der 4 Fälle noch zu erzielen, die anderen waren hier negativ. *Eine Ausbreitung der Di.-Keime im Gesamtorganismus war in einem dieser 4 Fälle feststellbar* und zwar bei dem eben erwähnten Fall mit auch lokalem Befund von Di.-Bacillen. Der Krankheitsprozeß in den Luftwegen war hierbei seit Wochen völlig abgeheilt,

der betreffende war also als Di.-Bacillenträger oder besser noch als Di.-Bacillenausscheider zu bezeichnen. Wir werden auf diesen besonders interessanten Fall weiter unten noch näher eingehen.

Aus den bisher besprochenen Untersuchungen können wir aber bereits einige nicht unwichtige Schlüsse ziehen. Wenn wir unter 15 frischen Di.-Fällen bei 11, also bei etwa  $\frac{3}{4}$  der Fälle, eine Invasion der Di.-Bacillen in den Blutkreislauf feststellen können, unter 13 abheilenden dagegen nur einmal, so kann dieser höchst auffällige Unterschied unmöglich etwas rein Zufälliges sein; es ist vielmehr anzunehmen, daß bei den abheilenden Fällen die Di.-Keime gleichfalls im frischen Stadium in den Organismus hineingeraten, jedoch inzwischen wieder daraus verschwunden oder wenigstens weit spärlicher geworden sind und sich so dem Nachweis bei der angewandten Methodik entziehen. Demnach ist die bei diphtherischen Affektionen des Respirationstraktus auftretende *Di.-Bacillämie für gewöhnlich lediglich temporär, und zwar bleibt sie vorwiegend auf das Frühstadium beschränkt.*

Daß die etwaige Anwesenheit der Di.-Keime im Blute von Di.-Patienten nur eine vorübergehende ist, wurde auf Grund vereinzelter Beobachtungen schon früher vermutet, so von *Leede*<sup>17)</sup> und von *Rodelius*<sup>20)</sup>, die sich dabei auf vergleichende bakteriologische Prüfung des strömenden Blutes mit dem späteren Leichenblut stützten. Auch konnte ich selbst vor Jahren einmal bei einem Di.-kranken Studenten, der sich mir bereitwilligst zur Verfügung stellte, anfänglich Di.-Bacillen im strömenden Blut nachweisen, dagegen später während der Abheilung nicht mehr. Im gleichen Sinne einer temporären Di.-Bacillämie spricht es auch, wenn *W. Beyer*<sup>3)</sup> und ebenso *Conradi* und *Bierast*<sup>6)</sup> Di.-Bacillen im Harn von Di.-Kranken hauptsächlich in den ersten Krankheitstagen fanden, in der Genesungszeit dagegen sehr viel seltener und spärlicher, und wenn *W. Leede*<sup>16)</sup> sie in der Lumbalflüssigkeit von Di.-Kranken vorwiegend in den ersten beiden Krankheitswochen nachwies.

Weiterhin ergeben unsere genannten Untersuchungsergebnisse, daß eine Verbreitung der Di.-Bacillen im Organismus sich ausnahmslos nur dann hat konstatieren lassen, wenn auch lokal in den betroffenen Atmungswegen noch Di.-Bacillen sich vorfinden. Sind dagegen hier trotz noch vorhandener Pseudomembranen oder Ulzerationen keine Di.-Bacillen mehr im Kulturverfahren zu gewinnen, so fehlen sie auch stets im Innern des Organismus. *Die Di.-Bacillämie besteht also höchstens so lange, als sie von ihrer Quelle in den Luftwegen aus, offenbar durch fortgesetzten Einbruch immer neuer Di.-Keime ins Blut, unterhalten wird, gleichgültig, ob noch deutliche diphtherisch-kruppöse Beläge vorliegen oder der Prozeß schon abgeklungen erscheint. Andererseits kann, selbst wenn nach Ablauf der Affektion über Wochen hinaus die Di.-Bacillen in den Luftwegen sich erhalten, von dieser Quelle aus die In-*

vasion der Di.-Keime dauernd unveränderte Intensität bewahren, wie der eine erwähnte Fall des Di.-Bacillenausscheiders beweist.

Es ist aber nun keineswegs so, daß immer dann, wenn noch *Loeffler*-Bacillen in den Atemwegen vorhanden sind, diese auch gleichzeitig im Blute nachweisbar sind. Schon unter unseren 14 frischen Fällen mit lokal positivem Befund von Di.-Keimen stellten wir oben 3 Fälle fest, bei denen die Invasion in den Organismus vermißt wurde, und in der Gruppe der abheilenden Fälle sahen wir dies sogar für 7 von 8 Fällen zutreffen. Hier erhebt sich die Frage: Lassen sich etwa bestimmte Gründe ausfindig machen, die einerseits das Fehlen der Invasion bei den letzterwähnten Fällen erklären und andererseits das Bestehen der Invasion bei den anderen Fällen verständlich machen? Eine Antwort hierauf hoffte ich zunächst aus den Krankenblättern zu gewinnen, deren Durchsicht mir durch das freundliche Entgegenkommen der hiesigen Kliniken ermöglicht wurde; aber weder Krankheitsverlauf noch Therapie noch sonstige klinische Angaben boten irgendwelche Anhaltspunkte, welche das Vorhandensein der Invasion in den einen, das Fehlen derselben in den anderen Fällen hätten klären können. Dagegen kam ich, gestützt auf theoretische Erwägungen, an Hand der pathologisch-anatomischen Befunde in der Frage nach dem Zustandekommen der Invasion von Di.-Bacillen weiter.

Ich bildete mir nämlich die an sich naheliegende, aber bisher merkwürdigerweise noch von niemandem geäußerte Vorstellung, daß die übliche Trennung in 2 pathologisch-anatomisch verschiedene Formen, nämlich in eine Di. im eigentlichen Sinne und in einen Krupp, auch bezüglich der Invasion der Di.-Bacillen in den Organismus durchführbar sein könnte. Bekanntlich ist das gemeinsame Prinzip beider Formen in der durch den *Loeffler*-Bacillus hervorgerufenen fibrinös-exsudativen, nekrotisierenden Entzündung der Schleimhäute der Luftwege zu erblicken und das Unterschiedliche darin, daß es sich bei der eigentlichen Di. um tieferreichende und festhaftende Beläge handelt, deren Abstoßung zur Geschwürsbildung und deren Heilung zur Narbenbildung führt, während beim Krupp der Prozeß auf das Oberflächenepithel beschränkt bleibt, die Pseudomembranen hier also ganz locker aufliegen und sich leicht abstoßen, unter Hinterlassung eines einfachen Epitheldefektes, der durch Regeneration von der Nachbarschaft her leicht geheilt. Ganz vorwiegend findet sich der Krupp im Bereich der zylinderepitheltragenden Schleimhautgebiete, da hier die dicht unterhalb des Zylinderepithels vorhandene hyaline Grundmembran dem Vordringen des Prozesses in die Tiefe im allgemeinen Einhalt gebietet, beim Plattenepithel fehlt dagegen diese Glashaut, und so sind die mit Plattenepithel ausgestatteten Schleimhautbezirke der Lieblingssitz der Di. im eigentlichen Sinne. Es muß aber ausdrücklich betont werden, daß die hyaline

Basalmembran keine absolute Schranke darstellt, denn ich konnte mehrfach bei mikroskopischer Untersuchung affizierter Tracheen und Bronchien beobachten, wie der fibrinös-exsudative, nekrotisierende Prozeß diese Membran zerstört und auf das subepitheliale Tiefengewebe fortschreitet, also zu einer eigentlichen Di. wird; umgekehrt sah ich gelegentlich auch im Bereich des Plattenepithels nur ganz oberflächliche, also kruppöse Beläge. Solche Fälle sind anscheinend gar nicht so selten, aber makroskopisch nicht immer in ihrer Eigenart klar zu erkennen. Es erschien mir nun durchaus denkbar, daß bei der eigentlichen Di. gleichzeitig mit dem Vordringen des Prozesses in die Tiefe der Schleimhäute auch die Di.-Keime nach dorthin gelangen und hier in die durch die Entzündung und wohl auch lokale Toxinwirkung bereits geschädigten Blutgefäße und somit in den allgemeinen Kreislauf hineingeraten, daß dagegen beim Krupp auch die Bacillen nur ganz oberflächlich verbleiben und daher kaum oder gar nicht in den Blutstrom einbrechen.

Tatsächlich brachte schon die kritische Sichtung unserer frischen und abheilenden Fälle hinsichtlich der Frage, ob eigentliche Di. oder Krupp, eine Bestätigung dieser Annahme. Bezüglich der *frischen* Fälle zeigte sich nämlich, daß bei den betreffenden 11 Fällen mit festgestellter Invasion auch wirklich ausnahmslos eine Di. im eigentlichen Sinne vorlag, vielfach ganz verschiedener Lokalisation; nur ein Teil davon war mit einem Krupp kombiniert. Demgegenüber standen bei allen 3 frischen Fällen mit lokalem Di.-Bacillenbefund ohne nachweisbare Invasion ausgedehnte kruppöse Ausfüllungen von Trachea und Bronchien im Vordergrund des Bildes, während in Rachen und Kehlkopf nur relativ geringe Veränderungen zu erkennen waren; hier war es zum Teil schon zur Ausstoßung der Beläge gekommen, zum anderen Teil hatten sie sich von der Unterlage gelöst, und soweit sie überhaupt noch einigermaßen festhafteten, ergab die nachträgliche mikroskopische Untersuchung, daß der Prozeß nirgends in die Tiefe hineinreichte. Es lag demnach in diesen 3 Fällen in Pharynx und Larynx teilweise ein einfacher Krupp vor, teilweise aber eine bereits in beschränktem Maße abheilende Di. Diese 3 Fälle mußten also aus der Reihe der im Frühstadium befindlichen eigentlichen Di.-Fälle ausgeschaltet werden, und so blieben darin nur noch Fälle mit wirklich festgestellter Invasion übrig. Eine Ausnahme unter den frischen Fällen bildet allein jener Fall, bei dem weder lokal noch allgemein, sondern nur in den Halslymphdrüsen Di.-Bacillen gefunden wurden. Es handelt sich hier um einen 1½-jährigen Knaben mit Mongolismus, der eine über die gesamten Luftwege sich erstreckende diphtherisch-kruppöse Entzündung bekam und schon am 2. Krankheitstage verstarb; ob hier etwa die Di.-Bacillen noch nicht in genügender Menge in den Kreislauf hineingeraten oder von den gleichzeitig vorhandenen Streptokokken allzusehr überwuchert waren oder ob

irgendwelche sonstigen Verhältnisse das Mißlingen des Di.-Bacillennachweises erklären, muß dahingestellt bleiben.

Was zweitens die 8 *abheilenden* Fälle mit positivem Befund von *Loeffler*-Keimen in den Luftwegen anlangt, so betraf der einzige durch Invasion ausgezeichnete Fall unter denselben eine vor 14 Tagen begonnene Rachen- und Kehlkopf-Di. ohne gleichzeitigen Krupp. Bei der Sektion waren nur noch unregelmäßige Ulzerationen im Larynx zu erkennen, in denen durch Ausstrichpräparate und Kulturverfahren reichliche Di.-Bacillen festgestellt wurden, und von diesen aus mußte der Einbruch ins Blut bis zuletzt noch erfolgt sein. Bei den 7 übrigen Fällen waren meist gleichfalls gar keine Pseudomembranen mehr vorhanden; soweit sie aber noch bestanden, waren sie bereits gelöst bzw. höchstens locker aufgelagert; dabei zeigten Trachea und Bronchien zum Teil noch deutliche Reste kruppöser Beläge.

Eine noch beweiskräftigere Bestätigung fand meine oben geäußerte Ansicht aber durch die vergleichende mikroskopische Untersuchung von Di. und Krupp in Schnittpräparaten. Bei der eigentlichen Di. konnte ich nämlich durch Bakterienfärbungen *nicht allein an der Oberfläche der diphtherischen Pseudomembranen, sondern auch noch tief im Gewebssinnern reichliche Loeffler-Bacillen* nachweisen, die meist überall verstreut umherlagen, stellenweise aber in dichten Haufen auftraten, wenn auch nie so massenhaft wie an der Oberfläche. Vielfach erstreckten sich die Bacillen von der Mukosa und Submukosa aus noch weit in die umgebende Muskulatur hinein und reichten auch bis an das Perichondrium der verschiedenen Halsknorpel heran. Bei der Tonsillar-Di. sah ich tief im lymphatischen Gewebe, weitab von den Belägen, mehrfach noch Di.-Keime in beträchtlicher Menge. Dieser Befund erscheint mir schon deshalb von Wichtigkeit, weil man bisher im allgemeinen annahm, daß die Di.-Bacillen lediglich an der Oberfläche der affizierten Schleimhäute verblieben, ohne in deren Tiefe einzudringen. Auch in den Lehrbüchern ist diese Ansicht öfters zu lesen, so z. B. bei *Askanazy* im *Aschoffschen* Lehrbuch der pathologischen Anatomie (4. Aufl. 1919, I. Teil, S. 193). Wenn aber nun, wie sich aus meinen Präparaten ergibt, die Di.-Bacillen bei der Di. im eigentlichen Sinne auch am Orte der Infektion in die tieferen Gewebsschichten vordringen, so ist hier die Möglichkeit einer Invasion in den Gesamtorganismus auch leicht gegeben.

Im Gegensatz dazu zeigten die Schnittpräparate von Krupp-Fällen so gut wie gar kein Vordringen der *Loeffler*-Bacillen in das Tiefengewebe. Speziell in Trachea und Bronchien scheinen bei erhaltener hyaliner Grundmembran die Di.-Bacillen durch diese nicht hindurchdringen zu können; jedenfalls konnte ich dabei solche in der Tracheobronchialwandung selbst niemals nachweisen; sie waren immer nur der Ober-



fläche auflegen, soweit sie überhaupt noch vorhanden waren. Grifft dagegen der fibrinös-exsudative Prozeß nach Zerstörung der basalen Glashaut auch in Trachea und Bronchien auf die Submukosa über, so waren auch in letzterer reichliche Di.-Keime in Schnittpräparaten feststellbar, so daß in dieser Hinsicht geichfalls das Bild der Di. im eigentlichen Sinne hervorgerufen war.

Schließlich sei noch vermerkt, daß auch bei jenem einen abheilenden Fall, bei dem im Kehlkopf nur noch postdiphtherische Geschwüre bestanden und von diesen aus die Invasion dauernd unterhalten worden war, nicht allein im Grunde der Ulzerationen Di.-Stäbchen dargestellt werden konnten, sondern auch tief im Innern des umgebenden Gewebes. Dadurch wurde die hier trotz des Abklingens der akuten Erscheinungen noch bestehende Invasion durchaus verständlich. Bei den anderen Ulzerationen nach Di. fand ich die Bacillen im Tiefengewebe sehr viel spärlicher oder gar nicht; die Invasion war ja hier auch vermißt worden.

Nach alledem scheint mir, wenngleich unser Material nur relativ klein ist, doch schon der Schluß ganz allgemein zulässig, daß *im Frühstadium der Di. im eigentlichen Sinne ein Vordringen der Di.-Bacillen ins Tiefengewebe am Orte der Affektion und von hier aus eine Invasion derselben ins Blut recht häufig vorkommt, vielleicht sogar die Regel darstellt, daß dagegen beim Krupp eine Tiefenwanderung und ein Einbrechen in den Kreislauf im allgemeinen, möglicherweise sogar immer, fehlt.*

Einer besonderen Besprechung bedarf nur noch der schon erwähnte Fall des Di.-Bacillenausscheiders, bei dem der diphtherische Prozeß der Luftwege längst restlos geheilt war, aber noch die Di.-Bacillen auf den anscheinend ganz intakten Tonsillarschleimhäuten sowie auch in den verschiedensten Organen des Körperinnern hinterlassen hatte. Es wäre recht gut denkbar, daß bei diesem Individuum und überhaupt bei allen Di.-Bacillenausscheidern noch ständig feinste, nicht verheilende Ulzerationen oder sogar ungelöste, winzige, nur mikroskopisch kleine Beläge der Tonsillen, speziell in der verborgenen Tiefe der Krypten, bestehen bleiben, und daß diese dann ebenfalls eine fortwährende Quelle der Di.-Bacilleninvasion in den Kreislauf darstellen. Soweit die eine der beiden Tonsillen des vorliegenden Falles mikroskopisch geprüft wurde, hat sich für diese Vermutung kein sicherer Anhaltspunkt finden lassen. Leider war aber, da ich damals das Resultat meiner Untersuchungen noch nicht voraussehen konnte, die eine Tonsille nicht restlos, die andere Tonsille gar nicht mikroskopisch durchsucht worden, so daß dieser Punkt ungeklärt bleibt. Sollten tatsächlich die Tonsillen nicht irgendwie lädiert sein, so bliebe noch die Möglichkeit offen, daß die Di.-Bacillen durch die intakte Schleimhaut hindurch ins Innere des Tonsillengewebes und so in den Gesamtorganismus einzudringen vermögen, was ja an sich durchaus denkbar wäre, da auch in umgekehrter Richtung gerade diese

Schleimhaut von reichlichen Zellen physiologischerweise fortgesetzt durchwandert wird. Soviel aber ist jedenfalls sicher, daß auch nach längst überstandener Di. das betreffende Individuum nicht allein in den Luftwegen noch Di.-Keime beherbergen kann, sondern sogar im Innern seines Gesamtorganismus. Und dieser unser Fall steht sicher nicht ganz vereinzelt da; fanden doch *Conradi* und *Bierast*<sup>6)</sup> gleichfalls bei einem Di.-Patienten noch in der 9. Woche nach dem Krankheitsbeginn, also zu einer Zeit, wo die klinischen Erscheinungen längst abgelaufen waren, Di.-Keime nicht allein im Rachen, sondern auch im Urin. Es ist anzunehmen, daß ein derartiger *Di.-Bacillenausscheider* somit *außer für seine Umgebung auch für sich selbst eine gewisse Gefahr bilden kann und zwar durch die Toxinbildung der im Blute ständig kreisenden Di.-Bacillen*. Möglicherweise waren die bei unserem hierhergehörigen Fall klinischerseits festgestellten ausgedehnten postdiphtherischen Lähmungen hierauf zurückzuführen; der schließliche tödliche Ausgang war durch Schluckpneumonie infolge von Gaumensegellähmung zustandegekommen.

Durch einen unfreiwilligen Selbstversuch konnte ich übrigens gerade für diesen Fall konstatieren, daß die aus dem Organismus gezüchteten Di.-Bacillen in der Tat ihre volle Virulenz für den Menschen bewahrt hatten. Ich hatte nämlich das Mißgeschick, während ich mit der Reinzüchtung des aus verschiedenen Organen dieses Falles gewonnenen Di.-Stammes beschäftigt war, mir eine ziemlich schwere, bakteriologisch sichergestellte Di. der Tonsillen, des Gaumens, der Uvula und der hinteren Pharynxwand zuzuziehen\*); da ich in jener Zeit mit sonstigem Di.-Material bewußt nicht in Berührung gekommen war, so erscheint mir die Herkunft meiner damaligen Di.-Infektion kaum zweifelhaft, um so mehr als bei mir ganz ähnliche Wuchsformen der Di.-Keime wie aus jenen Leichenorganen festgestellt wurden. Auch in unseren sonstigen Di.-Fällen fiel meist die jeweilige Übereinstimmung der an sich oft so verschieden geformten Di.-Stäbchen im Körperinnern einerseits mit denen der Luftwege andererseits auf und sprach schon dadurch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für eine Identifizierung der gefundenen Di.-Stämme im Einzelfalle. Es wäre ja wohl auch künstlich gesucht, wollte man ausgerechnet bei sicheren Di.-Fällen die im Organismus nachweisbaren Di.-Bacillen als solche in Frage ziehen und als Pseudo-Di.-Bacillen deuten, während ich bei nichtdiphtherischen Leichen niemals irgendwie Di.-verdächtige Stäbchen züchten konnte. Tierversuche zur Virulenzprüfung der gewonnenen Stämme, die aus äußeren Gründen

---

\*) Diese bakteriologische Feststellung wurde von dem Assistenten am hiesigen Hygienischen Institut Herrn Privatdozent Dr. *Philipp O. Süssmann* vorgenommen, dem ich auch mancherlei wertvolle Unterstützung bei Ausführung der dieser Arbeit zugrundeliegenden bakteriologischen Untersuchungen verdanke.

nicht durchführbar waren, erscheinen mir also für das vorliegende Material auch nicht unbedingt erforderlich.

Nachdem wir somit an Hand all unserer Untersuchungen und Erwägungen gesehen haben, daß eine Invasion echter Di.-Bacillen in den Organismus für das Frühstadium der Di. im eigentlichen Sinne eine leicht verständliche und ganz gewöhnliche Erscheinung darstellt, und daß sie auch in späteren Stadien derselben erklärlich ist und gelegentlich vorkommt, erübrigt noch eine kurze kritische Stellungnahme zu den wenigen in der bisherigen Literatur geäußerten Anschauungen über das Zustandekommen dieser so oft umstrittenen Invasion.

Eine alte, schon 1898 von *Metin*<sup>21)</sup> auf Grund von Tierversuchen ausgesprochene Ansicht geht dahin, daß bei reiner Infektion mit *Loeffler*-Bacillen diese kaum ins Blut einbrechen, daß dagegen bei Mischinfektionen, spez. mit Strepto- und Staphylokokken, immer auch ein Eindringen von Di.-Bacillen mit den anderen Keimen nachweisbar sei. In der Tat fällt ja die sehr große Häufigkeit auf, mit der bei diphtherischen Affektionen der Luftwege andersartige Mikroorganismen, namentlich Streptokokken, den Di.-Keimen lokal und im allgemeinen Blutkreislauf beigesellt sind oder selbst ohne diese, also für sich allein, im Organismus gefunden werden, so letzteres auch bei den meisten meiner abheilenden Fälle. Es sind jedoch schon wiederholt Fälle beobachtet worden, bei denen lediglich Di.-Keime im Körperinnern festgestellt werden konnten. Unter meinem Material finden sich sogar 5 Fälle, bei denen ausschließlich bzw. so gut wie ausschließlich Di.-Keime in den Organismus eingedrungen waren; hier wurden nämlich aus einigen Organen mehr oder weniger üppige Reinkulturen von *Loeffler*-Stäbchen gewonnen, andere erwiesen sich als völlig steril, und nur an einzelnen Stellen wurden spärliche Streptokokken oder Staphylokokken gezüchtet; die gleichzeitige Streptokokkämie resp. Staphylokokkämie konnte also, soweit sie überhaupt bestand, nur minimal und wohl bedeutungslos sein. *Jedenfalls ist eine Mischinfektion für das Zustandekommen der Di.-Bacillämie nicht unbedingt vonnöten.* Auch wäre mit einer derartigen Annahme das Problem der Invasionsgenese von Di.-Bacillen noch keineswegs restlos gelöst.

Eine andere vielfach verbreitete, bereits von *R. Koch*<sup>15)</sup>, speziell aber von *Röttger*<sup>27)</sup> vertretene Meinung geht dahin, daß die Schwere des Krankheitsfalles maßgebend sei für die Invasionsgenese: Nur die allerschwersten und stürmisch verlaufenden Formen der diphtherischen Affektion sollen mit einer Ausbreitung der *Loeffler*-Bacillen in den Blutkreislauf einhergehen. Diese Ansicht ist von vornherein naheliegend und bestechend, und auch unser Material könnte zunächst diese Deutung zulassen, insofern als gerade bei unseren im akuten Stadium gestorbenen Di.-Fällen eine Invasion festgestellt wurde, dagegen so gut wie nicht mehr bei den im Stadium der Abheilung ad exitum gekommenen. Tat-

sächlich ist jedoch *die Schwere und der stürmische Verlauf der Krankheit nicht der ausschlaggebende Faktor*. Unter den frischen Di.-Fällen mit positiver Ausbeute an Di.-Bacillen im Körperinnern finden wir nämlich mehrere, die laut Krankengeschichte einen an sich relativ leichten Verlauf genommen hatten, nur infolge von zufälligen Komplikationen oder Folgeerscheinungen wie Status thymolymphaticus, Glottisödem, Bronchopneumonie oder dergl. verstorben waren und bei der Sektion keine besonders ausgedehnten Pseudomembranen in den Luftwegen und auch keine besonders starken toxischen Organveränderungen aufwiesen. Bei einem dieser Fälle bestand lediglich eine Di. der Nase ohne gleichzeitige Mitbeteiligung der sonstigen Atemwege und zwar in hartnäckiger Form schon seit 14 Tagen; der schließliche tödliche Ausgang war auf hinzugetretene eitrige Bronchitis und abscedierende Bronchopneumonie zurückzuführen. Andererseits waren bei dem schon erwähnten Fall von schwerster und ausgedehntester Di. des mit Mongolismus behafteten Kindes, das der foudroyanten Infektion schon am 2. Krankheitstage erlag, nirgends im Organismus Di.-Bacillen nachzuweisen, allerdings auch nicht, wie gleichfalls schon besprochen und als vermutlicher Zufallsbefund gedeutet wurde, lokal im Di.-Bereich selbst, sondern nur in den Halslymphdrüsen. Auch finden sich unter unseren abheilenden Di.-Fällen einige von auffallend raschem und ernstem Krankheitsverlauf, bei denen jedoch die Sektion durchweg negative Organ- ausbeute bezüglich der Di.-Keime ergab. Übrigens hat auch schon *Freifeld*<sup>8)</sup> betont, daß der Befund von Di.-Bacillen im Harn von Di.-Kranken nicht nur bei „septischen Fällen“, sondern auch bei relativ leichten Fällen zu erheben sei.

Weiterhin hat man daran gedacht, für das Eindringen der Di.-Keime ins Blut operativ gesetzte Wunden im Affektionsbereich anzuschuldigen, speziell die Tracheotomie. Diesen Standpunkt vertreten namentlich *Plange* und *Schmitz*<sup>23)</sup>, wobei sie sich teils auf eigene Fälle, teils auf Beobachtungen von *Bullock* und *Schmorl*<sup>6)</sup> stützen. Einen zum mindesten begünstigenden Einfluß des Luftröhrenschnitts auf den Eintritt der Invasion nimmt neuerdings auch *Graetz*<sup>10)</sup> an, dessen Material eine positive Ausbeute an Di.-Bacillen von 20,69% bei tracheotomierten und nur von 3,2% bei nichttracheotomierten Fällen ergab. Derartige Zahlenunterschiede sind ja nun allerdings etwas auffallend, obwohl vielleicht bei Einteilung des Materials in frische Di.-Fälle, abheilende Di.-Fälle und Krupp-Fälle das Resultat ganz anders gedeutet werden könnte. Es kann und soll auch nicht grundsätzlich bestritten werden, daß gelegentlich von der operativen Schnittwunde der Luftröhre aus Di.-Bacillen in den Organismus hineinzugeraten vermögen. *Aber von wesentlicher Bedeutung für die Inväsionsgenese kann die Tracheotomie keinesfalls sein, geschweige denn deren unerläßliche Vorbedingung*. Schon

Röttger<sup>27)</sup> bezeichnete die von *Plange* und *Schmitz* geäußerte Ansicht von der großen Bedeutung des Luftröhrenschnitts als weit über das Ziel hinaus geschossen, allerdings nur auf Grund von 2 Sektionsfällen, bei denen die Di.-Bacillämie sich nicht auf eine Tracheotomie zurückführen ließ. Was unser eigenes Material anlangt, so waren von den insgesamt 13 Fällen mit Invasion der Di.-Keime nur 4 tracheotomiert, d. h. knapp ein Drittel der Fälle; unter den 19 Fällen ohne Invasion war dagegen bei nicht weniger als 12 der Luftröhrenschnitt ausgeführt worden, d. h. in fast zwei Drittel der Fälle; es könnten also meine Untersuchungsergebnisse scheinbar sogar im entgegengesetzten Sinne gedeutet werden. Daran hat auch die Berücksichtigung des Zeitpunktes, zu welchem die Tracheotomie vorgenommen wurde, im Prinzip nichts zu ändern vermocht.

Auch das *Auftreten bronchopneumonischer Herde* bei diphtherischen Erkrankungen der Luftwege dürfte wohl kaum von besonderer Bedeutung für das Zustandekommen der Invasion von Di.-Bacillen sein, wie es *Graetz*<sup>10)</sup> annimmt. Dieser Autor vermutet sogar, daß die bronchopneumonischen Herde in den meisten Fällen die alleinige Ursache der bei Sektionen angetroffenen Bakteriämie im allgemeinen und Di.-Bacillämie im besonderen darstellen. Auch diese Möglichkeit soll nicht prinzipiell abgelehnt werden, sie ist aber sicher nicht die Regel hinsichtlich der Invasionsgenese von Di.-Bacillen. Weder die Sektionsfälle anderer Autoren noch meine eigenen Beobachtungen sprechen in diesem von *Graetz* vertretenen Sinne. Von unseren 13 Fällen mit festgestellten Di.-Bacillen in den inneren Organen lassen 3 nichts von einer Bronchopneumonie erkennen, und von den 19 Fällen ohne Invasion weisen 12 bronchopneumonische Herde auf.

Aus dieser Sichtung der in der Literatur niedergelegten Anschauungen anderer Autoren über die Invasionsgenese von Di.-Bacillen ergibt sich somit, daß alle bisherigen Erklärungen nicht befriedigend sind, daß sie aber andererseits auch nicht imstande sind, unsere oben dargelegten eigenen Ansichten irgendwie zu entkräften.

Betrachten wir nunmehr die verschiedenen inneren Organe und Körperflüssigkeiten, in denen der Di.-Bacillennachweis gelungen ist, so zeigt sich, daß bemerkenswerterweise *entschieden am häufigsten das Myokard Di.-Bacillen beherbergt*. In 11 von den 13 Fällen mit Di.-Bacilleninvasion war das Myokard kulturell geprüft worden und hatte in nicht weniger als 10 Fällen einen positiven Befund von Di.-Keimen aufgewiesen, darunter 3 mal in besonders üppiger Reinkultur, in den anderen Fällen weniger reichlich und meist mit Streptokokken oder anderen Mikroorganismen untermischt. Bei 3 Fällen wurden die *Loeffler*-Bacillen ausschließlich im Herzmuskel festgestellt, sonst nirgends im Innern des Organismus. Nur in einem einzigen Falle blieb die bakteriologische

Myokarduntersuchung negativ; es handelte sich hierbei um ein 7 Monate altes Kind, das am 3. Krankheitstage mit einer Di. des Larynx und der Epiglottis sowie einem Krupp der Trachea starb und bei der Sektion lediglich aus dem Herzblut Di.-Bacillen gewinnen ließ; vielleicht waren die Di.-Keime noch nicht reichlich genug ins Körperinnere gelangt, um auch schon im Myokard oder in anderen Organen nachweisbar zu sein.

Hinter dieser auffällig hohen Prozentzahl positiver Befunde von Di.-Bacillen im Myokard blieben die übrigen Körperorgane und auch die verschiedenen Körperflüssigkeiten wesentlich zurück. Fünfmal wurden Di.-Keime in den Nieren festgestellt, viermal in Milz, je dreimal in Herzblut, Leber und Galle. Wenn *Sommerfeld*<sup>29)</sup> die *Loeffler*-Bacillen besonders häufig und reichlich aus der Galle gewinnen konnte, so kann ich das nicht in gleichem Maße an meinem Material bestätigen. Vereinzelt fanden sie sich auch im Urin, in der Flüssigkeit der Bauchhöhle sowie in derjenigen der Brusthöhle, ferner in Pankreas, Thymusdrüse und Mesenterialdrüsen. In mehreren Fällen waren, speziell im Hinblick auf die relative Häufigkeit der postdiphtherischen Lähmungen, auch mehrere größere und kleinere Nervenstämmе sowie eine Anzahl verschiedenartiger Körpermuskeln untersucht worden, wobei indes nur einmal ein positiver Befund erhoben wurde und zwar aus dem Quadrizeps eines 5 Monate alten Knaben ohne Lähmungserscheinungen. Die übrigen Nerven- und Muskelbefunde fielen stets negativ aus, selbst dann, wenn postdiphtherische Lähmungen vorgelegen hatten. Desgleichen blieb die bakteriologische Prüfung der sonstigen Organe ergebnislos, so von Hoden, Ovarien, Myometrium, Knochenmark, Axillardrüsen, Leisten- drüsen, Hirn etc. Mehrfach war auch der Liquor cerebrospinalis mit- untersucht worden, in welchem namentlich *Fr. Bonhoff*<sup>4)</sup> besonders häufig (nämlich bei 9 von 17 Fällen) Di.-Bacillen nachgewiesen hatte, während *Leede*<sup>16)</sup> sie hier nur selten (dreimal unter 90 Fällen) konsta- tieren konnte; meine eigenen Untersuchungen fielen hierfür stets negativ aus, was zum Teil allerdings wohl durch die dafür allzu geringe Quan- tität der geprüften Flüssigkeit zu erklären sein dürfte.

Wir sehen aus diesen Angaben zunächst einmal, daß die Invasion der *Loeffler*-Bacillen im Einzelfall nur an einer ganz beschränkten Anzahl von Organen festgestellt werden konnte, obwohl, wie schon oben erwähnt, meist sehr zahlreiche verschiedene Körperregionen (bis zu 30) bakteriologisch geprüft wurden. Auch war in den positiven Fällen die Anzahl der gewonnenen Di.-Keime für gewöhnlich eine geringe. Es kann somit die Verteilung der Di.-Bacillen im Blut bei diphtherischer Affektion der Luftwege nicht auf die gleiche Stufe mit derjenigen der Streptokokken, Staphylokokken etc. bei Sepsis gestellt werden. *Den Di.-Bacillen muß also die Fähigkeit abgehen, im strömenden Blut sich*

*stark zu vermehren*, und so erklärt es sich eben auch, daß die Di.-Bacillämie lediglich eine temporäre ist und wieder schwindet, sobald ihre Quelle in den Luftwegen versiegt.

Was weiterhin an der oben angegebenen Verteilung der Di.-Keime auf die einzelnen Organe von ganz besonderem Interesse sein dürfte, ist die erstaunliche Häufigkeit derselben im Herzmuskel. Hierauf ist bisher noch von keinem Autor hingewiesen worden, wie denn überhaupt das Myokard eigentümlicherweise bei den bisherigen bakteriologischen Leichenuntersuchungen sehr stiefmütterlich behandelt worden ist; man begnügte sich leider mit der Untersuchung des in den Herzhöhlen befindlichen Blutes; zum Teil ist aus den vorliegenden Arbeiten auch nicht recht ersichtlich, ob mit der Angabe, daß Di.-Bacillen „im Herzen“ gefunden wurden, das Herzblut oder die Herzwandung gemeint ist. Wenn nun aber in meinem Material 10 positive Befunde unter 11 Fällen den sehr vielen negativen Resultaten in anderen Organen gegenüberstehen, so kann das unmöglich nur rein zufälliger Natur sein, vielmehr scheinen *die Di.-Bacillen im Myokard besonders günstige Entwicklungsbedingungen zu finden*.

Die eingehende *mikroskopische* Untersuchung des Myokards bestätigte nun zunächst einmal das *Vorhandensein von Di.-Bacillen in allen daraufhin untersuchten Schnitten* von solchen Fällen, bei denen auch kulturell Di.-Keime nachgewiesen waren. Sie waren vorwiegend im Interstitium verstreut eingelagert, oft sehr spärlich, vielfach aber auch etwas reichlicher, stellenweise sogar gehäuft. Ganz vereinzelt schienen sie im Innern von Zellen, wohl Leukocyten, zu liegen. Weiterhin ergab sich für das Myokard, daß *durchaus nicht immer eine völlige Kongruenz zwischen Bacillenbefund und histologischen Veränderungen besteht*. Herzen mit deutlicher Fettdegeneration, mit Myolyse oder interstitiellen Herden fanden sich vielfach unter den Fällen ohne nachgewiesene Bacilleninvasion ins Blut — allerdings waren es schon abheilende Fälle, bei denen also die Bacillämie wohl wieder rückgebildet war —, und andererseits waren mehrere Herzen mit kulturell festgestellten Di.-Bacillen histologisch als nahezu oder ganz normal zu bezeichnen. Auch konnte ich bei Bakterienfärbungen der Schnittpräparate keine örtlichen Zusammenhänge der Bacillen mit feinen Gewebsveränderungen der Muskulatur oder des Zwischengewebes erkennen. Es ist daher anzunehmen, daß im Myokard nicht die hier an Ort und Stelle vorhandenen Di.-Keime selbst, sondern die im Organismus kreisenden Toxine für die geweblichen Veränderungen des Herzens anzuschuldigen sind, d. h. die bisherige Lehre vom toxischen Di.-Herzen besteht trotz der nunmehr sichergestellten Invasion der Di.-Bacillen ins Blut und speziell ins Myokard völlig zurecht. Es ist jedoch durchaus möglich, daß die Di.-Bacillen, die im Myokard offenbar besonders

häufig und reichlich vorhanden sind, auch gerade hier zu einer stärkeren Toxinentwicklung führen, indem hier lokal gebildete Toxine zu den allgemein im Blute kreisenden Toxinen noch hinzukommen, und *daß dadurch vielleicht das besondere Gefährdetsein des Herzmuskels bei der Di. ganz allgemein sich erklärt*. Diese Frage ist wichtig genug, um weiter verfolgt zu werden. Nicht unerwähnt aber bleibe noch, daß in meinem Material klinisch und anatomisch die Schädigungen gerade des Herzens nur relativ gering hervortraten, jedenfalls sehr viel weniger als bei dem 1917 von *Hübschmann*<sup>12)</sup> untersuchten und beschriebenen Material der Leipziger Di.-Epidemie.

Zum Schluß noch einige Worte über das Auftreten der Di.-Bacillen in den Halslymphdrüsen und in den Lungen, das ja, wie vorher dargelegt, nicht oder nicht allein auf dem Blutwege erfolgen muß.

In denjenigen Fällen, bei denen die Di.-Bacillen in den affizierten Luftwegen nachgewiesen wurden, enthielten die *Halslymphdrüsen auch ausnahmslos gleichartige Bacillen*. Wenn aber aus dem Bereich der Atmungswege keine Di.-Keime mehr gezüchtet werden konnten, so erwiesen sich auch die entsprechenden Lymphdrüsen als frei davon. Nur der eine schon mehrfach erwähnte, ganz frische und schwere Di.-Fall des mit Mongolismus behafteten Kindes ließ in den Halslymphdrüsen sogar eine üppige Reinkultur von Di.-Bacillen zur Entwicklung kommen, während die lokale bakteriologische Untersuchung der Luftwege negativ ausfiel. Die große Häufigkeit, mit der die *Loeffler*-Bacillen in den Halslymphdrüsen zu finden sind, ist ja seit den Untersuchungen von *Bullock* und *Schmorl*<sup>15)</sup> bekannt und wird auch hier wieder bestätigt. Es scheint sich sogar um eine geradezu regelmäßige Einwanderung von Di.-Bacillen in die regionären Lymphdrüsen zu handeln. In unseren Fällen war diese ganz offensichtlich nicht an eine Invasion der Di.-Keime ins Blut gebunden; aber ebensowenig wie im Blut scheinen sich die Di.-Bacillen in den Halslymphdrüsen längere Zeit zu halten; *auch die lymphogene Einschwemmung ist also eine temporäre*.

Was die *Lungen* angeht, so sind darin bei Di. der Luftwege von früheren Untersuchern recht häufig Di.-Keime nachgewiesen worden, z. B. von *Kanthack* und *Stephens*<sup>14)</sup> in ihren sämtlichen geprüften Fällen, 19 an Zahl, und von *Reye*<sup>26)</sup> in 56 unter 67 Fällen, also in 85%. Auch *Sommerfeld*<sup>29)</sup> konnte sie fast regelmäßig aus der Lunge züchten. Ich selbst fand sie etwas seltener, nämlich in 11 von 24 daraufhin geprüften Fällen. 5 von diesen 24 Lungenuntersuchungen betrafen abheilende und abgeheilte Fälle ohne lokalen Befund von Di.-Bacillen in Rachen und Kehlkopf, und diese enthielten auch sämtlich in den Lungen keine Di.-Keime mehr. Somit kann ich die Angaben von *Reye*<sup>25)</sup>, daß auch nach völlig abgeheilter Di. noch eine Zeitlang Di.-Bacillen in den Lungen auffindbar seien, an meinen wenigen hierhergehörigen Fällen nicht



bestätigen, ohne sie aber bestreiten zu wollen, wenigstens nicht für diejenigen Fälle, die in den Atemwegen noch Di.-Bacillen beherbergen; auch unser Di.-Bacillenausscheider wies in den Lungen Di.-Keime auf. Von den 11 Fällen mit positivem Bacillenbefund in den Lungen lag in 7 eine festgestellte Invasion ins Blut vor; bei 4 fehlte sie. Nur 2 von den 11 Fällen betrafen Lungen ohne jegliche entzündliche oder sonstige Veränderungen, in den übrigen Fällen waren mehr oder weniger ausgedehnte bronchopneumonische Herde vorhanden, zum kleineren Teil von hämorrhagischem Charakter. Das weist von neuem darauf hin, daß die Di.-Bacillen als wesentlicher ätiologischer Faktor für die Bronchopneumonie bei Di. anzusprechen sein dürften; sind doch auch schon mehrfach, z. B. von Baerthlein<sup>1)</sup>, primäre diphtherische Lungenentzündungen, d. h. solche ohne gleichartige Affektion der oberen Luftwege, beschrieben worden. In all diesen Fällen dürften die Di.-Bacillen wohl direkt auf dem Bronchialwege in die Lungen hineingeraten sein; daß sie außerdem auch noch auf dem Blutwege bei einer allgemeinen Di.-Bacillämie in die Lungen gelangen können, soll dabei natürlich nicht bestritten werden; doch tritt dieser Infektionsmodus für die Lungen gegenüber dem ersteren praktisch wohl zurück.

Wenn wir nunmehr die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit noch einmal kurz zusammenfassen und einige praktische Folgerungen daraus ziehen, so ergibt sich folgendes:

Es muß, schärfer noch als es bisher meist geschehen ist, bei den durch den *Loeffler*-Bacillus hervorgerufenen fibrinös-exsudativen, nekrotisierenden Entzündungen der Luftwege eine Trennung in 2 verschiedene Formen vorgenommen werden, nämlich erstens in eine Di. im eigentlichen Sinne, die charakterisiert ist durch das Tiefreichen und Festhaften der Beläge und die vorwiegend, aber bei weitem nicht ausschließlich, an plattenepitheltragenden Schleimhautgebieten vorkommt, und zweitens in einen Krupp, bei dem die Pseudomembranen auf das Oberflächenepithel beschränkt bleiben und nur locker aufliegen, und der in erster Linie, aber wiederum nicht ausschließlich, im Zylinderepithelbereich auftritt. Diese Unterscheidung hat nicht nur theoretisches Interesse, sondern auch praktische Bedeutung, insofern als bei der eigentlichen Di., entgegen der bisher weitverbreiteten Ansicht, die *Loeffler*-Bacillen am Orte der Affektion für gewöhnlich noch weit ins Tiefengewebe eindringen und so zum mindesten häufig, wenn nicht regelmäßig, in die infolge der Entzündung und wohl auch der lokalen Toxinwirkung alterierten Gefäße und damit in den allgemeinen Blutkreislauf hineingelangen, während beim Krupp die Tiefenwanderung der *Loeffler*-Keime und ihr Einbruch ins Blut im allgemeinen fehlt. Dabei sind Schwere und stürmischer Verlauf der Erkrankung, ferner Mischinfektionen, Ausführung der Tracheotomie sowie Hinzutreten bronchopneumonischer

Herde für das Zustandekommen der Invasion von Di.-Bacillen nur von ganz untergeordneter Bedeutung. Man darf annehmen, daß die bei der eigentlichen Di. im Organismus kreisenden Di.-Bacillen diesen auch in stärkerem Maße mit Toxinen verseuchen als es beim Krupp die an sich gleichartigen, aber in den Luftwegen lokalisiert bleibenden Bacillen von dortaus tun.

Die ins Blut einmal eingebrochenen *Loeffler*-Stäbchen erreichen aber niemals jene enorme Quantität wie in Sepsisfällen entsprechend die Strepto- oder Staphylokokken, sie besitzen nicht die Fähigkeit einer stärkeren Vermehrung im Blute, und sie gehen daraus auch wieder bis zum völligen Schwund rasch zurück, sobald die Invasionsquelle in den Atemwegen versiegt. Das letztere ist meist bereits der Fall, wenn die Lösung der Di.-Beläge beginnt, doch können in gewissen Fällen auch noch in postdiphtherischen Geschwüren Di.-Bacillen verbleiben und Anlaß zu fortgesetzter Invasion geben, ja es ist dies sogar noch nach anscheinend restloser Heilung der vorher affizierten Schleimhäute (also bei Di.-Bacillenausscheidern) möglich. Das weist den Kliniker und Praktiker von neuem auf die Wichtigkeit der Untersuchung oft wiederholter Abstriche von Rachen etc. auf *Loeffler*-Keime während und nach Di.-Erkrankungen hin, denn erst dann, wenn das lokale Verschwinden von Di.-Bacillen sichergestellt ist, kann auch die Gefahr einer Ausbreitung derselben im Blut als ganz beseitigt gelten.

Solange die Bakteriämie mit *Loeffler*-Keimen vorhanden ist, scheint unter allen Körperorganen gerade der Herzmuskel davon bei weitem am meisten heimgesucht zu sein. Diese bisher ganz unbekannt gebliebene Tatsache ist, obwohl keine absolute Kongruenz im Herzmuskel zwischen dem Bacillenbefund einerseits und den geweblichen Veränderungen andererseits besteht, dennoch praktisch wichtig, weil die im Myokard offenbar besonders reichlich gedeihenden Di.-Keime möglicherweise auch an Ort und Stelle zu einer vermehrten Bildung und Wirksamkeit von Toxinen führen, die sich hier zu den im allgemeinen Blutkreislauf bereits befindlichen Toxinen noch hinzuaddieren und so das Herz auch in entsprechend höherem Grade schädigen können als es bei sämtlichen anderen Organen der Fall ist. Damit aber würde das toxische Di.-Herz und seine große Häufigkeit unserem Verständnisse wesentlich näher rücken.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Baerthlein, Karl*. Über primäre diphtherische Lungenerkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 26, S. 949. — <sup>2)</sup> *Bernhardt, Georg*. Über Variabilität pathogener Bakterien. (Die aus Urin von Di.-Kranken gewonnenen Di.-ähnlichen Bakterien.) Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 79, 211. 1915. — <sup>3)</sup> *Beyer, Walter*. Diphtheriebacillen im Harn. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 240. — <sup>4)</sup> *Bonhoff, Friedrich*. Über das Vorkommen von virulenten Di.-Bacillen im Blut

und in der Cerebrospinalflüssigkeit des Menschen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **67**, 349. 1910. — <sup>5</sup>) *Bullock* und *Schmorl*, Über Lymphdrüsenkrankungen bei epidemischer Di. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **16**, 247. 1894. — <sup>6</sup>) *Conradi*, H. und *Bierast*, Über Absonderung von Di.-Keimen durch den Harn. Ein Beitrag zur Verbreitungsweise der Di. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 1580. — <sup>7</sup>) *Frosch*, P., Die Verbreitung des Di.-Bacillus im Körper des Menschen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **13**, 49. 1893. — <sup>8</sup>) *Freifeld*, E., Über das Vorkommen von Di.-Bacillen im Harn. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 38, S. 1761. — <sup>9</sup>) *Gräf*, Über Bacillenbefunde im Urin von Di.-Kranken. Vortrag auf der 7. Tagung d. fr. Vereinigung f. Mikrobiologie in Berlin 1913, Zentralbl. f. Bakteriöl. I. Abt., Ref. **57**, Beiheft, S. 64. 1913. — <sup>10</sup>) *Graetz*, Fr., Über die Verbreitungsweise der Di.-Bacillen im menschlichen Organismus. Centralbl. f. Bakteriöl., 1. Abt., Orig. **84**, H. 6, S. 401. 1920. — <sup>11</sup>) *Hesse*, Franz, Di.-Bacillen als Sepsiserreger. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 25. — <sup>12</sup>) *Hübschmann*, Paul, Über Myokarditis und andere pathologisch-anatomische Beobachtungen bei Di. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 3, S. 73. — <sup>13</sup>) *Jacobsthal*, E., Diskussionsbemerkung zum Vortrag von H. Conradi und P. Troch auf der 6. Tagung d. fr. Vereinigung f. Mikrobiologie in Berlin 1912, Zentralbl. f. Bakteriöl. I. Abt., **54**, Ref. 1912. — <sup>14</sup>) *Kanthack* und *Stephens*, Escape of Diphtheria bacilli into the blood and organs. The Lancet 1896, Jan. 25. — <sup>15</sup>) *Koch*, R., Zur Bedeutung des Vorkommens von Di.-Bazillen im Harn. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 50, S. 2356. — <sup>16</sup>) *Leede*, William, Bakteriologische Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis bei Di. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **70**, H. 1, S. 104. 1911. — <sup>17</sup>) *Leede*, William, Bakteriologische Blutbefunde bei Di. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **69**, 225. 1911. — <sup>18</sup>) *Leede*, William, Beitr. zur Di. mit besonderer Berücksichtigung der pathologisch-anatomischen Organ- und bakteriologischen Leichenblutbefunde in ihrem Verhalten zum klinischen Bilde. Zeitschr. f. klin. Med. **77**, 297. 1913. — <sup>19</sup>) *Leede*, W. u. *Reiche*, F., Mitteilungen aus der Di.-Station. Jahrbücher d. Hamburger Staatskrankenanstalten **17**, 163. 1912. — <sup>20</sup>) *Liedtke* und *Völckel*, Über Befunde von Di.-Bacillen in den Organen bei tödlich verlaufener Di. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 594. — <sup>21</sup>) *Metin*, Le bacille de la diphthérie pullule-t-il dans les organes? Annales de l'Institut Pasteur. **12**, 596. 1898. — <sup>22</sup>) *Orth*, J., Bericht über das Leichenhaus des Charitékrankenhauses für das Jahr 1912. Charité-Annalen, Jahrg. 37, S. 170. 1913. — <sup>23</sup>) *Plange*, W. und *Schmitz*, H., Über das Vorkommen und die Verbreitung von Di.-Bacillen im menschlichen Körper. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 12, S. 395. — <sup>24</sup>) *Reiche*, F., Die Hamburger Di.-Epidemie 1909—1914. Zeitschr. f. klin. Med. **81**, H. 3—4, S. 199. 1915. — <sup>25</sup>) *Reye*, Edgar, Über das Vorkommen von Di.-Bacillen in den Lungen. Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2383. — <sup>26</sup>) *Roedelius*, E., Über das Vorkommen von Di.-Bacillen im strömenden Blute. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **75**, 497. 1913. — <sup>27</sup>) *Röttger*, Walter, Über Befunde von Di.-Bacillen in der menschlichen Milz bei tödlich verlaufener Di. Zentralbl. f. Bakteriöl. Abt. 1, Orig. **81**, H. 3, S. 161. 1918. — <sup>28</sup>) *Simmonds*, M., Über bakteriologische Blutuntersuchungen an der Leiche. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **175**, 418. 1904. — <sup>29</sup>) *Sommerfeld*, Paul, Die Verbreitung der Di. im Herzblut und in den Organen. Arch. f. Kinderheilk. **60**, 698. 1913. — <sup>30</sup>) *Trautmann* und *Gaethgens*, Diphtheriebakterien und diphtherieähnliche Bakterien im Harn Kranker und Gesunder. Vortrag auf der 7. Tagung d. fr. Vereinigung f. Mikrobiologie in Berlin 1913, Zentralbl. f. Bakteriöl. I. Abt., Ref. **57**, Beiheft, S. 64. 1913. — <sup>31</sup>) *Wade*, H. *Windsor*, Bacteriemia due Bacillus diphtheriae. Journ. of infect. diseases. **16**, 292. 1915.

Würzburg, Adelgundestr. 8.