

[Aus der k. k. Augenklinik (Dir. Hofrat Prof. Wicherkiewicz) und aus dem k. k. mikrobiologischen Institut (Dir. Prof. Dr. Nowak) der Jagiellonischen Universität in Krakau.]

Über das Verhältnis phlyktänulärer Augenentzündungen zur Tuberkulose.

Von

Dr. Edmund Rosenhauch,
Assistent der Klinik.

Mit Taf. VII, Fig. 1 u. 2.

Die Conjunctivitis phlyctaenulosa ist eine ausserordentlich häufig auftretende Erkrankung des Auges, im Kindesalter sogar die häufigste. Mit aller Sicherheit ermittelt ist es noch nicht, auf welcher Basis die phlyktänuläre Augenentzündung eingeleitet, wodurch sie hervorgerufen wird. Wenn man auch anzunehmen hat (wie sich Saemisch ausdrückt), dass dieselbe durch die Einwirkung innerer wie äusserer Schädlichkeiten zur Entwicklung gebracht wird, so sind die Ansichten darüber noch geteilt, inwieweit die ersteren und inwieweit die letzteren hierbei in Betracht kommen.

Dass von den inneren Ursachen die Skrofulose hierbei eine besondere Bedeutung hat, geht daraus hervor, dass diese Augenerkrankung ausserordentlich häufig bei Kindern beobachtet wird, welche die deutlichen Zeichen jener eigentümlichen Konstitutionsanomalie an sich tragen. Das zeitliche Zusammentreffen der letzteren mit der ersteren gab Arlt den Anlass, die phlyktänulären Augenentzündungen einfach „skrofulöse“ Augenentzündung zu nennen. Axenfeld hat 200 solcher Patienten untersucht und bei 180 (also 90%) Anzeichen der Skrofulose konstatiert. Etwas kleineren, aber ebenfalls grossen Prozentsatz fanden Rübel, Cohen u. A. Schütz und Vidéky teilen die Phlyktänen in bezug auf ihre Ätiologie in zwei Gruppen: die einen sollen auf exsudativer Diathese beruhen, die andern durch Tuberkulose verursacht werden.

Auch Spezialisten der Kinderheilkunde sind über die Ätiologie der Phlyktäne nicht einig. Die meisten (Heubner, Salge u. A.) sprechen für tuberkulöse Basis dieser Erkrankung. Die Augenärzte hauptsächlich für Einwirkung innerer wie äusserer Ursachen (Axenfeld, Saemisch, Straub). In seiner „Bakteriologie in der Augenheilkunde“ schreibt Axenfeld im

Jahre 1907: „Sollte sich die Keratoconjunctivitis phlyctaenulosa als Staphylococcenkrankheit bestätigen, so könnte auch gegen sie die Wrightsche Vaccinetherapie mit abgetöteten Staphylococcken versucht werden.“ Auf der Sitzung der Londoner ophthalmologischen Gesellschaft machte Mackay im Mai 1908 die Mitteilung, es sei ihm gelungen, sehr hartnäckige phlyktänuläre Augenentzündungen mittels minimaler Mengen abgetöteter Staphylococcken zur Heilung zu bringen. Ähnliche Beobachtungen machte Gradle, die er auf dem internationalen Kongresse in Budapest 1909 mitteilte.

In der neuesten Ausgabe Eulenburgs Realenzyklopädie in der Abteilung „Conjunctivitis“ schreibt Reuss: „Ob die Conjunctivitis eczematosa ein bakterielles Leiden ist, bzw. welcher Mikroorganismus dasselbe hervorruft, ist zurzeit noch strittig, doch scheint, dass Staphylococcken bei demselben eine Rolle spielen, namentlich der „Aureus“. Eine gewisse Bedeutung für die Klärung der Pathogenese der Phlyktäne bilden die unlängst gemachten Beobachtungen, dass nach subcutaner Tuberkulininjektion am Auge Phlyktänenruptionen entstehen. Dies ist der Fall hauptsächlich bei Individuen, die positiv auf Tuberkulin reagieren, und die bereits früher an Conjunctivitis phlyctaenulosa litten (Schütz und Vidéky). Auch bei der Ophthalmoreaktion erscheint das positive Resultat zuweilen in Form einer Bindehaut- oder Hornhaut-Phlyktäne, und nicht wie gewöhnlich als katarrhalische Conjunctivitis (Wiens, Günter, Fehr, Bonnetière, Klineberger, Gaub, Citron, Schenk, Seifert, Krokiewicz, Kraemer, Eppenstein u. A.). Die nach Tuberkulininjektion oder Instillation auftretenden Phlyktänen unterscheiden sich in ihrem Verlauf von den selbständig auftretenden nicht. Beide besitzen denselben histologischen Bau, in beiden konnten keine Mikroben nachgewiesen werden (Stargardt, Hayashi u. A.). Wenn diese neueren Befunde, schreibt Hayashi, somit auf einen Zusammenhang der Phlyktäne mit der Tuberkulose hindeuten scheinen, so fehlen uns doch bis heute bezüglich des inneren Wesens dieses Zusammenhanges noch durchaus gesicherte Anhaltspunkte.

So verhielt sich die Sache, als ich zur Zusammenstellung meiner Untersuchungen über obiges Thema schritt — Untersuchungen, die über zwei Jahre in Anspruch nahmen. Um das Verhältnis der phlyktänulären Augenentzündung zur Skrofulose bzw. Tuberkulose zu klären, beschloss ich, drei Wege zu betreten: erstens mit einer sicheren klinischen Methode zu konstatieren, wie oft die Phlyktäne bei Skrofulösen auftritt und ob dieselben auf Tuberkulin positiv reagieren; zweitens mit der Oponinmethode die Einwirkung der Absonderung des Bindehautsackes und Serums an Phlyktänen erkrankter Menschen auf Tuberkelbacillen und andere Mikroben zu untersuchen; drittens bakteriologisch nachzuweisen, welche Mikroben im Bindehautsack und in den phlyktänulären Efflorescenzen am häufigsten zu finden sind und dann ähnliche Erkrankungen am Tierauge hervorzurufen trachten.

Klinische Untersuchungen.

Um die erste Frage zu beantworten, d. i. zu beweisen, wie oft Skrofulose bzw. Tuberkulose bei Individuen, die mit Phlyktänen behaftet sind, vorkommen, verfuhr ich wie folgt:

Patienten, die sich mit genannter Augenerkrankung im Ambulatorium meldeten, untersuchte ich allgemein, teils benutzte ich die in der Universitätskinderklinik (Dir. Prof. Dr. Lewkowitz) vorgenommenen Untersuchungen. Bei dieser Untersuchung lenkte ich mein Augenmerk vor allem auf die allgemeinen skrofulösen Symptome, den Habitus, die Verdickung der Oberlippe, Ekzempusteln auf der Gesichtshaut, beim Ohr läppchen, auf behaarter Kopfhaut, katarrhalische Affektionen der Nasenschleimhaut, ausserdem auf lymphatische Drüsen, und was für uns am wichtigsten ist, ob im Organismus nicht irgendwo ein tuberkulöser Herd zu finden sei, der seinen Sitz im Knochen, Drüsen, Lungen oder Intestinaltractus hätte.

In vielen Fällen gelang es auf diese Weise, mittels Perkussion und Auskultation tuberkulöse Affektionen der Lungenspitzen zu konstatieren, jedoch gab die Mehrheit der von uns nur auf diese Weise untersuchten Fälle negatives Resultat. Deshalb schritt ich zur Anwendung der Tuberkulinreaktion nach Moro. Zur Kontrolle wandte ich dieselbe auch bei sicher Nichttuberkulösen an.

Bislang erschienen ausser der Publikation von Moro nur wenige Beobachtungen, die über seine Methode berichten. Fast alle Autoren sind auf diesem Punkte einig, dass was die Zuverlässigkeit ihrer Resultate betrifft, die Morosche Salbenprobe der Pirquetschen Reaktion überlegen und mindestens gleichwertig mit der Ophthalmoreaktion sei, welche sie sogar durch ihre absolute Gefahrlosigkeit übertrifft (Heinemann, Emmerich, Bullinger, Germonig, Weil). Ohne auf die verschiedenen Ansichten der Autoren, die das negative Resultat dieser Probe zu erklären trachten, einzugehen, ist das eine sehr wahrscheinlich, dass das positive Resultat der Moroschen Tuberkulinsalbenprobe ein Beweis sei, dass im reagierenden Organismus ein tuberkulöser Herd sich befindet.

Zu meinen Untersuchungen wandte ich 50 $\frac{0}{10}$ ige Tuberkulin-Lanolin-salbe an. Ich verrieb eine erbsengrosse Salbenmenge in die Haut der Subclaviculargegend. Zur Kontrolle wurde in die zweite Subclaviculargegend reines Lanolin eingerieben. Ich will schon hier hervorheben, dass in der Gegend, wo das Lanolin eingebracht wurde, ausser geringer Rötung, die nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde gänzlich verschwand, keine Papeln konstatiert wurden. Wenn die Reaktion positiv ausfällt, so tritt, wie bekannt, zuerst eine Rötung der Haut ein, und nach 24, häufiger jedoch erst nach 48 oder 72 Stunden, zeigen sich am Orte der Applikation kleine Papeln, die sich röten, aber nicht konfluieren. Grösstenteils machen sie den Patienten keine Beschwerden,

hie und da trat nur ein Jucken oder geringes Brennen auf. Diese Erscheinungen wichen aber bald, sogar ohne jedwede Behandlung. Nicht alle Patienten reagieren in einem und demselben Grade auf diese Probe. Deshalb teilte ich diese Reaktion in drei Grade, von der Stärke, der Zeit des Eintretens und Abklingens der Reaktion abhängig, ein.

Grad I: Die Reaktion zeigt sich nach 48—72 Stunden, eventuell später, geringe Rötung der Haut, einzelne Papeln; Patient hat keine Beschwerden, die Reaktion verschwindet nach 48—72 Stunden.

Grad II: Zeit des Anfanges der Reaktion wie sub I, stärkere Rötung, mehrere Papeln, Patient klagt über leichtes Jucken, Reaktion weicht nach 72 Stunden.

Grad III: Reaktion beginnt nach 24 Stunden, manchmal noch eher; auf lebhaft geröteter Haut zahlreiche Papeln, starkes Jucken, zuweilen Brennen, welches einige Tage anhält.

Ich untersuchte 50 Fälle mit phlyktänulärer Augenentzündung; die andern betreffen solche Fälle, die keine phlyktänulären Entzündungen aufwiesen. Dabei trachtete ich nur solche Fälle auszusuchen, welche weder tuberkulös noch skrofulös erschienen.

Wenn ich nun die Resultate der ersten 50 Fälle zusammenfasse, so konnte ich beobachten, dass es lauter junge Individuen waren, hauptsächlich unter 15 Jahren, nur 9 sind älter, aber keiner von diesen hatte das 24. Lebensjahr bereits überschritten. In 33 Fällen (66 %) konnte erbliche Belastung konstatiert werden; 13 mal (26 %) hat die klinische Untersuchung Lungentuberkulose, 6 mal (12 %) tuberkulöse Caries der Knochen der unteren Gliedmassen, 1 mal Lungenfellentzündung (höchstwahrscheinlich auf tuberkulöser Basis). Im ganzen konnte die Tuberkulose klinisch in 40 % der Fälle konstatiert werden. Skrofulöse Symptome wurden 17 mal (34 %) beobachtet; in diese Zahl sind die Entzündungen der Lidhaut und des cilientragenden Lidrandes nicht eingenommen. Wenn wir jedoch auch diese Erscheinungen den skrofulösen zurechnen, so steigt der Prozentsatz mehr als um das zweifache.

In diesen 50 Fällen trat die Stärke I der Moroschen Probe 29 mal, Stärke II — 14 mal und Stärke III — 4 mal auf. Die Probe fiel negativ aus nur in 2 Fällen.

Wenn daher die bis nun über diese Methode gemachten Beobachtungen richtig sind, dass der positive Ausfall dieser Reaktion die Anwesenheit klinisch diagnostizierbarer oder latenter Tuberkulose beweist — so kann man aus Obigem den Schluss ziehen, dass in 96 % der Fälle mit phlyktänulärer Augenentzündung ein tuberkulöser Herd im erkrankten Organismus sich befindet.

In den andern 50 Fällen, die Patienten ohne phlyktänuläre

Augenentzündung betrafen, war die Reaktion zweimal positiv und einmal in Stärke I. Grades, einmal II. Grades.

Man könnte daraus schliessen, dass in Fällen, die auf Tuberkulose nicht verdächtig sind, die Morosche Probe in 4 % der Fälle positiv ausfällt. Das Resultat dieser 50 Fälle spricht somit für Weils Ansicht, dass in tuberkulös nicht verdächtigen Fällen die Morosche Reaktion selten positiv ausfällt; der positive Ausfall dieser Probe kann als sicheres Zeichen eines tuberkulösen Herdes betrachtet werden.

Opsonische Untersuchungen.

Seit den Untersuchungen von Denys und Leclefs und besonders später Wrights und seiner Schule ist die Lehre von den Opsoninen auch von den Ophthalmologen gewürdigt worden: Die Bestimmung des opsonischen Index zu verschiedenen Augenerkrankungen wurde immer mehr verlangt. Hauptsächlich galt dies aber für tuberkuloseverdächtige Fälle, wo die Tuberkulintherapie Nutzen bringen könnte. Nachdem nun Wright und seine Schüler feststellten, dass der opsonische Index z. B. für Tuberkelbacillen sich schon mit minimalsten Tuberkulin-Dosen auf der Höhe halten lasse, ist auch für die Augenheilkunde die Anwendung dieser kleinsten Dosen als das allein Zulässige bezeichnet worden.

Die opsonischen Substanzen sollen sich befinden sowohl im Serum, als auch in Exsudaten erkrankter Gewebe. Der Gehalt an Opsoninen schwankt und kann auch künstlich beeinflusst werden. Es lag daher nahe nach den heutigen Erfahrungen, diese Art der Untersuchung zur Klärung des aufgestellten Problems heranzuziehen.

Über die Technik des Nachweises dieser Stoffe will ich nicht viel sagen, da dieselbe bereits von Wright selbst und mehreren andern Autoren publiziert wurde. Ich möchte nur bemerken, dass ich mich genau an Wrights Vorschriften hielt und dass ich als Normalserum entweder das eines gesunden Menschen oder eines gesunden Kaninchens benützte, bei welchem früher, auf Grund mehrerer Untersuchungen, die zu verschiedenen Tageszeiten vorgenommen wurden, der durchschnittliche phagocytäre Index für die zu den Experimenten gewählten Mikroben (*Staphylococcus albus* und *aureus*, *Colibakterien* und *Tuberkelbacillen*) festgestellt wurde.

Die Grundfragen, deren Beantwortung ich beabsichtigte, waren folgende: Ist es möglich, durch die Bestimmung des opsonischen Index den Schluss zu ziehen, was für Mikroben ein gewisses Augenleiden hervorrufen? und ferner: Ist es möglich, durch die Bestimmung des opsonischen Index festzustellen, ob ein gewisses Augenleiden tuberkulös sei oder nicht?

Um diese Fragen zu beantworten, galt es früher, das Verhalten der Opsonine im normalen Bindehautsekret zu studieren. Hat dieses Sekret überhaupt opsonische Eigenschaften und wenn ja, dann sind dieselben gleich stark für alle Mikroben oder kommen in ihrer Wirkung gewisse Unterschiede vor, die von der Art der Mikroben abhängig sind?

Es ist eine bekannte Tatsache, dass die baktericide Wirkung der Tränen fast gleich Null sei, dass dieselbe weit hinter der mechanischen Wirkung, die sie ausüben, stehe. Trotzdem schreiben gewisse Autoren den Tränen baktericide Eigenschaften gegenüber gewissen Mikroben zu (Bernheim, Marthen, Bach, Valude), jedoch lehnt die Mehrheit der Forscher (Aalström, Römer, Rymowicz, zum Teil auch Axenfeld, Blair, Ogawa) diese Anschauung ab. Auch die antitoxischen und agglutinierenden Eigenschaften, die von Manchen den Tränen zugeschrieben (Gosetti, Johna, Bono, Frisco, Lindahl), sind von Andern (Coppez, Demaria, Rymowicz) widerlegt worden. Es lag daher nahe, zu versuchen, ob nicht etwa den Tränen¹⁾ (bzw. dem normalen Bindehautsekret) opsonische Eigenschaften innewohnen, welche zum Schutze des Sehorgans vor Infektion beitragen. Zu diesem Zwecke untersuchte ich das Sekret normaler Bindehautsäcke auf ihr opsonisches Verhalten gegenüber dem *Staphylococcus albus*, *aureus*, *Coli*-bakterien, Tuberkel-, Diphtherie- und Xerose-Bacillen. Ich konnte mich dabei überzeugen, dass die opsonischen Eigenschaften der Tränen oder des Sekretes eines normalen Bindehautsackes fast überhaupt nicht existieren, also den opsonischen Eigenschaften einer physiologischen Kochsalzlösung gleichwertig sind.

Diese Untersuchungen bestätigen somit die Resultate zur Neddens, welcher behauptet, dass weder die Tränen, noch das Sekret des normalen Bindehautsackes irgendwelche bedeutendere opsonische Eigenschaften besitzen.

Anders verhält sich die Sache in Fällen von Bindehautentzündung. Auch in diesen Fällen decken sich unsere Beobachtungen mit denen zur Neddens, dass nämlich in Fällen von Bindehautentzündung, besonders bei Gonokokkeninfektion in frühen Stadien, solange noch das Sekret dünnflüssig ist, in diesem sich opsonisch wirkende Substanzen befinden, die nicht nur die Neisserschen Diplokokken, sondern auch andere Mikroben merkbar beeinflussen.

¹⁾ Verhältnismässig reine Tränen erhielt ich, indem ich dem Patienten Ammoniak zum Riechen reichte, die Tränenendrüse massierte, oder die Hornhaut mit einem glatten sterilen Glasstabe berührte.

Um dieser Beobachtung experimentell näher zu treten, entfachte ich auf der Bindehaut eines Tieres (Meerschweinchen, Kaninchen) eine Entzündung, indem ich eine virulente Aureuskultur auf derselben verrieb. Ich konnte mich nachher überzeugen, dass das entzündliche Sekret (befreit mittels Zentrifuge von morphotischen Bestandteilen) zwar gegenüber mehreren Mikroben opsonisch wirkt, dass diese Wirkung jedoch am stärksten gegenüber diesen Mikroben entfaltet wird, die diese Entzündung hervorriefen, in unserem Falle also gegenüber dem Aureus.

Den zahlreichen bakteriologischen Untersuchungen (die im folgenden Abschnitte ausführlicher citiert werden) bei Kerato-conjunctivitis phlyktaenulosa gemäss, in welchen der Staphylococcus aureus konstatiert wurde, ferner die Anschauung mehrerer Autoren würdigend, die diesen Mikroben eine gewisse Rolle bei der Entstehung der Phlyktäne zuschreiben, zuletzt durch eigene, soeben beschriebene Beobachtung verursacht, dass im Bindehautsack, der mit Staphylocokken infiziert wurde, vor allem gegenüber diesen Mikroben spezifische Opsonine auftreten — beschloss ich hauptsächlich den opsonischen Index gegenüber dem Aureus (andere Mikroben jedoch nicht vernachlässigend) in einer Reihe phlyktänulärer Augenentzündungen zu prüfen. Da es aber gelang, einen gewissen Zusammenhang zwischen Phlyktäne und Tuberkulose festzustellen, und da gewisse Forscher die Phlyktänen für tuberkulöse Eruptionen betrachten — beschloss ich das Bindehautsekret in solchen Fällen auch auf seine opsonischen Eigenschaften gegenüber dem Tuberkelbacillus zu untersuchen.

Diese Untersuchungen zeigten, dass in dem Bindehautsekret an Phlyktänen erkrankter Individuen der Opsoninindex gegenüber dem Aureus gewissen Schwankungen unterlag und dass diese Schwankungen von dem Stand der Augenerkrankung abhängig waren. Er verminderte sich anfangs, dann stieg er, wenn die Krankheit sich zur Heilung neigte, um wieder abzufallen (fast bis 0), sobald das Auge zur Norm zurückkehrte. Für den Staphylococcus albus waren die Schwankungen ähnlich, aber ihre Stärke war bedeutend geringer; noch geringer waren die Schwankungen gegenüber andern Mikroben, wie z. B. Colibakterien, Xerosebacillen.

Was die Tuberkelbacillen anbelangt, so war der Opsoninindex gegenüber diesen Mikroben in mehreren Fällen von phlyktänulärer Augenentzündung, die ich untersuchte, immer gering, und was noch wichtiger, er unterlag keinen Schwankungen, die vom Stande der Erkrankung abhängig wären. Mit andern Worten: ich konnte keinen

bedeutenden Unterschied in der Stärke des opsonischen Index gegenüber den Tuberkelbacillen im Bindehautsekret während des Fortschreitens und Abklingens der phlyktänulären Entzündung konstatieren. Ich will jedoch bemerken, dass man sehr vorsichtig sein muss beim Entnehmen dieses Sekretes vom erkrankten Bindehautsack. Man soll womöglich dies Sekret entnehmen, welches über Nacht im Bindehautsack sich bildet, solange das Auge durch das Tageslicht noch nicht gereizt wurde. Denn nachher trânt das Auge sehr, und wenn wir jetzt das Sekret sammeln, haben wir viel mehr mit Tränen zu tun, denen ein wenig Bindehautsekret beigemischt ist, dessen grössten Teil die herabfliessenden Tränen bereits entfernt haben. Das kann eine Fehlerquelle bilden und zu falschen Resultaten führen.

Es ist bekannt, dass von einem durch Mikroben verursachten Entzündungsherd toxische Produkte dieser Mikroben ins Blut gelangen. Der Organismus reagiert auf die Invasion dieser Gifte mit Herstellung von Gegengiften, die auf die Gifte und ihre Quelle einwirkend die Infektion überwinden sollen. Wir können uns daher vorstellen, dass, wenn z. B. auf die Bindehaut die Staphylocokken- oder Tuberkelbacillengifte einwirken und dieselben vom Blute aufgenommen werden, so reagiert der Organismus darauf, indem er spezifische Gegengifte produziert und dieselben überall auf Orte der Giftwirkung transportiert — er wehrt sich.

In grösster Menge finden wir somit gewöhnlich die Gegengifte, diese schützenden Stoffe, an der Infektionsstelle, wo die Gifte eingreifen. Aber auch im Blute sollten sie anwesend sein.

Oder wenn im Blute gesunder Individuen gewisse Schutzstoffe existieren, so werden sich dieselben im Falle einer Infektion hauptsächlich an den Infektionsstellen ansammeln.

Aber auch im Blute sollten sie anwesend sein.

Dieser Gedankengang führte dazu, dass ich opsonische Substanzen auch im Blute zu suchen beschloss, um den Opsoninindex des Bindehautsekretes mit dem des Blutserums bei an phlyktänulärer Entzündung leidenden Individuen zu vergleichen.

Es ist eine sehr schwierige und verwickelte Aufgabe. Denn einerseits existieren bereits im normalen Blutserum Opsonine gegenüber verschiedenen Mikroben, und wenn z. B. in einem Organismus, der mit Phlyktänen behaftet ist, noch ausserdem ein tuberkulöser Herd in der Lunge oder Knochen sich befindet, so ist es schwer zu entscheiden, ob das Schwanken des opsonischen Index des Blutserums gegenüber den Tuberkelbacillen von den Verände-

rungen im Auge oder von denen in der Lunge bzw. Knochen abhängig sei.

Deshalb müssen die Resultate dieser Untersuchungen äusserst vorsichtig verwertet und erst nach Ausschluss anderer Möglichkeiten auf die Augenerkrankung bezogen werden. Aus demselben Grunde galt es, die Untersuchungen von Nias und Paton zu kontrollieren, die im Blutserum an Phlyktänen Leidender während der Behandlung (kein Tuberkulin) ein Steigen des anfangs niedrigen Opsoninindex für Tuberkelbacillen beobachten konnten, wenn die Erkrankung heilte. Der Index für Staphylocokken blieb unverändert. Die genannten Autoren kamen ferner zum Schlusse, dass die Phlyktäne auf dem Wege endogener Infektion durch abgeschwächte oder abgestorbene Tuberkelbacillen entstehe und dies auch aus diesem Grunde, dass bei Individuen, die mit Tuberkulin behandelt werden, zuweilen Phlyktänen entstehen. Daraus ersehen wir, dass Nias und Paton die Anwesenheit eines tuberkulösen Herdes bei diesen Individuen annehmen; denn woher sonst würden sich abgeschwächte oder abgestorbene Tuberkelbacillen im Organismus nehmen, wenn wir sie experimentell nicht einverleibt haben?! Ob die Autoren auf den Stand eben dieses Herdes während der Bestimmung des Opsoninindex für Tuberkelbacillen im Blutserum ihr Augenmerk lenkten, ist unbekannt; es kann aber nicht a priori ausgeschlossen werden, dass eben so ein Herd einen gewissen Einfluss auf die Schwankungen der opsonischen Kraft im Blutserum des untersuchten Individuums haben könnte. Meine Untersuchungen führten mich in diesem Punkte zu etwas andern Resultaten. Ich konnte zwar im Serum mit Phlyktänen behafteter Patienten kein Schwanken des Opsoninindex für Staphylocokken konstatieren, ich konnte aber ebenfalls kein Schwanken des Index für Tuberkelbacillen beobachten, welches davon abhängig wäre, ob das Augenleiden sich verschlimmerte oder heilte. Im Gegenteil, der Opsoninindex für Tuberkelbacillen schwankte gewöhnlich nicht, wenn auch die Erkrankung wich, und wenn eine Schwankung eintrat, so konnte ich fast in der Regel die Ursache dieser Schwankung in der Veränderung eines tuberkulösen Herdes in der Lunge, Knochen oder Gelenk auffinden (Vermehrung der Rasselgeräusche, Punktion des Gelenkes u. ähnl.).

Da ausserdem, wie aus den Untersuchungen anderer Autoren und meiner eigenen hervorgeht, bei der Mehrzahl der Fälle mit phlyktänulärer Augenentzündung ein sichtbarer oder latenter tuberkulöser Herd sich befindet — kam ich zu dem Schlusse, dass es vorläufig auf diesem

Wege nicht gelingen wird zu bestimmen, ob eine Augenerkrankung (vor allem, wenn es sich um Phlyktänen handelt) tuberkulöser Natur sei oder nicht. Ich schlug deshalb einen andern Weg ein.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass wir durch Reizung des Augapfels Stoffe, die im Blute vorhanden sind, in das Kammerwasser zur Ausscheidung bringen können. Bekannt ist das Experiment, in welchem es gelingt, durch eine subconjunctivale Kochsalzinjektion bei einem mit roten Blutkörperchen vorbehandelten Tiere das Vorderkammerwasser hämolytisch zu machen. „Warum, fragt Stock, sollte es nicht möglich sein, umgekehrt durch Reizung des kranken Auges irgendwelche differenten Stoffe aus diesem Auge in den allgemeinen Kreislauf zu bringen?“

Stock ist nicht im Zweifel, dass — wenn überhaupt aus dem Bulbus Stoffe durch die Reizung in den Kreislauf kommen — die Menge genügt, den opsonischen Index zu beeinflussen.

Bei einem normalen Menschen sind die Schwankungen des opsonischen Index sehr gering, wenn man aber den Krankheitsherd reizt, so wird dadurch der opsonische Index in stärkere Schwankungen gebracht. Wright citiert mehrere solcher Beobachtungen. Er massiert z. B. das Knie bei Kniegelenkserkrankung, oder lässt den Patienten gehen; untersucht einen Lungenkranken nach einer klinischen Vorstellung, lässt ihn einige Male tief atmen, macht die Stauung nach Bier usw. Nach all diesen Eingriffen findet er, wenn die Erkrankung tuberkulös war, eine Schwankung im Index für Tuberkelbacillen.

Diese Methode hat Stock auf das Auge angewandt: er reizte das erkrankte Auge durch einmalige Dionineinträufelung und konnte feststellen, dass auch jetzt der Index für Tuberkulose stark schwankte, wenn das Augenleiden Tuberkulose als Ätiologie hatte, während er sich nicht wesentlich änderte, wenn die Augenentzündung eine andere Ursache hatte. Die Konstatierung dieser Tatsache ist sehr interessant und wichtig. Diese Reaktion zeigt uns die Möglichkeit einer Diagnostik, ob ein Augenleiden tuberkulös sei oder nicht, sie gibt uns die Möglichkeit einer topischen Diagnose. Denn wenn ein Patient mit Iridocyclitis auf eine Injektion von Alttuberkulin allgemein reagiert, so wissen wir nur, der Patient trägt eine aktive Tuberkulose im Körper, und wenn wir keine andere Ursache finden, so vermuten wir, es wird wohl die Iridocyclitis auch tuberkulös sein. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn die „Opsoninreaktion nach Bulbusreizung“ positiv ausfällt — das sagt uns ohne weitere Nachforschungen, dass die Bulbuserkrankung tuberkulös sei.

Diese Methode wandte ich zur Beantwortung der Frage an, ob die Phlyktäne Tuberkulose als Ätiologie habe oder nicht. Zu diesem Zwecke konstatierte ich zuerst, in welchen Grenzen der opsonische Index für Tuberkulose in verschiedenen Tageszeiten bei einem an Phlyktänen leidenden, nicht behandelten Menschen schwankt, und als ich mich durch mehrere Untersuchungen überzeugte, dass diese Schwankungen nur unbedeutend sind, reizte ich das erkrankte Auge

durch Einträufelung einer 10%igen Dioninlösung in den Bindehautsack. Nach diesem Eingriffe kam es zur Chemose der Bindehaut; der Reizzustand ging aber nach einigen Stunden wieder zurück, ohne irgendwelchen Schaden dem Patienten verursacht zu haben.

Nach der Reizung untersuchte ich in verschiedenen Zeitabschnitten den Tuberkulose- und Staphylocokkenindex im Serum. Zahlreiche genau kontrollierte Untersuchungen führten zu dem Resultate, dass durch Dioninreizung eines mit Phlyktänen behafteten Auges der Oponinindex für Tuberkulose und Staphylocokken im Blutserum keiner Schwankung unterliegt. Diese Untersuchungen scheinen gegen die tuberkulöse Natur der Phlyktäne zu sprechen. Sie scheinen aber auch einigermaßen gegen die Behauptung zu sprechen, dass Staphylocokken die phlyktänulären Entzündungen verursachen.

Diese Angelegenheit werden wir noch später bei der Besprechung der Experimente und allgemeiner Resultate genauer würdigen, hier wollen wir nur bemerken: nach Stock verursacht die Reizung des Erkrankungsherdes ein Schwanken des Index im Serum durch Gelangen gewisser toxischer Substanzen (sei es tuberkulöser oder anderer) von dem Herde ins Blut. In dem Erkrankungsherd, welchen wir reizen, muss daher ein Mikrobenherd, der die toxischen Substanzen produziert, existieren. Wenn aber irgendein Erkrankungsherd durch nichtorganisierte Gifte verursacht wird, wenn irgendeine Entzündung Toxine ohne Anwesenheit von Mikroben entfachen, oder wenn die Mikroben nach dem Hervorrufen der Erkrankung aus den Grenzen des Erkrankungsbezirkes sich entfernten — so führen wir ins Blut nur diese Menge toxischer Substanzen ein, welche sich im Momente der Reizung im Erkrankungsherde befand; die Menge wird grösstenteils gering sein, da es an Faktoren, die diese Gifte produzieren — d. i. an Mikroben fehlt.

Bakteriologische und experimentelle¹⁾ Untersuchungen.

Seit längerer Zeit suchte man zu erforschen, was für einen Anteil Mikroben in der Entstehung der phlyktänulären Augenentzündung haben, da man anfangs allgemein behauptete, dass die Phlyktänen auf ektogener Infektion beruhen, während die Skrofulose nur eine geringere, disponierende Wirkung ausübe. Diese Vermutung lag insofern nahe, als man bei an Conjunctivitis phlyctenulosa leidenden Individuen häufig gleichzeitig Lidrandentzündungen, sowie Ekzeme der Gesichtshaut oder Kopfhaut beobachtete und nun annahm, dass die in den entzündlichen Produkten derselben ent-

¹⁾ Die experimentellen Untersuchungen erschienen als vorläufige Mitteilung im Intern. Bulletin der Akad. der Wissensch. in Krakau 1910.

haltenen pathogenen Mikroorganismen auf die Bindehaut übertragen worden seien und in dieser die Phlyktänen hervorgerufen hatten.

Duclaux und Boucheron, Gifford, Burchardt, Gallenga, Straub, Leber, Bach, Stephenson fanden im Conjunctivalsacke Staphylocokken, die sie für die Ursache der Phlyktänen hielten. Lebers spätere Experimente änderten aber seine frühere Anschauung. Bach sprach sich zuletzt dahin aus, dass bei den verschiedenen Schwierigkeiten, mit welchen die bakteriologische Untersuchung zu kämpfen hat und bei der nicht ganz einwandfreien Verwertbarkeit ihrer Resultate vollkommen sichere Aufschlüsse über die Entstehung der Phlyktänen doch noch nicht erhalten worden seien, dass die ursächliche Bedeutung der Bakterien für die Genese der Erkrankung nicht bewiesen, ihr Einfluss aber wahrscheinlich gemacht sei, und dass die Skrofulose eine hohe Bedeutung für die ekzematösen Augenerkrankungen habe, doch sei es bis jetzt noch durchaus unbewiesen, dass die Skrofulose selbst auf endogenen Wegen Ekzeme hervorrufen könne, sie wirke nur in hohem Grade prädisponierend ein. Axenfeld kommt zum Schlusse, dass die Kerato-conjunctivitis phlyctaenulosa in der Regel nicht durch Staphylocokken und verwandte Arten hervorgerufen wird. Es spielen hier endogene Ursachen eine bedeutende Rolle, er stellt aber durchaus nicht in Abrede, dass ektogene Ursachen ebenfalls einen gewissen Einfluss ausüben können, dass „mikroparasitäre“ Faktoren vielleicht doch bei der Entwicklung der Conjunctivitis phlyctaenulosa eine grössere Rolle spielen, als wir jetzt wissen. Im Bindehautsack an Phlyktänen Erkrankter fand Meyers in 82% der Fälle Staphylocokken. Van Haaften fand die Staphylocokken im Bindehautsekret der an Conjunctivitis phlyctaenulosa Leidenden häufiger als bei Gesunden, und meint deshalb, dass dieselben hierbei eine aktive Rolle spielen.

Bakteriologische Untersuchungen frischer Phlyktänen führten zu absolut negativen Resultaten (Axenfeld, Leber, Wagenmann, Müller).

Müller konnte in einem Falle (auf 20) durch Einführen frischer Phlyktänen in die Vorderkammer ein „Knötchen“ auf der Iris beobachten. Das Tier starb später an Tuberkulose.

Für tuberkulöse Natur der Phlyktäne sprachen einige anatomische Untersuchungen, die in dieser Efflorescenz einen tuberkelähnlichen Bau konstatierten (Leber, Hayashi u. A.).

Experimentell gelang es Burchardt und Bach, phlyktänenähnliche Gebilde durch Einführung von Staphylocokken in eine künstlich gemachte Bindehauttasche hervorzurufen. Mit Recht betont Axenfeld, dies sei ein zu starkes Trauma, welches bei der Entstehung der Phlyktäne beim Menschen wohl kaum anzunehmen sei. Wenn nachher Bach mit einer Nadel die Bindehaut bzw. Hornhaut ritzte und dann Aureuskultur einführte, so bekam er keine Phlyktänen. Ähnliche Resultate gaben die Experimente Lebers.

Bruns hat zwei Reihen von Versuchen an Kaninchen angestellt, um durch Injektion von abgetöteten Tuberkelbacillen bei einigen in die Hornhaut, bei andern in die Arteria carotis comm. phlyktänenartige Entzündungen hervorzurufen. Die verwendeten Reinkulturen von Tuberkelbacillen wurden vorher getrocknet, zerrieben in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und mehrmals sterilisiert. Von 33 Kaninchen traten bei 5 Herde in der

Aderhaut und Iris auf, bei 5 traten Erscheinungen ein, die mit der menschlichen Conjunctivitis phlyctenulosa mehr oder weniger weitgehende Ähnlichkeit in klinischer und anatomischer Hinsicht hatten. Nach 10—20 Tagen erfolgte spontane Rückbildung. Bruns bestätigt auf Grund seiner Versuche die Angaben von Gamaleia, Sternberg u. A., dass den abgetöteten Tuberkelbacillen nekrotisierende Wirkung innewohne, und erklärt sie durch chemische Wirkung der Proteine der Bacillenleiber.

Bruns' anatomische Untersuchungen der experimentellen phlyktänenartigen Gebilde erinnern sehr an die Beobachtungen Lebers und Hayashis bei menschlichen Phlyktänen. Sie sprechen dafür, dass diese experimentellen wie die spontanen, menschlichen Phlyktänen grosse Ähnlichkeit mit Tuberkelknötchen haben; jedoch gelang es nicht den genannten Autoren, trotz eifrigster Durchsuchung der Präparate, irgendwo einwandfreie Tuberkelbacillen oder Trümmer von solchen nachzuweisen. Auch Tierversuche ergaben immer ein negatives Resultat. Hayashi betont, was schon andere Autoren konstatiert haben, dass er auch keine andern Bakterien in den Schnitten nachweisen konnte, und glaubt danach, dass hier eine direkte Einwirkung von Bacillen nicht vorliegt.

Neuerdings ist man nun darauf aufmerksam geworden, dass histologische Veränderungen, die wir als charakteristisch für Tuberkulose ansehen, nicht nur durch Anwesenheit der Bacillen selbst, sondern auch ganz allein durch ihre Toxine hervorgerufen werden können. Diese Beobachtungen datieren seit den Untersuchungen der Veränderungen, die nach der Tuberkulinhautimpfung nach v. Pirquet auftreten. Die einen (Bandler, Kreibich, Doutrelepon) beschreiben wenig charakteristische, tuberkuloseähnliche Veränderungen, andern (Zieler) gelang es dagegen experimentell, durch filtriertes altes Kochsches Tuberkulin, durch filtrierte Kulturflüssigkeit menschlicher und Perlsucht-tuberkelbacillen, sowie durch Kochsche Bacillenemulsion histologische Veränderungen zu erzeugen, die für Tuberkulose charakteristisch sind, nämlich Knötchen aus epitheloiden Zellen bestehend und von einer Rundzellenzone umgeben mit zahlreichen Riesenzellen. Zieler schliesst daraus, „dass für die Entstehung dieser weit über den Impfstich hinausreichenden Dauerreaktion nur lösliche diffusionsfähige Stoffe (Toxine im weitesten Sinne) verantwortlich gemacht werden könnten“. Wir kennen eine Reihe von Dermatosen (z. B. Erythema induratum), die möglicherweise als derartige toxische Tuberkulosen aufzufassen sind, wobei die Toxine von einem irgendwo im Körper lokalisierten Tuberkelbacillenherd auf dem Wege der Blutbahn zu dem Krankheitsherd gelangt sind. Hayashi glaubt, dass die von ihm beschriebenen phlyktänenähnlichen Veränderungen auf diesem Wege zu stande gekommen sein mögen. Auch hier weist das anatomische Bild darauf hin, dass als eigentliche Ursache eine endogene Schädlichkeit anzusehen sei, wenn auch vielleicht gewisse äussere Momente ebenfalls eine Rolle spielen mögen. Dafür sollen auch die älteren (Bietti, Fuchs, Müller) neuerdings von Komoto bestätigten Befunde sprechen, dass der Pannus serophulosus unter der Bowmanschen Membran seinen Sitz habe¹⁾. Dafür sprechen ferner die Beobachtungen, dass bakteriologische Untersuchungen

¹⁾ Cit. nach Hayashi, loc. cit.

frischer Phlyktänen zu gänzlich negativen Resultaten führten. Dafür spricht zuletzt auch dieser Umstand, dass Versuche mit Einführen frischer Phlyktänen in die Vorderkammer eines Tierauges fast in der Regel ebenfalls negative Resultate zeitigten.

Wenn wir jetzt das alles, was bis nun über die Ätiologie der phlyktänulären Entzündung geschrieben wurde, kurz zusammenfassen, so sehen wir, dass von einem einigermaßen konstanten Befund keine Rede sein kann. Darüber scheint nur die Mehrzahl der Forscher einig zu sein, dass wir bei diesem Prozess zweifellos auch mit inneren Ursachen zu tun haben. Ob dabei das schädigende Agens Tuberkelbacillen entstammt, oder ob es durch Einwirken der Tuberkelbacillen entstandene Reaktionsprodukte des Organismus bilden — das lässt sich auf Grund bisheriger Untersuchungen noch nicht entscheiden. Fast keiner der zahlreichen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, schliesst die Möglichkeit der Einwirkung ektogener Ursachen (Mikroben oder ihrer Toxine) aus, und es gibt sogar solche (Straub, van Haaften, Meyers, Gifford u. A.), die den äusseren Faktoren (vor allem dem *Staphylococcus aureus*) eine grosse Rolle zuschreiben.

Bereits früher, als ich mich mit dem experimentellen Hervorrufen von Phlyktänen am Tierauge beschäftigte, führte ich gelben, von phlyktänulärer Augenentzündung gezüchteten *Staphylococcus* in den Bindehautsack von Meerschweinchen und Kaninchen ein, nachdem vorher die Bindehaut mit einem ausgeglühten Platinspatel gereizt oder mit einer sterilen Nadel angestochen worden war. Nach diesem Vorgang rötete sich die Bindehaut ein wenig, hauptsächlich an der gereizten Stelle, am folgenden Tage sah man an den Lidrändern trockenes, schleimig-eitriges Sekret, aber in keinem der vielen Versuche konnte ich phlyktänenartige Gebilde beobachten. Einmal zeigte sich nur ein kleines Geschwürchen am Limbus, dessen histologische Untersuchung jedoch nicht den Bau einer Phlyktäne, sondern den einer gewöhnlichen Impfpustel zeigte. In der zweiten Serie meiner Versuche ging ich in ähnlicher Weise vor wie bei soeben beschriebenen Experimenten, jedoch mit dem Unterschiede, dass ich jetzt nicht gesunde (wie in der ersten Serie) Tiere benützte, sondern tuberkulöse, mit experimenteller, bakteriologisch konstatierter Tuberkulose. Gewöhnlich zeigten sich nach diesem Vorgange schon nach 24—48 Stunden, zuweilen auch später auf der Bindehaut phlyktänenähnliche Eruptionen, die entweder in Gestalt grösserer solitärer Eruptionen auf der Bulbusbindehaut oder am Hornhautlimbuss sassen, oder in Gestalt kleiner sandkornähnlicher Gebilde auftraten und beim Limbus zerstreut lagen.

Eines solcher Tiere stellte ich Hofrat Prof. Wicherkiewicz mit der Bitte um klinische Diagnose vor. Die Diagnose lautete: *Kerato-conjunctivitis phlyctaenulosa miliaris, phlyctaenae solitaires conjunctivae bulbi et ad limbum*. Für diese Diagnose, wie auch für zahlreiche Unterstützungen, die zur Förderung meiner Untersuchungen viel beigetragen haben, erlaube ich mir auch an dieser Stelle Herrn Hofrat Wicherkiewicz herzlich zu danken.

Zur Kontrolle führte ich in das andere Auge der zum Experimente gebrauchten Tiere andere Mikroben, wie den weissen *Staphylococcus*, *Diplobacillen*, *Colibakterien* u. a. ein, jedoch mit negativem Resultate. Zweimal (in 22 Versuchen) erhielt ich nur auf der Bindehaut nach Einführung von *Morax-Axenfelds* *Diplobacillen* phlyktänen-ähnliche Knötchen. Die anatomische Untersuchung zahlreicher Präparate zeigte aber, dass wir in keinem Falle mit einem frischen, unter unversehrtem Epithel liegenden Knötchen zu tun hatten, vielmehr war das Epithel an mehreren Stellen oberhalb des Knötchens getrennt und enthielt mehrere nekrotische Epithelzellen. Der Bau des Knötchens erinnerte jedoch an echte Phlyktänen im späteren Stadium. Experimente an Augen tuberkulöser Meerschweinchen mit Einführen gelber *Staphylocokken* wiederholte ich mehrmals, fast stets mit gleichem Resultate: Die Bindehaut rötete sich, der Limbus verdickte sich, endlich traten charakteristische Phlyktänen auf. Dieselben zeigten sich jedoch nicht nur an den mit der Nadel gereizten Stellen, sehr oft konnte man sie in einer gewissen Entfernung von der Reizstelle beobachten. Bakteriologische Untersuchung dieser Phlyktänen ergab absolut negative Resultate. Ich konnte in denselben weder *Tuberkelbacillen* noch irgendwelche andere Mikroben konstatieren.

Einmal traten bei einem scheinbar gesunden Kontrolltier Phlyktänen auf der Bindehaut auf, bloss nach Einführen des *Staphylococcus* in den Bindehautsack. Da dies ein Ausnahmefall war — weil bis nun nach so einem Vorgang Phlyktänen nur bei tuberkulösen Tieren auftraten —, lag der Verdacht nahe, dass das Tier tuberkulös sei. Die Vermutung erwies sich als richtig. Nach einer Tuberkulininjektion erlag das Tier noch an demselben Tage; bei der Sektion konnte man ausgedehnte Tuberkulose der Lungen konstatieren.

Die Beobachtung, dass Phlyktänen fast ausschliesslich bei tuberkulösen Tieren auftraten, sowie die Abwesenheit von *Tuberkelbacillen* in den histologisch untersuchten Phlyktänen, bewog mich zur Ausführung einer dritten Versuchsserie.

Ich injizierte Meerschweinchen unter die Haut in der Bauchgegend

2 cem 10%₀ Tuberkulin, um sicher zu sein, dass ich mit gesunden Tieren zu tun habe. Denn nach einer so starken Dose von Tuberkulin geht ein tuberkulöses Tier in kurzer Zeit zugrunde. Den am Leben gebliebenen Tieren führte ich in den Bindehautsack gelben *Staphylococcus*, der aus menschlicher Conjunctivitis phlyctaenulosa gezüchtet war, von 24stündiger Agarkultur ein; die Conjunctiva wurde vorher, wie bei Serie I und II, gereizt. Zur Kontrolle führte ich auf dieselbe Weise von derselben Kultur *Staphylococ*ken in den Bindehautsack gesunder, nicht tuberkulinisierter Tiere ein, denen unter die Bauchhaut 2 cem von derselben Bouillon, die zur Herstellung von Tuberkulin verwendet worden war, eingespritzt wurden. Das Resultat dieser Versuche an tuberkulinisierten Tieren war den an tuberkulösen Tieren ausgeführten ganz ähnlich. Fast in der Regel erhielt ich typische Phlyktänen auf der Bindehaut. Bei den Kontrolltieren konnte ich keine ähnlichen Gebilde beobachten.

Bei einem Tiere, welches 2 cem Tuberkulin subcutan eingespritzt bekam und welchem nur in den rechten Bindehautsack gelber *Staphylococcus* eingeführt wurde — zeigten sich Conjunctivalphlyktänen auf beiden Augen. Jedoch ergab die bakteriologische Untersuchung des linken Bindehautsackes eine fast reine Kultur des *Staphylococcus aureus* neben einigen Kolonien des nichtpyogenen weissen *Staphylococcus*.

Diese Versuche werfen ein gewisses Licht auf die Entstehung der Phlyktänen bei Skrofulösen, in deren Organismus ein offener oder latenter tuberkulöser Herd fast in der Regel sich findet, und bei denen am Lidrande so oft *Staphylococ*ken zu finden sind. Die Versuche können uns auch das Auftreten der Phlyktänen erklären, welche bei Menschen nach diagnostischer subkutaner Tuberkulineinspritzung auf der Bindehaut zuweilen aufschliessen; im Bindehautsack des Menschen befindet sich eben ziemlich oft der gelbe *Staphylococcus*. (Meyers, van Haaften, Morax, Gonin, Pollock, Usher und Fraser u. m. A.)

Jedoch schien mir die vorherige Reizung mit der Platinöse oder Anstechen mittels einer Nadel, vor dem Einführen des *Staphylococcus* ein zu starkes Trauma zu bilden, welches in normalen Verhältnissen nur ausnahmsweise vorkommen könnte. Um daher diesen heiklen Punkt aus meinen Experimenten auszuschalten, und in den Versuchsbedingungen den Zuständen bei unsern kleinen Patienten möglichst nahe zu kommen — die die Lider drücken, zusammenkneifen und sogar mit den Händen reiben, hierdurch zweifellos zu kleinen Erosionen im Epithel der Bindehaut oder Hornhaut führen und auf diese Weise das Eindringen den Mikroben erleichtern, ging ich in der IV. Serie meiner Versuche, wie folgt, vor:

Tuberkulinisierten Tieren (wie oben) führte ich in den nicht gereizten Bindehautsack *Staphylococ*ken von 24stündiger Agarkultur ein und mas-

sierte nachher das obere Lid, auf diese Weise die Mikroben in die Bindehaut einreibend. Auch in diesen Fällen traten fast in der Regel auf der Bindehaut charakteristische, durchscheinende Phlyktänen auf.

Einige solcher Knötchen wurden ausgeschnitten, in Essigsublimat erhärtet, in Paraffin eingebettet und mikroskopisch untersucht. Zwei dieser Präparate (die Prof. Nowak so liebenswürdig war aufzunehmen, wofür ich ihm, wie für das rege Interesse, welches er meinen Untersuchungen entgegenbrachte, zum herzlichsten Danke verpflichtet bin) sind auf Fig. 1 u. 2 wiedergegeben. Fig. 1 stellt ein ziemlich vorgerücktes Stadium dar. Vor Eintreffen dieses Stadiums sieht man im subepithelialen Bindegewebe ein unbedeutendes Infiltrat, das aus kleinen Rundzellen mit grossem Kern und einer geringen Protoplasmamenge besteht. Das Epithel verhält sich noch ganz normal, es wölbt sich nicht vor; in dem subepithelialen Gewebe erscheinen öfters erweiterte Blutgefässe, die mit Blutkörperchen besser gefüllt sind. Nach diesem Anfangsstadium der Phlyktäne wird die Rundzelleninfiltration bedeutender, sie beginnt sich als ein umschriebener Knoten von der Umgebung abzugrenzen, die Gefässe erscheinen noch bedeutender mit Blut gefüllt, in ihrem Lumen sieht man polynukleäre Leukocyten, die durch die Gefässwand in die Umgebung vordringen. Hier und da sieht man in der Phlyktäne, die jetzt schon eine deutliche Erhabenheit bildet, Zellgruppen, die an epitheloide Zellen des Tuberkelknötchens erinnern. Das Epithel ist noch unberührt, nur durch das darunter befindliche Knötchen etwas vorgewölbt (Fig. 1). Riesenzellen konnte ich nicht bemerken; im Epithel sind zuweilen becherförmige Schleimzellen zu sehen.

Wenn in diesem Stadium die Grenzen des subepithelialen Knötchens sich noch ziemlich deutlich von der Umgebung abheben, verwischen sie sich im nächsten (Fig. 2) durch bedeutende Zunahme des Rundzelleninfiltrats. Auch hier sind Gruppen von epitheloiden Zellen sichtbar, in den Gefässen und ihrer Umgebung sind mehrere polynukleäre Leukocyten zerstreut. Die wichtigsten Unterschiede machen sich jedoch im Epithel selbst bemerkbar. Das schon im vorherigen Stadium etwas gewölbte Epithel bauscht sich jetzt noch bedeutender auf, in demselben sind an vielen Stellen Lücken sichtbar; durch diese, wie auch zwischen den bestehenden Zellen brechen die Rundzellen, welche die Hauptmasse des Knötchens bilden, nach aussen durch. Es ist das Stadium, welchem schon das Entstehen eines Ulcus auf der Kuppe der Vorwölbung folgt. Diese Figuren (Taf. VII, Fig. 1 u. 2) entsprechen fast vollkommen dem mikroskopischen Bilde einer menschlichen Phlyktäne, wie es Fuchs in seinem Lehrbuche der Augenheilkunde (S. 109) wiedergibt.

Trotz eifrigsten und genauen Durchsuchens der zahlreichen Schnitte gelang es mir nicht, in den Phlyktänen weder Tuberkelbacillen noch irgendwelche andere Mikroben zu finden.

Dieser Mangel an Tuberkelbacillen in den Phlyktänen, sowie die obigen Versuche, in welchen es gelang, typische Phlyktänen nach subcutaner Injektion von Tuberkulin und Einführung der gelben Staphylococken in den Bindehautsack zu erhalten — beweist unstreitig, dass dieses Leiden ohne Anteil der Tuberkelbacillen hervorgerufen werden kann.

Aber die Tatsache, dass durch histologische und bakteriologische Untersuchung überhaupt keine Mikroben in den Phlyktänen nachgewiesen werden konnten, führten auf die Vermutung, dass vielleicht auch der *Staphylococcus* in diesen Experimenten durch seine Toxine ähnlich wirkt. Infolgedessen unternahm ich weitere Versuche, um zu ermitteln, ob es nicht gelingen würde, durch subcutane Einspritzung von Tuberkulin und gleichzeitiges Einführen von Staphylocokkengiften in den Bindehautsack experimentell am Tierauge ebenfalls Phlyktänen zu erzeugen.

Die Staphylocokkengifte erhielt ich auf folgende Weise:

Gelbe Staphylocokken von 24stündiger Agarkultur wurden auf der Wand eines sterilen Glasröhrchens verrieben, auf dessen Grund sich 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung befanden. Auf diese Weise trachtete ich eine möglichst homogene Suspension zu erhalten. Nachher wurde das Röhrchen durch eine Stunde im Wasserbade bei 70° gehalten. Nachdem ich mich von der Sterilität dieser Mischung (Agar, Gelatine, Bouillon) überzeugte, führte ich eine Platinöse dieser abgetöteten Staphylocokken in den Bindehautsack eines vorher tuberkulinisierten Meerschweinchens¹⁾. Nach dem Einführen massierte ich leicht das obere Lid. Von 10 auf diese Weise behandelten Tieren traten bei 7 charakteristische Phlyktänen auf.

Ausser diesen Experimenten mit abgetöteten Staphylocokken führte ich noch einige Versuche mit den Staphylocokkengiften aus, die ich nach der Methode Picks, Eislers und Bergers gewonnen habe (Kraus und Levaditi, Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung B. I. S. 370).

Der *Staphylococcus aureus* von 24stündiger Agarkultur wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gemischt und auf 24 Stunden in den Brutschrank (38° C.) gestellt. Nachher durch 2 Stunden auf einem Schüttelapparat (auch in der Hand!) tüchtig geschüttelt, auf 0,5% Karbolsäure gebracht, einige Male filtriert, bis die Flüssigkeit rein und leicht opalisierend war. Hierauf wurde die Flüssigkeit mit Ammoniumsulfat gesättigt, wobei sich ein hellbrauner Satz bildet, welcher beim Filtrieren auf dem Filtrierpapier bleibt. Dieser Satz bildet nach genauem Trocknen ein feines braunes Pulver, welches beliebig in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst werden kann. Aus diesem Pulver (in welchem sich eine gewisse Menge Ammoniumsulfat befand) bereitete ich eine 2% Lösung und führte²⁾ dieselbe mittels einer Platinöse in den Bindehautsack eines vorher tuberkulinisierten Tieres ein, welchem nachher das obere Lid massiert wurde.

¹⁾ Vor dem Versuche in dieser, wie in der folgenden Serie, wurde der Bindehautsack der Tiere auf seinen Keimgehalt untersucht. Zum Experimente wurden nur solche Tiere gewählt, in deren Bindehautsack keine Mikroben (vor allem nicht der *Aureus*!) ausser weissen nicht pathogenen Staphylocokken gefunden wurden.

²⁾ Vor dem Versuch wurde die Sterilität der Lösung sichergestellt.

Als Resultat erhielt ich 7mal in 10 Versuchen charakteristische Phlyktänen. Bei 10 Kontrolltieren, die ebenfalls tuberkulinisiert waren, in deren Bindehautsack aber statt der Staphylocokkengifte 2% Ammoniumsulfatlösung eingeführt wurde, konnte ich kein einziges Mal phlyktänenähnliche Eruptionen beobachten. Auf diese Weise gelang es mir, experimentell ohne Anwesenheit von Mikroben, bloss mit deren Giften (Tuberkulin, Staphylocokkengifte) auf der Tierbindehaut Phlyktänen zu erhalten.

Ich will jetzt nochmals kurz zusammenfassen, was für äussere Ursachen (hauptsächlich für den Aureus) bei der Entstehung der Phlyktäne spricht:

Während der Conjunctivitis phlyctaenulosa werden im Bindehautsack pathogene Mikroben gefunden in einer Prozentzahl von Fällen, welche bedeutend grösser ist, als die Prozentzahl von normalen Augen.

Die pathogenen Mikroben werden in den phlyktänulösen Augen in viel grösserer Zahl angetroffen, als in den Kontrollaugen. Bei den Hautekzemen, welche die Phlyktänen begleiten, werden noch zahlreicher und sicherer Staphylocokken konstatiert. Endlich befürwortet den äusseren Ursprung der Phlyktäne ihre oberflächliche Lage, guter Ausgang nach lokaler Behandlung. Zuletzt noch eine Bemerkung Aus der Anamnese erfahren wir fast regelmässig, dass zuerst Ekzemeruptionen auf dem Kopfe, der Stirn- und Lidhaut auftreten und kurz darauf die phlyktänuläre Augenentzündung folgt, und zwar fast immer auf diesem Auge, auf dessen Lide die Ekzempusteln zu beobachten sind. Für den Einfluss äusserer Schädlichkeiten sprechen noch unsere Versuche, in denen wir bei tuberkulinisierten (oder tuberkulösen) Tieren keine Phlyktänen erhielten, wenn in den Bindehautsack keine Staphylocokken (oder ihre Gifte) eingeführt wurden, die Fälle ausgenommen, in denen noch vor dem Versuche im Bindehautsack gelbe Staphylocokken verweilten.

Für den Zusammenhang der Phlyktäne mit der Tuberkulose sprechen folgende Momente:

Die phlyktänulöse Augenentzündung tritt fast regelmässig bei skrofulösen Individuen auf, bei denen mittels klinischer Untersuchung, oder mit den Tuberkulinreaktionen in den meisten Fällen ein tuberkulöser Herd zu konstatieren ist.

Oft treten Phlyktänen auf der Bindehaut nach subcutaner Tuberkulininjektion auf; dies geschieht hauptsächlich bei Personen, die auf Tuberkulineinspritzung positiv reagieren und die schon früher phlyk-

tänulöse Augenleiden überstanden haben. Für den Zusammenhang mit Tuberkulose sprechen ferner unsere Versuche: kein Auftreten der Phlyktänen bei gesunden Tieren nach Einführung gelber Staphylococcken in den Bindehautsack; ihr Auftreten nach demselben Vorgang bei tuberkulösen Tieren.

Die soeben angeführten Tatsachen sprechen für den Zusammenhang mit Tuberkulose, beweisen aber nicht, ob hier die Tuberkelbacillen selbst oder ihre Gifte wirken.

Was spricht gegen die Entstehung der Phlyktänen durch Tuberkelbacillen und für die Wirkung ihrer Toxine?

Die Abwesenheit dieser Bacillen in den Phlyktänen, das negative Resultat der Versuche, in denen Phlyktänen in die Vorderkammer des Tierauges eingeführt wurden, ferner die Leichtigkeit und Schnelligkeit der Heilung. Zuletzt auch unsere Versuche, in denen es gelang, bei gesunden tuberkulinisierten Tieren nach Einführung von Staphylococcken in den Bindehautsack typische Phlyktänen zu erhalten.

Gegen die Infektion mit gelbem Staphylococcus und für die Wirkung ihrer Gifte spricht die Abwesenheit dieser Mikroben in frischen Phlyktänen und unsere Versuche, in denen es gelang, bei gesunden tuberkulinisierten Tieren nach Einführung abgetöteter gelber Staphylococcken oder ihrer Gifte auf der Bindehaut Phlyktänen zu erhalten, die histologisch untersucht, für menschliche Phlyktänen charakteristischen Bau aufwiesen.

Auf Grund oben angeführter klinischer Beobachtungen und Versuche können wir uns den Vorgang bei der Entstehung der Phlyktäne vorstellen: bei Individuen, in deren Organismus sich ein offener oder latenter tuberkulöser Herd befindet, gelangen die durch Tuberkelbacillen produzierten Gifte ins Blut, mit welchem sie die Gewebe durchdringen. Das Resultat der Wirkung dieser giftigen Stoffe können wir uns als Verminderung der Widerstandsfähigkeit der Gewebe auf äussere Schädlichkeiten, als Hervorrufen einer Art von Überempfindlichkeit oder als Reizung vorstellen, die im Organismus eine Reaktion hervorruft. Diese Wirkung bezieht sich auf den ganzen Organismus, somit auch auf die Bindehaut und Hornhaut. Wenn jetzt in den Bindehautsack pathogene Mikroben, wie z. B. der Aureus (was am häufigsten des Fall ist), von den Ekzemen der Kopfhaut, des Gesichtes, der Stirne oder Lidhaut (und es ist wohl bekannt, dass der gelbe Staphylococcus ein häufiger Bewohner auch der normalen Haut ist) gelangen, so dringen die Gifte dieser Mikroben durch die unversehrte Epithelwand, und indem sie auf Stellen treffen, welche schon

vorher durch Tuberkelbacillentoxine affiziert wurden, steigern sie noch den schädlichen Einfluss, es kommt zu stärkerer Reaktion in Form einer bedeutenderen Hyperämie, Rundzelleninfiltration usw. — zu Veränderungen, die zur Bildung einer Phlyktäne führen.

Diese Experimente bestätigen die klinischen Beobachtungen, da, wie ich bereits erwähnt, die Kerato-conjunctivitis phlyctaenulosa fast in der Regel bei skrofulösen Individuen auftritt, bei denen es gelang, einen tuberkulösen Herd in der Lunge, Lymphapparat, Knochen oder Gelenk nachzuweisen. Und die Häufigkeit einer positiven Tuberkulinreaktion bei Individuen mit phlyktänulärer Augenentzündung, bei denen klinisch keine Tuberkulose festgestellt werden konnte, spricht mit grosser Wahrscheinlichkeit dafür, dass wir in diesen Fällen mit einem latenten Tuberkuloseherd zu tun hatten.

Andererseits wurde durch bakteriologische Untersuchung im Bindehautsack an Phlyktänen Erkrankter in überwiegender Mehrzahl der Fälle der gelbe Staphylococcus nachgewiesen. Auf Grund der Übereinstimmung obiger Versuche mit den klinischen Beobachtungen könnte man den Schluss ziehen, dass der Erkrankungsprozess im Menschenauge in ähnlicher Weise vor sich geht, wie wir es am Tierauge experimental nachgewiesen haben, dass also bei der Entstehung der Phlyktänen zwei Faktoren zusammenwirken: die im Blute kreisenden Tuberkelbacillentoxine, und Toxine anderer Mikroben (vor allem die Aureusgifte), die vom Bindehautsack aus wirken. Wir hätten hier somit ein Zusammenwirken innerer und äusserer Ursachen.

Wir wissen, dass die Gewebe eines Organismus, der einen tuberkulösen Herd in sich birgt, unter dem Einflusse des von Tuberkelbacillen produzierten Giftes stehen. Wir können daher ferner annehmen, dass diese Gewebe (in unserem Falle die Binde- und Hornhaut) in einer Art beeinflusst werden, dass sie durch ein geringes Trauma toxischer Substanzen (vor allem der Staphylocokkentoxine) mit Phlyktänen reagieren. Dass das Tuberkulin wirklich das Auge zu phlyktänulärer Entzündung veranlassen kann, dafür können solche Fälle als Beweis gelten, wo nach subcutaner Tuberkulininjektion zu diagnostischen Zwecken typische Phlyktänen am Auge auftraten; dies kommt fast in der Regel bei Individuen vor, die bereits früher eine Conjunctivitis phlyctaenulosa überstanden haben. Das Tuberkulin hat somit eine abgeklungene phlyktänuläre Entzündung von neuem entfacht.

Resultate der Untersuchungen.

1. Positiver Ausfall der Tuberkulinreaktion nach Moro, spricht mit grosser Wahrscheinlichkeit dafür, dass im Organismus sich ein offener oder latenter tuberkulöser Herd befindet.

2. Die Morosche Tuberkulinsalbenreaktion fiel bei Individuen mit phlyktänulären Augenentzündungen in 96 % der Fälle positiv aus.

3. Die Tränen und das Sekret des normalen Bindehautsackes besitzen fast keine opsonische Wirkungen.

4. Der opsonische Index für Staphylocokken in dem Sekret der mit Phlyktänen behafteten Augen schwankt, von dem Krankheitszustand des Auges abhängig; dagegen bleibt der Opsoninindex für Tuberkelbacillen unverändert.

5. Im Blutserum der an phlyktänulärer Augenentzündung leidenden Menschen schwankt weder der Opsoninindex für den Staphylococcus aureus, noch derjenige für Tuberkelbacillen unter dem Einflusse der Veränderungen in der Augenerkrankung.

6. Wenn wir ein mit Phlyktänen behaftetes Auge durch Dionineinträufelung reizen, so schwankt im Blutserum dieser Individuen der opsonische Index weder für Staphylocokken noch für Tuberkelbacillen, was gegen die Anwesenheit dieser Mikroben in den Phlyktänen spricht.

7. Auf experimentellem Wege kann man auf folgende Weise Phlyktänen am Tierauge erhalten, deren histologischer Bau genau demjenigen menschlicher Phlyktänen entspricht:

a. Bei tuberkulösen Tieren durch Einführen gelber Staphylocokken (seltener anderer Mikroben, wie z. B. Morax-Axenfelds Diplobacillen) in den vorher (mit einer Platinöse oder Nadel oder durch Massieren) gereizten Bindehautsack.

b. Bei gesunden Tieren nach subcutaner Tuberkulininjektion und Einführung in den Bindehautsack, gelber entweder lebendiger Staphylocokken oder

c. toter, oder aber

d. aus gelben Staphylocokken gewonnener Gifte.

8. Es gelang keine Phlyktänen zu erhalten:

a. Bei gesunden Tieren nach blosser Einführen gelber Staphylocokken oder anderer Mikroben in den Bindehautsack auf die sub 7. a angegebene Weise.

b. Bei tuberkulösen Tieren, wenn wir in den Bindehautsack keine pathogenen Mikroben (vor allem keinen Aureus!) eingeführt haben,

und vor dem Versuche die Abwesenheit dieser Mikroben im Conjunctivalsack konstatiert haben.

9. In den histologisch und bakteriologisch untersuchten Phlyktänen konnten wir weder Tuberkelbacillen noch Staphylocokken, noch irgendwelche andere Mikroben beobachten. Auf Grund dieser Beobachtungen kommen wir zum Schlusse, dass

10. die phlyktänuläre Augenentzündung durch Zusammenwirken innerer (Tuberkelbacillentoxine) und äusserer (Gifte anderer Mikroben, hauptsächlich diejenigen des Aureus) Ursachen hervorgerufen wird.

Literaturverzeichnis.

- Axenfeld, Th., Was wissen wir über die Entstehung der phlyktänulären Augenentzündungen. Ber. über d. 26. Vers. d. ophth. Ges. Heidelberg. 1898.
 — Bakteriologie in der Augenheilkunde. G. Fischer, Jena 1907.
 — Lehrbuch der Augenheilkunde. G. Fischer, Jena 1909. S. 303, 361, 632.
 Baas, Über die Entstehung der Phlyktäne. Ber. über d. 27. Vers. d. ophth. Ges. zu Heidelberg. 1898. Wiesbaden 1899. S. 257.
 — K., Anatomie und Genese der Phlyktäne und des Pannus. Klin. Monatsbl. für Augenheilk. Bd. XXXVI. 1898.
 — Zur Anatomie und Pathogenese des Pannus und der Phlyktäne. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XXXVIII. 1900.
 Bach, L., Bakteriologische Untersuchungen über die Ätiologie der Keratitis et Conjunctivitis ekzematosa nebst Bemerkungen zur Einteilung, Ätiologie und Prognose der Hornhautgeschwüre. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. XLI, 2. 1896.
 — Die Tuberkulose der Hornhaut. Arch. f. Augenheilk. Bd. XXXII. 1896.
 — u. Neumann, R., Bakteriologische, klinische und experimentelle Untersuchungen über Kerato-conjunctivitis ekzematosa und Conjunctivitis catarrh. (simplex). Arch. f. Augenheilk. Bd. XXXVII. 1898.
 Bagiński, Skrofulose. Eulenb. Real-Enzyklop. 1899.
 v. Baumgarten, P., Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen. 1892. S. 690. (Referat Gamaleia, N., De la virulence des bacilles tuberculeux morts.)
 — Über die pathologisch-histologische Wirkung und Wirksamkeit des Tuberkelbacillus. (Sammelvortr. geh. auf d. Naturforschervers. in Hamburg.) Berl. klin. Wochenschr. Nr. 44—46. 1901.
 Behring, Leitsätze. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 4. 1904.
 Benoit, Conjunctivitis phlyctenularis und adenoide Vegetationen. Soc. Belge d'opht. à Bruxelles. Sitzung vom 26. Nov. 1899.
 Besredka, De l'anaphylaxie sérique expérimentale. Bull. de l'Inst. Pasteur 1908. T. VI. Nr. 19, 20, 21.
 Blazy, Conjunctivite eczémateuse. Rec. d'opht. 1874. p. 269—280.
 Bouchard, Traité de pathologie générale. T. I. p. 350, 364, 372, 411.
 Boucheron et Duclaux, Sur le microcoque recueilli dans les scrofulides bénignes. Congrès de Nancy Association pour l'avancement des sciences 1886.
 Bruns, Über experimentelle Erzeugung phlyktäneartiger Entzündungen durch abgetötete Tuberkelbacillen. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. LVIII, 3. Ref. Nagels Jahresber. Bd. XXXV. 1905.
 Bugge, J., Beitrag zur Lehre von der angeborenen Tuberkulose. Ziegler's Beitr. zur pathol. Anat. Bd. XIX. 1896.
 Bullinger, Über die Morosche Salbenreaktion. Münch. med. Wochenschr. Nr. 26. 1909.

- Burchardt, M., Über den Coccus, welcher die Ursache der Keratitis phlyctaeulosa ist. Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. Bd. XI. 1887.
- Über das Ekzem der Bindehaut. Dermat. Zeitschr. u. Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. 1894. S. 175.
- Cohn, S., Über lokale Tuberkulinüberempfindlichkeit der Conjunctiva. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 17. 1908.
- Demaria, Experimentelle Untersuchungen über antitoxische Wirkung der Tränen gegenüber dem Diphtherietoxin. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XLII. S. 246. 1904.
- Emmerich, Über die klinische Bedeutung der cutanen und der percutanen Tuberkulinreaktion. Münch. med. Wochenschr. Nr. 20. 1908.
- Engelhardt, G., Histologische Veränderungen nach Einspritzung abgetöteter Tuberkelbacillen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1902.
- Fokker, A. P., De werking van doode tuberkelbacillen. Nederlandsch Tydschrift voor Geneeskunde. 1892.
- Fuchs, E. Lehrb. d. Augenheilk.
- Fukala, Über die Ätiologie der Conjunctivitis phlyctaeulosa (scrophulosa) der Kinder. Erfolge operativer Behandlung der Keratitis superficialis. Arch. f. Augenheilk. Bd. XXIII. S. 351. 1891.
- Über die Ätiologie der Conjunctivitis phlyctaeulosa mit Rücksicht auf ihr Vorkommen in den Vereinigten Staaten von Nordamerika. Nachtrag zur operativen Behandlung der Keratitis superficialis. Arch. f. Augenheilk. Bd. XXIV. S. 229. 1892.
- Gallenga, C., Contribuzione allo studio delle cheratiti superficiali infettiva. Giorn. della R. Accademia di Medicina. 1887.
- Gamaleia, N., De la virulence des bacilles tuberculeux morts. Etudes expériment. et cliniques sur la tuberculose. T. III. 1892.
- Germanig, Die Morose Hautreaktion. Il policlinico 1909. 4. Ref. Münch. med. Wochenschr. Nr. 28. 1909.
- Gifford, Über das Vorkommen von Mikroorganismen bei Conjunctivitis eczematosa und andern Zuständen der Bindehaut und Hornhaut. Arch. f. Augenheilk. Bd. XVI. S. 197. 1886.
- Goldenberg, Über Pediculosis. Ein Beitrag zum Zusammenhange zwischen Haut und Augenkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 46. 1887.
- Gordon, Norrie, Zur Ätiologie der skrofulösen Ophthalmien. Zentralbl. f. prakt. Augenheilk. 1895. S. 296.
- Gradle. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XLVII. Sept. 1909. Sitzungsber. d. internat. Kongr. in Budapest. 1909. S. 331.
- Grancher, J., La tuberculose gangliopulmonaire dans l'école parisienne. Bull. de l'acad. de méd. 1904.
- et Ledoux-Lebard, Tuberculose aviaire et humaine, action de la chaleur sur la fertilité de la virulence du bacille tuberculeux. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. T. IV. 1892.
- et Comby, Traité de Maladies de l'enfance. T. V. p. 236. Paris 1905.
- Gruber, Anatomische Studien zur Hornhautpathologie. Ein anatomisch untersuchter Fall von Keratitis eczematosa. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. XLVI. S. 360. 1898.
- Haensell, P., Beiträge zur Lehre von der Tuberkulose der Iris, Cornea und Conjunctiva nach Impfversuchen an Tieren und klinischen Beobachtungen an Menschen. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. XXV, 4. 1879.
- Hayashi, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Phlyktäne und phlyktäneähnlicher Prozesse. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XLVII. Nov. 1909.
- Heinemann, Vergleichende Untersuchungen mit der Conjunctivalreaktion und der Salbenreaktion. Münch. med. Wochenschr. Nr. 11. 1908.
- Helmholz, H. F., Über passive Übertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit bei Meerschweinchen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. III, 4. 1909.
- Hertel, Anatomische Untersuchung eines Falles von phlyktänulärer Kerato-Conjunctivitis. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. XLVI. S. 630. 1898.

Hildebrand, Tuberkulose und Skrofulose. Stuttgart 1902.

Iwanoff, A., Über Conjunctivitis und Keratitis phlyctaenularis. Sitzungsber. d. ophth. Ges. in Heidelberg. 1869. v. Zehenders klin. Monatsbl. f. Augenheilk. S. 462.

Joest, Über Opsonine. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere. II. 1907.

Kelber, E., Über die Wirkung toter Tuberkelbacillen. Arbeit aus dem Gebiet der pathol. Anat. u. Bakt. aus d. pathol.-anat. Inst. zu Tübingen. Bd. II. 1899.

Koch, R., Dritte Mitteilung über eine Behandlung der Tuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 15. Jan. 1891.

Kolle, W., u. Wassermann, A. Handb. d. pathog. Mikroorganismen. 1903.
Kostenitsch, De l'évolution de la tuberculose provoquée chez les lapins par les bacilles morts et de son traitement par la tuberculine. Arch. de médéc. expér. et d'anat. pathol. T. V. 1893.

Leber, Th., Die Bedeutung der Bakteriologie für die Augenheilkunde. VII. Internat. Ophth.-Kongr. 1888.

— Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung entzündungserregender Schädlichkeiten. 1891.

— Diskussion zu d. Vortr. v. K. Baas, Über die Entstehung der Phlyktäne. Ber. über d. 27. Vers. d. ophth. Ges. Heidelberg. 1898.

— Über die phlyktänuläre Augenentzündung. Ber. über d. 29. Vers. d. ophth. Ges. zu Heidelberg. 1901. S. 66.

Levaditi u. Inman, Opsonine. Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsforsch. II. 1909.

— Über Anaphylaxie. Jahresber. über d. Ergebn. d. Immunitätsforsch. Bd. III. 1908. Ber. über d. Jahr 1907.

Lewkowicz, Grzùzlica u dzieci. Przegląd lekarski. Nr. 4. 1910.

Mackay, Keratitis phlyctaenulosa mit Staphylocokkeninjektionen behandelt. Ophth. Soc. of the United Kingdom. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. I. S. 469. April 1909.

Maffucci, A., Über die tuberkulöse Infektion der Hühnerembryonen. Zentralbl. f. Bakt. Bd. V. 1889.

— Sull' azione tossica dei prodotti del bacillo della tubercolosi. Roma 1892.

— Über die Wirkung der reinen sterilen Kulturen des Tuberkelbacillus. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1898.

Masur, A., Zur Kenntnis von der Wirkung toter Tuberkelbacillen. Zieglers Beitr. zur pathol. Anat. Bd. XVI. 1894.

Meijers, Über das Vorkommen von Staphylococcus pyogenes aureus bei den sog. skrofulösen Augenentzündungen. Inaug.-Diss. Jena 1898.

Michel, Contribution à l'étude bactériol. de l'ophtalmie phlycténulaire. Ann. d'ocul. CXX. p. 257. 1898.

— v., Zur pathologischen Anatomie des Bindehautekzems. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. IV. S. 102. 1900.

Miquet, Des affections phlycténulaires de l'œil, leur fréquence, leur gravité, leur traitement. Soc. de Thérap. Séance de 13 Mars. Ann. d'ocul. CXIV. p. 158. 1895.

Moro, Über eine diagnostisch verwertbare Reaktion der Haut auf Einreibung mit Tuberkulinsalbe. Münch. med. Wochenschr. Nr. 5. 1908.

Mühlenbach, Über Ätiologie und Statistik der phlyktänulären Augenentzündung. Inaug.-Diss. Greifswald 1878.

Müller, Über Conjunctivitis scrophulosa. Wien. med. Doktorenkollegium. Sitz. v. 11. Febr. Wien. med. Presse. Nr. 11 u. 12. 1901.

Naegeli, Über Häufigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose. Virchows Arch. Bd. CLX. 1900.

zur Nedden, Über die Bedeutung der Opsonine für das Auge. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. XIX. 4.

— Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen baktericider Substanzen im Auge nicht immunisierter Individuen. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. LXV, 2. 1907.

- zur Nedden, Über die natürlichen Heilfaktoren bei infektiösen Augenerkrankungen und ihre zweckmässige künstliche Beeinflussung. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* Bd. XLVII. Jan. 1909.
- Neumann, Die klinische Diagnose der Skrofulose. *Arch. f. Kinderheilk.* 1898.
- Nias u. Leslie Paton. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* Bd. XXXIV, 1. S. 81. 1906.
- Panas et Vassaux, Etude expérimentale sur la tuberculose de la cornée. *Arch. d'opht.* T. V. 1885.
- Prudden, J. M., and Hodenpyl, E., Studies on the action of dead bacteria in the living body. *New York med. journ.* 1891.
- A study of experimental pneumonitis in the rabbit induced by the intratracheal injection of dead tubercle bacilli. *New York med. journ.* 1891.
- Reuss, Conjunctivitis. *Eulenb. Real-Encyclop.* T. III. p. 429—430. 1908.
- Rodionow, Zur Ätiologie der Conjunctivitis phlyctaenulosa. *Woenno-Sanitarnee Delo.* Nr. 33. 1886.
- Rosenthal, Phagocytose, Opsonintheorie und Verwandtes. *Jahresber. über die Ergebn. d. Immunitätsforsch.* III. 1908. (Ber. über d. Jahr 1907.)
- Rübel, Die skrofulösen Erkrankungen der Conjunctiva und Cornea, sowie ihr Verhältnis zur sogenannten skrofulösen Diathese. *Zentralbl. f. prakt. Augenheilk.* 1882. S. 75.
- Ruete, Die Skrofelkrankheit, insbesondere die skrofulöse Augenentzündung. *Göttingen* 1838.
- Saemisch, Die Krankheiten der Conjunctiva, Cornea und Sklera. *Handb. Graefe-Saemisch.* Leipzig, W. Engelmann 1904.
- Salge, Skrofulose. *Handb. d. Kinderheilk.* Leipzig, Pfaundler-Schlossmann 1906. T. T. S. 626.
- Sattler, H., Die Bedeutung der Bakteriologie für die Augenheilkunde. VII. intern. *Ophth. Congr.* 1898.
- Untersuchungen über die Wirkung von Blutserum nach Einspritzung ins Auge. *Arch. f. Augenheilk.* Bd. LXIV, 4. 1909.
- Sauerbeck, Neue Tatsachen und neue Theorien in der Immunitätsforschung. *Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat.* Bd. XI, 1. 1907.
- Schlossmann, Tuberkulose. *Handb. d. Kinderheilk.* Leipzig, Pfaundler-Schlossmann 1906. T. I. S. 952.
- Schmidt, E., Sur les microorganismes du trachome et de quelques autres affections mycotiques de la conjunctive. *Thèse de St. Pétersbourg* 1837.
- Schmidt-Rimpler, Die Erkrankungen des Auges im Zusammenhang mit andern Krankheiten. *Wien* 1898. S. 404.
- Schütz, A., u. Videky, R., Über den Zusammenhang der exsudativen (phlyktänulären) Augenerkrankungen und der Tuberkulose nebst Erfahrungen über den Wert der subcutanen Tuberkulindiagnostik. *Wien. klin. Wochenschr.* Nr. 37. 1908. *Ref. Arch. f. Augenheilk.* Bd. LXIV, 2.
- — Über die sogenannten skrofulösen Augenerkrankungen. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* Bd. XLVII. 1909. *Sept.-Sitzungsber. des intern. Congr. in Budapest.* 1909. S. 337.
- Seo u. Jamaguchi, Pathologisch-anatomische Untersuchung von Keratitis fascicularis und Pannus scrophulosus. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* Bd. I. 41. Jahrg. S. 38. 1903.
- Stephenson Sydney, Etiologie of phlyctenular eye affections. *Brit. med. Assoc. Sect. of Ophth. Ophth. Rec.* V. p. 522. 1900.
- Stock, Über die Anwendung der Wrightschen Opsonintechnik in der Augenheilkunde, speziell bei tuberkulösen Erkrankungen des Auges. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* Bd. XLVII. Nov. 1909.
- Straub, M., Über die Ätiologie der sog. skrofulösen Entzündungen. *Arch. f. Augenheilk.* Bd. XXV. 1892.
- Zur Ätiologie der sogenannten skrofulösen Entzündungen. *Arch. f. Augenheilk.* Bd. XXV. S. 416. 1892.

- Straub, M., Skrofulose und schlummernde Tuberkulose in der Augenheilkunde. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. LX, 1.
- Strauss, J., et Gamaleia, N., Contribution à l'étude du poison tuberculeux. Arch. de médec. expér. et d'anat. pathol. T. III. 1891.
- Sternberg, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung toter Tuberkelbacillen. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. XIII. 1902.
- Vissman, Wm., Wirkung toter Tuberkelbacillen und des Tuberkulins auf den tierischen Organismus. Virchows Arch. Bd. CXXIX. 1892.
- Wagenmann, A., Diskussion zu dem Vortrage von K. Baas, Über die Entstehung der Phlyktäne. Ber. über d. 27. Vers. d. ophth. Ges. Heidelberg. 1898.
- Weil, Über die Morosche Salbenreaktion. Münch. med. Wochenschr. Nr. 48. 1909.
- Widmark, J., Quelques études de bactériologie ophtalmique. Nordisk oftalmologisk Tidskrift. 1888.
- Wright, Studien über Immunisierung. Jena, G. Fischer 1909.
- Ziemiński, Zarys okulistyki. Warszawa 1909.
-

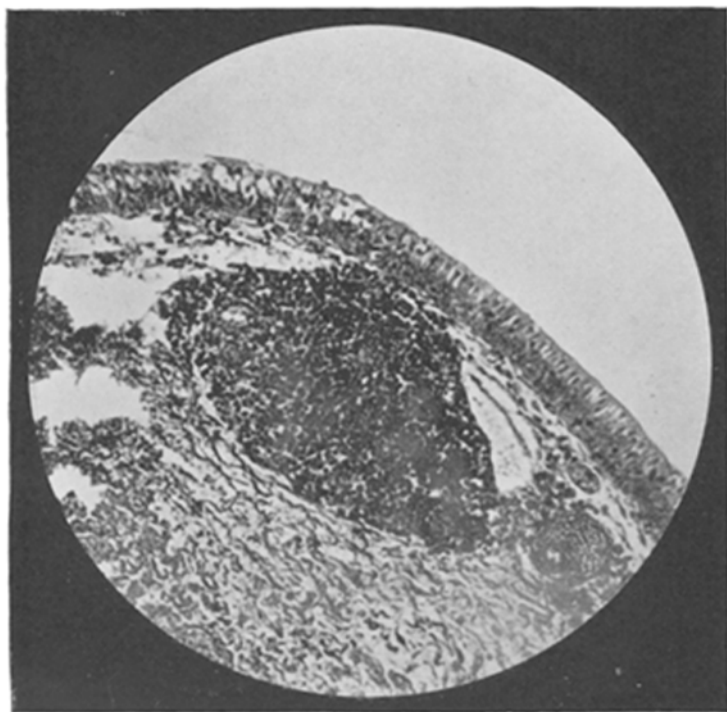


Fig. 1.

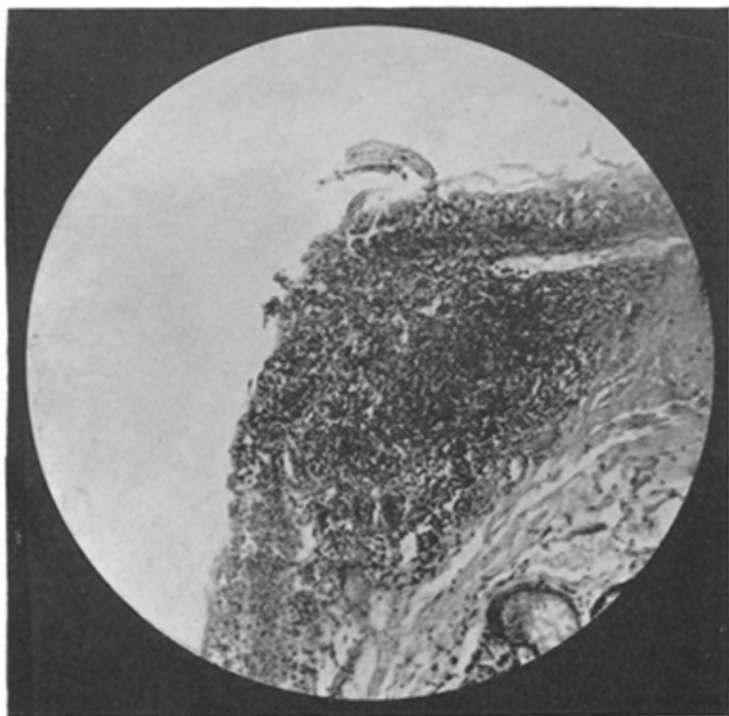


Fig. 2.