

XIX.

Ueber entzündliche Veränderungen innerer Organe nach experimentell bei Thieren erzeugten subcutanen käsigen Heerden mit Rücksicht auf die Tuberkulosenfrage¹⁾.

Von Dr. Max Wolff, Privatdocent in Berlin.

In der Sitzung der Berliner medicinischen Gesellschaft vom 10. Februar 1875 zeigte ich Präparate vor, die sich nach verschiedenen Richtungen an die damals in der Gesellschaft von Neuem angeregte Tuberkulosenfrage anschlossen. Die Präparate wurden vorgelegt, 1) weil sie nach subcutan künstlich erzeugten käsigen Heerden bei Meerschweinchen gewonnen waren, die chronisch unter Verhältnissen zu Grunde gegangen waren, bei denen man der Resorptionstheorie nach Miliartuberkel in inneren Organen hätte erwarten sollen, während Veränderungen sich einstellten, die nur dem äusseren Habitus nach Tuberkeln glichen, Veränderungen, die vielfach, namentlich in den Lungen, mit Miliartuberkeln verwechselt worden sind und noch jetzt zu derartigen Verwechslungen Anlass geben, die aber von Tuberkulose getrennt werden müssen und 2) wurden die Präparate demonstrirt, weil der besondere Gewinnungsmodus derselben, auf dem Wege subcutaner Pilzinjectionen, Bemerkungen gestattete, über das neuerdings für die Miliartuberkulose als möglich zugelassene speciellere Agens, über die specielle Noxe, die die Miliartuberkel nach neuerer Auffassung veranlassen soll.

Wenn ich zunächst auf das Verhalten der käsigen Heerde zur Miliartuberkulose eingehe, so weit dies hier nöthig ist, so ist bekanntlich seit Jahren von Buhl die Miliartuberkulose des Menschen für eine specifische Resorptions- und Infectionskrankheit erklärt worden, die ihren Ausgang von einem irgendwo im Körper vorhandenem käsigem Heerde nimmt, von dem aus durch Aufnahme infectiöser Bestandtheile in die Blut- und Lymphgefässe die multiple Entwicklung von Tuberkeln in der Weise zu Stande kommt, dass der infectiöse Stoff der käsigen Heerde durch jene Gefässe

¹⁾ Als Habilitationsschrift eingereicht am 28. Juni 1875.

nach der Nachbarschaft oder nach entfernten Organen hintransportirt durch samenähnliche Wirkung die Bildungsthätigkeit der Bindegewebskörper und Lymphgefässendothelien erweckt, Production und Proliferation von Zellen und Kernen anregt, als deren Resultat schliesslich das Tuberkellymphom in die Erscheinung tritt (Buhl: Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht, 2. Aufl., S. 121).

Dass diese Infectionstheorie von Buhl, die die Tuberkulose durch Resorption von Bestandtheilen verkäster Entzündungsproducte entstehen lässt, nicht allseitig getheilt wird, ist bekannt. Es giebt Fälle von Miliartuberkulose beim Menschen, wo, wie Buhl selbst zugiebt, der Nachweis eines käsigen Heerdes nicht gelingt, und umgekehrt giebt es noch viel zahlreichere Fälle von käsigen Heerden beim Menschen, die niemals Miliartuberkulose im Gefolge haben, ohne dass man in vielen Fällen gerade im Stande ist, erschwerte Resorptionsverhältnisse des käsigen Materials nachzuweisen und durch Abkapselung des käsigen Heerdes mit fibrösem Gewebe, wie Buhl dies annimmt, die Immunität des Individuums von Miliartuberkulose zu erklären. Trotzdem muss man nach den Angaben von Buhl, der unter 300 Fällen von Miliartuberkulose nur bei 10 pCt. einen käsigen Heerd vermisste, wegen dieses überwiegend häufigen Vorkommens annehmen, dass beim Menschen ein gewisser causaler Zusammenhang zwischen käsigen Heerden und Miliartuberkulose existirt.

Complicirter sind die Resultate und weiter auseinandergehend die Anschauungen bei den seit 10 Jahren, von Villemin ab, vielfach angestellten Versuchen, durch Impfung mit käsigen Substanzen oder durch Hervorbringung käsiger Heerde an der Impfstelle selbst, Miliartuberkulose künstlich bei Thieren zu erzeugen; Versuche, die deshalb besonders wichtig waren, weil der gelungene experimentelle Nachweis wesentlich zur Unterstützung der oben erwähnten Buhl'schen Infectionstheorie beim Menschen beitragen musste. Es ist hier nicht die Absicht auf die bereits anderweitig vielfach litterarisch und kritisch zusammengestellten Versuchsresultate ausführlich einzugehen: ich bemerke nur, dass in früher mannigfach mit beliebigem Material angestellten Impfversuchen, z. B. in vielen Versuchen von Lebert, die erhaltenen und als Tuberkel beschriebenen Veränderungen die anatomischen Charaktere der Miliartuberkel des Menschen nicht erkennen liessen und somit viele der angeblich von

ihm als gelungen hingestellten Versuche zweifelhaft gelten müssen; dass ferner unter anderen, von C. A. Ruge in seiner Inaug.-Diss. „Einige Beiträge zur Lehre von der Tuberkulose“, Berlin 1869, der Nachweis geliefert ist, dass das Vorhandensein von käsigen Massen an der Impfstelle nicht unumgänglich nothwendig ist zur Erzeugung der Tuberkulose, indem bei Meerschweinchen, welchen Korkstücke in die Bauchhöhle gebracht waren, Tuberkel auftraten, ohne dass käsiges Material nachweisbar war, dass also, entsprechend der Anschauung von Virchow, die Resorption von käsigem zerfallenem Material nicht als nothwendiges Postulat angesehen werden kann, um Tuberkel zu erzeugen; und schliesslich bemerke ich, das Friedländer („Ueber locale Tuberkulose“, Sammlung klinischer Vorträge von Richard Volkmann No. 64) die Möglichkeit experimentell durch Impfung eine mit der menschlichen Tuberkulose identische Erkrankung beim Thiere hervorzubringen, vorwiegend auf Grund mikroskopischer Untersuchungen, neuerdings überhaupt in Abrede stellt. — Wenn auch nach den vielfach angestellten Experimenten an der Möglichkeit künstlich Tuberkulose hervorzurufen nicht zu zweifeln ist, und andererseits zweifellos Impfungen mit käsigen Massen am häufigsten Erfolg haben, so gehen doch in Bezug auf die sehr wichtige speciellere Frage, ob zur erfolgreichen Impfung das käsiges Material eine besondere Qualität haben muss oder nicht, und in Bezug auf die daraus für die menschliche Miliartuberkulose folgenden Schlüsse die Anschauungen erfahrener Autoren wesentlich auseinander. Nach Sanderson, Fox, Cohnheim und Fränkel und anderen Beobachtern, die nach allen möglichen zur Impfung verwandten Substanzen, tuberkulösen Leichentheilen, wie Stücken aus den Leichen von nicht tuberkulösen Individuen, nach der Application von Fremdkörpern jeglicher Art, Stücken von Guttapercha, Charpiebäuschen, Bäuschen reinen Fliesspapiers u. s. w., nach den mannigfachsten Traumen z. B. Anlegen von Haarseilen, weit verbreitete Miliartuberkulose bei Meerschweinchen constatirten, wofern nur diesen Eingriffen an der Impfstelle Entzündungen mit verkäsenden Producten folgten: kann selbstverständlich ein spezifisches tuberkulöses Virus, das etwa im Allgemeinen an dem tuberkulösen Individuum oder speciell an den tuberkulös erkrankten Organen haftet, nicht existiren.

In crassem Widerspruch hiermit, wie Klebs selbst sich aus-

drückt („Die künstliche Erzeugung der Tuberkulose von E. Klebs“, Archiv für experim. Pathol. u. Pharm., Bd. I. S. 165), stehen die Versuchsergebnisse von diesem Forscher, der mit Villemin zusammen die Lehre von der specifischen Tuberkelgenese vertritt, die Anschauung nehmlich, dass die Tuberkulose einem specifischen Virus ihre Entstehung verdanke. Weder das Impfmateriale ist bei den Thierexperimenten gleichgültig, indem bei seinen früheren Impfversuchen nur die Thiere tuberkulös wurden, die mit specifischem tuberkulösem Material geimpft waren, noch der käsige Heerd, wie er bei der Miliartuberkulose des Menschen, selbst nach Buhl, fehlen kann, beim Thiere zur Erzeugung der artificiellen Tuberkulose, an der Impfstelle erforderlich, da bei seinen gelungenen Impfversuchen in der Bauchhöhle von Meerschweinchen überhaupt ein käsiger Heerd an der Inoculationsstelle niemals entstanden war (dieses Arch. Bd. XLIV, S. 275 u. s. w.).

In seiner neueren Arbeit „über künstliche Erzeugung der Tuberkulose“ kommt Klebs, gestützt auf die bereits erwähnte Thatsache, dass es käsige Eiterungen beim Menschen, z. B. sehr deutlich ausgesprochen bei der Wirbelcaries, giebt, die trotzdem der primäre Heerd, die Dauer des Prozesses, das Alter des Individuums und der allmählich sich heranbildende Marasmus vollkommen gleich sich verhalten, das eine Mal Tuberkulose im Gefolge haben, das andere Mal nicht; ferner auf Grund der Beobachtung, dass er nach der Einführung käsiger Massen (beliebiger, nicht tuberkulöser Natur) keine Miliartuberkulose beim Thiere erhalten hat: in Bezug auf den käsigen Eiter zu der Anschauung, „dass nur gewisse Formen des käsigen Eiters die Fähigkeit besitzen, Tuberkulose hervorzurufen“, „dass es nur eine Beimischung des käsigen Eiters sein muss, welche Tuberkulose hervorruft“.

Vor etwa 2 Jahren hat nun Klebs (Arch. f. exper. Path. I, S. 59) die Vermuthung ausgesprochen, „ich halte es übrigens selbst nicht für unmöglich, dass für die ächte Tuberkulose ein Pilzcontagium aufgefunden werde“ und diese Möglichkeit ist insofern von Einfluss gewesen, als Buhl, der sich in der ersten Auflage seiner bekannten Briefe (1872) über die Form der durch käsige Degeneration erzeugten specifischen infectiösen Tuberkel hervorbringenden Substanz nicht weiter ausliess, sondern nur von der Aufnahme von Bestandtheilen aus dem käsigen Heerd, von dem in den

Blut- und Lymphgefäßen kreisendem und reizend wirkendem käsigem Stoff sprach, in der zweiten Auflage (1873, S. 122) dieser Briefe als neues Moment einführt, dass die zur Tuberkulose führende *Materia peccans* in den Bakterien zu suchen sei, die in den käsigen Heerden anzutreffen seien, und nachdem sie in der käsigen Masse den specifischen Stoff vielleicht hätten erzeugen helfen, die Infection mit demselben in der Weise vermittelten, dass sie, durch den Saftstrom der Gewebe mit den Bindegewebskörpern und Endothelien in Berührung gebracht, sich in das Protoplasma derselben einbohrten, auf dessen Kosten bis zu einem gewissen Grade sich vermehrten, und so die Veranlassung der Tuberkelbildung mit den verschiedenen Zellformen des Tuberkels wären.

Was nun meine nachfolgenden Versuchsergebnisse anbetrifft, so bringen mich dieselben in gewissem Sinne der Specificitäts-Anschauung von Klebs näher, dass in den käsigen Massen specifische Unterschiede existiren, dass nicht jede käsigte Masse Milchartuberkulose erzeugen kann; sie liefern den Nachweis, dass, selbst wenn von einem käsigen Heerd der Organismus inficirt wird, die in inneren Organen eintretenden Veränderungen häufig rein entzündlicher und nicht tuberkulöser Natur sind; die Versuchsergebnisse entfernen mich aber von der eben erläuterten Annahme, dass ein, wenigstens bis jetzt bekanntes, Pilzcontagium die Tuberkulose veranlasse und zwar deshalb, weil eben gerade bei käsigen Heerden, die nach der Injection Bakterien und Micrococcen haltender Flüssigkeiten entstanden waren, die erwähnten chronisch entzündlichen Veränderungen und keine Tuberkel in den inneren Organen in die Erscheinung traten.

I. Versuch.

Am 8. Januar 1873 bekam ein Meerschweinchen 2 Pravaz'sche Spritzen voll von einer gekochten Pasteur'schen Lösung injicirt, in der durch Zusatz einiger Tropfen eines seit etwa 3 Wochen faulenden Blutes eine sehr reichliche Pilzvegetation im Brütöfen bei Abschluss der äusseren Luft gezüchtet war, so dass die am 8. Januar 1873 angestellte Untersuchung in jedem Tropfen Tausende von Bakterien (*B. termo*) und Micrococcen in Dumbbell- und Kettenform, die ersteren in den bekannten lebhaften Bewegungen, die letzteren vorwiegend local hin und her sich drehend und nur geringe Ortsbewegung machend, zeigte. Von den während einer fünfmonatlichen Beobachtungsdauer gemachten Aufzeichnungen ist nur Folgendes hier erwähnenswerth: das Meerschweinchen, welches vor der Injection am 8. Januar eine Temperatur von 39,6° C. hatte, zeigte während vielfacher Messungen in

den 5 Monaten nur einmal eine diese Temperatur um $\frac{1}{10}^{\circ}$ C. übersteigende Höhe, während dieselbe oft genug unter der vor der Injection beobachteten Temperatur stand, z. B. am 11. Januar 38,1^o C. — Locale Veränderungen an der Injectionsstelle selbst, rechts neben der Wirbelsäule, waren in der ersten Woche nicht bemerkbar, während in der Linea alba, wo die entzündlichen Veränderungen nach Injectionen neben der Wirbelsäule beim Meerschweinchen meist am stärksten durch Senkung längs der Bauchwand hervortreten, am 13. Januar eine Infiltration des subcutanen Gewebes von der Breite und Länge zweier Fingerglieder sich zeigte. Während jedoch hier die Infiltration rückgängig wurde, so dass am 21. Januar in der Linea alba, und auch damals noch an der Injectionsstelle eine totale Resorption der injicirten bakterienhaltigen Lösung stattgefunden zu haben schien, etablirte sich an der Injectionsstelle ganz allmählich bis zum 25. Februar zunächst ein bohnengrosser Abscess, der spontan perforirte und ausheilte, später dicht neben diesem ausgeheilten Abscess ein zweiter von derselben Grösse und schliesslich ein dritter über erbsengrosser ebenfalls im Bereiche der Injectionsstelle.

Das Meerschweinchen wird am 3. Juni Morgens, also circa 5 Monate nach der Injection todt gefunden, nachdem es vorher stark abgemagert war und der Abscess in der letzten Zeit stark gewachsen war.

Section: An der Injectionsstelle rechts neben der Wirbelsäule ein über haselnussgrosser mit käsigem Inhalt gefüllter Abscess. Die Abscesswand ziemlich stark vascularisirt, frei von Tuberkel. — Lymphdrüsen in der Axillargegend sehr mässig vergrössert, ohne miliare Eruptionen oder käsige Einsprengungen.

Beide Lungen durchsetzt von zahlreichen stecknadelknopf- bis linsengrossen Knoten von fester Beschaffenheit, die bisweilen mehr oder weniger central einen schwarzen Pigmentfleck enthalten. — Pleura etwas getrübt, frei von Miliartuberkeln. Bronchialschleimhaut mässig geröthet, in einzelnen Bronchien ein gelbes, zähes Secret, in anderen ist das Lumen durch eingedicktes bröckliches Secret obturirt. Nirgends finden sich in der Schleimhaut Miliartuberkeleroptionen oder durch Zerfall von Tuberkeln hervorgegangene tuberkulöse Geschwüre.

Die Leber erscheint an ihrer Oberfläche uneben und höckerig; zwischen hügel-förmigen Erhebungen ist der seröse Ueberzug weisslich sehnig verdickt und getrübt; sie fühlt sich sehr derb an und zeigt auf dem Durchschnitt ausser etwas mehr begrenzten grauweissen Zügen, welche Gruppen von Acini umgeben, breite weisse sehnige Züge, an denen Lebergewebe überhaupt nicht mehr sichtbar ist. In der Porta hepatis liegt ein klein wallnussgrosser mit dickem Eiter gefüllter Abscess. Nieren unverändert. Milz vergrössert, indurirt.

Mikroskopische Untersuchung: Der Eiter im Abscess an der Injectionsstelle zeigt vielfach mit Fettkörnchen gefüllte Eiterkörperchen, zerfallene Elemente und freie Fetttröpfchen. Von den zu Hunderten injicirten Stäbchen sind nur noch sehr vereinzelte und dünne Individuen vorhanden, Micrococcen in charakterisirten Formen, also in Ketten oder Zoogloehaufen, fehlen.

Die mikroskopische Untersuchung der Lungen, die in Alkohol erhärtet waren, ergab je nach der Untersuchungsstelle verschiedene Stadien des in derselben zur Entwicklung gelangten entzündlichen Processes. Sucht man sich einen isolirten, ringsherum von noch lufthaltigem Gewebe umgebenen grauweissen

Knoten heraus, und macht Schnitte durch denselben, so zeigen sich die Alveolen hier mit grossen Zellen, von epithelialem Charakter, eine bei der anderen dicht ausgefüllt. Die Zellen sind kuglig oder mehr eckig mit einem oder mehreren Kernen versehen. In anderen Alveolen sind zahlreiche kleinere lymphoide Elemente und schwarzes Pigment haltende Zellen den eben beschriebenen Alveolarepithelien beigemischt. — In vielen Knoten findet sich nur eine rein intraalveoläre Zellenanhäufung der eben beschriebenen Art vor und zwar sind dies die kleineren isolirten Knoten, an denen noch keine Confluirung der einzelnen Heerde stattgefunden hat. — Macht man hingegen Schnitte an Stellen, wo Gruppen grauer Knoten vereint liegen, so findet man ausser der stets vorhandenen intraalveolären Zellenanhäufung, die Alveolarwände selbst angeschwollen und mit Rundzellen mehr oder weniger reichlich infiltrirt. Tuberkel sind nirgends vorhanden, indem die Stellen, wo die Miliartuberkel im Lungengewebe ihren Sitz haben, nemlich das interstitielle, besonders das perivascularäre Bindegewebe der kleineren Gefässe in zahlreichen Schnitten sich frei von Tuberkeln erwiesen. — In manchen Alveolen, namentlich von Knoten, welche ein ganz gelbes Aussehen hatten, sind die ausfüllenden Zellen fettig, körnig getrübt, verkleinert, geschrumpft, von unregelmässiger Beschaffenheit, und schliesslich finden sich Alveolen, in denen sehr reichlich freie Körnchen auftreten, vor. — Wenn auch die Tendenz zum Zerfall, zur „Verkäsung“ nicht sehr vielfach ausgeprägt ist und nur in einzelnen Alveolen ein überwiegend zerfallener körniger Inhalt vorhanden, so liefert doch gerade dies letztere Material den Conjecturen auf Micrococcen genügenden Spielraum. — Es verhält sich aber mit den Körnchen, die in der Lunge angetroffen wurden, folgendermaassen: in einzelnen Alveolen der betreffenden Knoten ist die gefundene granulirte Masse blass und zeigt durch ihr verworrenes, nicht „chagrinartiges“ Aussehen, demjenigen, der sichere Micrococcenpräparate von anderen Zuständen stets zum Vergleich bei der Hand hat, bereits ohne Reagentien, dass es sich nicht um Pilzbildungen handelt. In anderen Präparaten findet sich hingegen innerhalb der Alveolen ein mehr gleichmässiges dunkelkörniges, fast undurchsichtiges Material, das ohne Anwendung von Reagentien eher den Verdacht auf Organismen zulassen könnte. — Bringt man nun ein solches schwach angesäuertes Glycerinpräparat, welches derartige Körnchenmassen enthielt, unter dem Mikroskop vermittelst Fliesspapier mit einem Strom von Eisessig fortdauernd in Berührung, so sieht man sowohl die blassen als die dunkeln Körnchen in einigen Präparaten momentan, in anderen erst nach längerer Dauer völlig ablassen oder ganz verschwinden. Andere Schnitte, bei denen nach dieser Behandlung schliesslich noch dunklere Körnchen restirten, wurden zunächst mit gleichen Theilen Alkohol und Aether gekocht, dann in Eisessig gelegt, und so blieb keine Spur von Körnchen zurück. Ich habe Präparate gesehen, wo diese Körnchen sich anfangs gegen concentrirte Essigsäure sehr resistent verhielten und hätte man das Präparat nicht unverdrossen immer und immer wieder mit Eisessig gespült, und so in allen Fällen eine totale Abblassung oder Lösung der Körnchenmassen schliesslich erreicht, so wäre der körnige Alveolarinhalt in diesem wie in anderen Fällen leicht als aus Micrococcen bestehend mit untergelaufen. Auch die Genese dieser sich als Fett- und Albuminatkörnchen herausstellenden granulirten Masse, durch Zerfall von epithelialen und lymphoiden Zellen entstanden, spricht deutlich gegen die Micro-

coccenauffassung derselben. -- Die Hauptsache der mikroskopischen Untersuchung war also: an den isolirten Knötchen ausschliesslich intraalveoläre Zellanhäufung, an den confluirten daneben auch Infiltration der Alveolarwände mit Rundzellen; im Ganzen aber eine geringe Tendenz zum körnigen käsigen Zerfall der Zellen; nirgends Tuberkel und in keinem einzigen Präparat das Bild eines Bakterien- oder Micrococcenhaufens.

Mikroskopische Untersuchung der Leber. An Stellen wo auf dem Durchschnitt die acinöse Structur der Leber noch sichtbar ist, erkennt man eine kleinzellige Wucherung vorwiegend in der Umgebung der kleinen interaciösen Portalgefässe. An anderen Präparaten findet man die Acini selbst mehr oder weniger weit nach dem Centrum hin von lymphatischen Elementen dicht durchsetzt; man findet hier atrophische Leberzellennetze zwischen den Rundzellenanhäufungen vor und schliesslich ist an vielen Stellen die Rundzellenwucherung so diffus geworden, dass man nur noch mit Mühe an manchen Schnitten einzelne Leberzellen zu sehen bekommt. Schnitte hingegen durch die makroskopisch glänzend weissen sehnigen Züge der Leber zeigen in exquisiter Weise breite Streifen faserigen Bindegewebes, in welchem runde oder spindelförmige zellige Elemente anzutreffen sind, während zwischen diesen Streifen nur noch Reste der Acini in Form von ganz atrophischen Leberzellennetzen oder nur vereinzelte Leberzellen zur Erscheinung gelangen. Miliare Tuberkel in ihrer gerade in der Leber charakteristischen Erscheinungsweise von circumscribten Zellanhäufungen fehlen durchweg. Sämmtliche Präparate aus der Leber mit concentrirter Essigsäure behandelt und gekocht zeigen weder in den noch relativ intacten Leberpartien noch in den nach dem Kochen besonders in die Augen springenden Stellen der Rundzellenanhäufungen irgendwo Micrococccolonien. Auch wo der Prozess in der Umgebung der Pfortaderzweige noch ganz frisch ist, an Stellen, wo erst wenige, höchstens 6—8 Rundzellen liegen, sieht man nirgends Micrococcen, so dass an einen etwaigen Untergang, an eine etwaige Ueberwucherung derselben durch massenhafte frische Zellen hier durchaus nicht gedacht werden kann.

Die übrigen Organe unverändert.

II. Versuch.

Ein grosses Meerschweinchen bekommt am 8. Januar 1873. 2 Pravaz'sche Spritzen voll derselben Pasteur'schen Lösung, in der durch Zusatz einiger Tropfen faulen Blutes dieselben Bakterienformen gezüchtet waren, wie im vorigen Fall, injicirt. Nach der Injection entstand im Laufe der ersten 8 Tage sowohl an der Injectionsstelle rechts neben der Wirbelsäule, als in der Linea alba eine etwa 5 Sgr. grosse Infiltration der Cutis, die jedoch bis zum 21. Januar vollkommen wieder verschwand. Erst ganz allmählich entwickelte sich in der Nähe der Injectionsstelle von Neuem eine Anschwellung, aus der bis zum 25. Februar ein über haselnussgrosser Abscess hervorging. Ein zweiter erbsengrosser bildete sich neben dem ersten und beide blieben, ohne sich wesentlich zu vergrössern bis zum 27. März bestehen, an welchem Tage das Thier starb.

Section. Die eben genannten Abscesse an der Injectionsstelle sind

mit dickem käsigem Eiter gefüllt, der mikroskopisch grosse Körnchenzellen, Eiterkörperchen, freie aus Zerfall der letzteren hervorgegangene Körnchen enthielt, während von den injicirten Pilzformen nichts mehr zu finden war.

Beide Lungen sind durchsetzt wie im vorigen Falle, von zahlreichen grau-weißen stecknadelknopf- bis linsengrossen Knötchen, welche discret oder gruppenweise bei einanderstehen und oft mit schwarzem mehr oder weniger central gelegenen Pigment versehen sind. Die mikroskopische Untersuchung der kleinsten Knoten ergab ausschliesslich eine Ausfüllung der Alveolen mit reichlichen grossen, oft mehrkernigen epithelialen Elementen, und kleineren kernhaltigen Rundzellen. Schnitte durch grössere Knoten zeigen neben der intraalveolären Zellanhäufung auch die Alveolarwände selbst verbreitert und mit Rundzellen infiltrirt, desgleichen auch die Wände der feinsten zu den lobulären Herden gehörigen Bronchien von Rundzellen durchsetzt. Das erwähnte schwarze Pigment liegt theils intracellulär in grossen runden, den epithelialen Elementen ähnlichen Zellen, theils frei in Schollen im Lumen der Alveolen oder im Alveolarparenchym. Tuberkel nirgends vorhanden. Auch hier findet man in einzelnen Schnitten innerhalb der Alveolen neben stark körnig getrübbten und geschrumpften Zellen freie dunkle Körnchenmassen, die beim Zusatz von Eisessig, besonders nach leichtem Erwärmen völlig abblassen, während dazwischen jetzt grössere Fetttropfchen sichtbar wurden.

Leber fühlt sich derb an, ist etwas verkleinert und zeigt mehrfache hügelartige Erhebungen über die Oberfläche. Mikroskopische Schnitte durch das Leberparenchym zeigen an einzelnen Präparaten eine reichliche Anhäufung junger Zellen in dem periacinösen Bindegewebe, zum Theil sind lymphatische Elemente bereits zwischen die peripherischen Leberzellenschläuche der Acini hineingedrungen. Die Leberzellen selbst sind an der Peripherie der Acini vielfach verfettet, im Centrum mit körnigem Gallenfarbstoff angefüllt. An anderen Präparaten sind die Rundzellen spärlicher vertreten und bereits zwischen einer bindegewebigen Grundlage zu finden und schliesslich finden sich Stellen vor, wo weder Leberzellen noch Rundzellen sichtbar sind, sondern nur breite Züge faserigen Bindegewebes. Die Lebergefässe sind, soweit dieselben untersucht worden, ebenso wie das Lebergewebe selbst, in gekochten Essigsäurepräparaten frei von Micrococcen gefunden worden. Milz etwas vergrössert. Nieren und Herz normal.

III. Versuch.

Am 8. Januar 1873 wird mit Hilfe der Bunsen'schen Luftpumpe faules Blut durch Thonzellen filtrirt und dieses Blutfiltrat zu gleichen Theilen mit einer Pasteur'schen Lösung versetzt, in welcher, nach vorhergehender Neutralisirung der letzteren mit etwas kohlen-saurem Natron, durch Zusatz einiger Tropfen sehr reichlich Bakterien und Micrococcen haltenden faulen Blutes dieselben, wie die im faulen Blut vorhandenen Pilzformen, in reichlichster Menge gezüchtet waren. Von dieser zu gleichen Theilen angefertigten Mischung von Blutfiltrat und Pasteur'scher Lösung bekommt ein weibliches Meerschweinchen am 8. Januar 2 Pravaz'sche Spritzen voll injicirt. Temperatur vor der Injection 38,9° C. Aus den über den Verlauf gemachten Beobachtungen gehört Folgendes hierher: Am 13. Januar wird an der Injectionstelle rechts neben der Wirbelsäule ein haselnussgrosser Abscess gefunden, Meerschweinchen

ist dabei völlig munter, Temperatur 38,5° C. — 21. Januar: Abscess ist spontan perforirt, Temperatur 39,1° C.; Meerschweinchen frisst, ist völlig munter. — Nachdem der erste Abscess bis auf eine kleine Fistelöffnung geheilt war, entwickelte sich ganz chronisch neben dem Fistelgang bis zum 25. Februar ein zweiter Abscess, etwas kleiner als der erste, etwa bohnergross und schliesslich mehr nach dem Rippenrand hin, eben so chronisch bis zum 15. März noch ein dritter haselnussgrosser Abscess. Man kann hier also sehr schön die locale Infection des Eiters constatiren, anfangs 1, später 2, schliesslich 3 Abscesse, aus einer continuirlich zu verfolgenden Infiltration der Cutis sich entwickelnd. Das Meerschweinchen ist trotz dieser 3 Abscesse im März noch ganz munter, zeigt z. B. 15. März Temperatur von 38,8° C. Im Laufe der folgenden Wochen werden 2 von diesen Abscessen immer kleiner und schliesslich ganz resorbirt, so dass, als das Meerschweinchen am 2. Juni starb, nur noch ein haselnussgrosser Abscess rechts neben der Lendenwirbelsäule in der Nähe der Injectionsstelle zu finden war.

Section 2. Juni 1873. Der ebengenannte Abscess ist mit dickem käsigem Eiter gefüllt, in dem vereinzelte Stäbchen vorkommen. Abscesswand aus ziemlich stark vascularisirtem Gewebe bestehend, frei von miliaren Knötchen; desgleichen finden sich auch in dem Narbengewebe, das sich an Stelle der früheren Abscesse vorfand, nirgends Tuberkel.

Lungen. Beide Lungen durchsetzt von zahlreichen bronchopneumonischen Heerden von gelbem oder schiefbrigem Aussehen; in der rechten Lungenspitze zwei bohnergrosse mit käsiger Masse gefüllte Cavernen. Mikroskopische Untersuchung der pneumonischen Knoten ergab vollkommen das schon vorher beschriebene Bild der intraalveolären Zellanhäufung an den kleinsten, der gleichzeitigen rundzelligen Infiltration der Alveolar- und Bronchialwand an den grösseren Knoten.

Leber enthält 3 keilförmige, mit der Basis nach der Peripherie, mit der Spitze in das Leberparenchym eingreifende Heerde von gelbgrauer Beschaffenheit, die nach der mikroskopischen Untersuchung sich als Heerde herausstellten, in denen die zum Theil noch erhaltenen Leberzellen vergrössert, mit körnigen Material stark gefüllt waren, während in anderen Schnitten aus diesen Heerden ein frei liegendes, bei Zusatz von Essigsäure oder Creosot lösliches Material anzutreffen war. Milz etwas vergrössert, weich. Herz, Nieren ohne Befund. Lymphdrüsen nirgends geschwollen oder mit käsigen Einsprengungen versehen.

IV. Versuch.

Ein Meerschweinchen, das früher von dem, auf 200° R. im zugeschmolzenen Glasrohr erhitzten Eiter einer nach Ellenbogengelenkresection entstandenen Peritonitis $\frac{3}{4}$ Prav. Spritzen voll injicirt bekommen hatte, ohne dass locale oder allgemeine Erscheinungen nachfolgten, wurde 10 Wochen nach dieser Einspritzung von Neuem zur Injection verwandt, und zwar mit Eiter von einem Patienten, welcher nach Resection des Metacarpus des rechten Daumens eine jauchige Phlegmone des Vorderarms bekommen hatte, der später unter Icterus, Schüttelfrösten, Diarrhöen zu Grunde gegangen war und bei dem die Section metastatische Leber- und Milzabscesse nachgewiesen hatte. Der zur Injection verwandte Eiter zeigte reichliche Kugelbakterien in Doppelform, schöne lange Ketten, deren Einzelglieder meist kleiner

waren, als die der Diplococcen, ferner mehr in die Länge gezogene Formen, dem Bacterium termo ähnlich. Von diesem Eiter, der wegen anderer nicht hierher gehöriger Vergleichsversuche zu $\frac{1}{3}$ mit gekochtem Wasser verdünnt war, bekommt obiges Meerschweinchen $\frac{3}{4}$ Pravaz. Spritzen am 4. October 1873 subcutan rechts neben der Rückenwirbelsäule injicirt. — Temperatur vor der Injection 39,2° C. In den folgenden Tagen steigt die Temperatur auf 40,0°—40,4° C. bis zum 11. October, wo dieselbe wieder bis auf 39,4° C. gesunken ist. An der Injectionsstelle ebenso nach der Linea alba hin war am Tage nach der Injection eine starke Infiltration der Cutis entstanden, aus der sich an der Injectionsstelle selbst bis zum 7. Oct. ein mit Gas gefüllter Abscess entwickelte, der am 11. Oct. spontan perforirte. Das Meerschweinchen, das sich nach der Perforation dieses Abscesses anfangs ganz monter befand, magerte im Laufe der nächsten Wochen stark ab, während die anfangs ausgebreitete Infiltration, welche in der Linea alba bald nach der Injection entstanden war, sich ganz allmählich bis Mitte Januar 1874 nach der rechten Brustdrüse hinzog und hier zu einem pflaumengrossen Abscess führte. Im Februar 1874 stellte sich sehr deutlich nachweisbarer Ascites ein; das Abdomen scholl sehr stark an und bei der Palpation liess sich eine sehr deutliche Fluctuation constataren. Am 2. März 1874 ging das Thier zu Grunde.

Section: Rechte Mamma in einen über pflaumengrossen Abscess mit dickflüssigem Eiter verwandelt. Der Eiter enthält stark granulirte Eiterkörperchen, keine Ketten mehr wie in der Injectionsflüssigkeit und vereinzelt Stäbchen.

Beide Lungen sind durchsetzt von zahlreichen Knötchen, die stecknadelknopfbis linsengross sind, ein grauweisses oder schiefriges Aussehen haben, theils isolirt stehen, theils zu 6—8 bei einander oder schliesslich durch totale Confluirung an einzelnen Stellen zu centimeterlangen grauweissen totalen Infiltrationen geführt haben. In beiden oberen Lungenlappen eine bohnen-grosse Caverne, deren Inhalt aus käsigem Eiter bestand, welcher bei der mikroskopischen Untersuchung granulirte Eiterkörperchen und isolirte einzeln stehende Körnchen zeigte, von derselben Grösse und Lichtbrechung, wie die in den Eiterkörperchen liegenden, die also aus den zerfallenen Eiterkörperchen entstanden sind. Eine Kette oder ein Stäbchen fehlt in diesem Eiter vollkommen.

Schnitte durch die isolirten grauweissen Knoten zeigen das schon oft erwähnte Bild der intraalveolären Zellanhäufung aus grossen epithelialen Elementen bestehend, während an den confluirten Heerden gleichzeitig die Alveolarwände verbreitert und mit Rundzellen infiltrirt waren. Tuberkel sind weder in der Lunge noch auf der Pleura nachweisbar. Desgleichen zeigen auch die schon oft erwähnten Reactionen mit Essigsäure, Alkohol und Aether keine restirenden Pilzcolonien.

In der Bauchhöhle eine reichliche Quantität blutig seröser Flüssigkeit. Dieselbe enthält mikroskopisch ausser rothen und farblosen Blutkörperchen sehr vereinzelt blasse runde Körnchen, 2—3 in jedem Präparat, keine Ketten, wenige Stäbchen. Peritoneum glatt, nirgends mit Tuberkeln besetzt.

Leber erscheint durch 3—4 tiefe Einschnürungen gelappt; ausserdem ist ihre Oberfläche durch vielfache knotige erbsengrosse Hervorragungen, die mit eingezogenen Stellen abwechseln, höckerig; dabei fühlt sich die Leber sehr derb an, schneidet sich schwer und zeigt auf der Schnittfläche, wo die acinöse Structur noch sichtbar,

die Acini umgeben von einem grau durchscheinenden Gewebe, während an anderen Stellen nur breite, weisse, sehnige Züge sichtbar sind. Die mikroskopische Untersuchung ergab in den verschiedenen Präparaten theils eine intensive Entwicklung junger Zellen im interacinösen Bindegewebe und in der Adventitia der kleinen interlobulären Portalgefässe, an vielen Stellen jedoch traten dichte faserige Züge von Bindegewebe, mit spärlichen runden oder ovalen Kernen durchsetzt, auf. Die Leberzellenschläuche finden sich vielfach nur als kleine eingesprengte Inseln zwischen dem dieselben umgebendem jugendlichem oder fibrösem Bindegewebe vor; die einzelnen Leberzellen selbst sind meist atrophisch, dünn, spindelförmig und nur selten als polygonale, mit Gallenfarbstoff gefüllte Elemente zu finden. Es handelt sich also in der Leber um eine exquisite interstitielle Hepatitis. Präparate mit concentrirter Essigsäure behandelt zeigen auch hier nirgends Micrococcenhaufen.

Milz stark vergrössert, indurirt.

V. Versuch.

Das zu diesem Versuch verwandte Meerschweinchen hatte am 7. Februar 1873 2 Pravaz'sche Spritzen einer zu gleichen Theilen gemischten Lösung von Blutfiltrat und Pasteur'scher Flüssigkeit subcutan injicirt bekommen, in welcher letzteren durch Zusatz einiger Tropfen faulen Blutes in grösster Menge lebhaft bewegliche Stäbchen und Micrococcen zur Entwicklung gelangt waren. Die injicirte bakterienreiche Lösung wurde total resorbirt und da bis zum 19. März keine weiteren Erscheinungen eingetreten waren, auch das Thier nicht fieberte, wurden an diesem Tage von Neuem 2 Prav. Spritzen einer gekochten Lösung von 1 pCt. weinsaurem Ammoniak und phosphorsaurem Kali injicirt, in der durch Zusatz von einigen Tropfen Eiter eines an sogenannter Pyämie gestorbenen Individuums eine sehr reichliche Pilzvegetation innerhalb 8 Tagen bei einer Temperatur von 30°C. erhalten war. Die Pilzformen, die sich vorfanden, sind Stäbchen von verschiedener Länge, theils local hin und her schaukelnd, zum kleineren Theil lebhaft durch das mikroskopische Präparat hindurch schiessend; vereinzelte Kugelbakterien und Ketten, und schliesslich ein sehr schöner Rasen von Mesobakterien.

Nach der Injection bekam das Meerschweinchen eine bis zum 23. März sich zum Abscess formirende subcutane Infiltration.

Tod am 6. April 1873. Section: An der Injectionsstelle ein über haselnussgrosser mit käsigem Eiter gefüllter Abscess, der eine mässige Anzahl von Mesobakterien zeigte.

Beide Lungen übersät mit den schon oft beschriebenen grauen isolirt oder mehr gedrängt bei einander stehenden pneumonischen Knoten.

Leber: makroskopisch ohne wesentliche Veränderung, zeigt bei der mikroskopischen Untersuchung vielfach reichlichste kleinzellige Wucherung in der Umgebung der Pfortaderäste. Lebergefässe frei von Micrococcen. Die übrigen Organe unverändert.

VI. Versuch.

Dieses Meerschweinchen hatte am 11. Januar 1873 2 Prav. Spritzen voll von einer gekochten und in versiegelter und mit Alkohol gereinigter Flasche angestellten

Pasteur'schen Lösung injicirt bekommen, in welcher wie in den vorbergehenden Versuchen durch Zusatz einiger Tropfen faulen Blutes innerhalb 8 Tagen sich ausserordentlich reichliche Stäbchen und Micrococcen entwickelt hatten. Die Lösung wurde vor der Injection zu gleichen Theilen mit eben gewonnenem Blutfiltrat faulen Blutes versetzt und von dieser Mischung 2 Spritzen voll injicirt. Temperatur vor der Injection 39,8° C. Aus den über den Verlauf gemachten Aufzeichnungen gehört Folgendes hierher.

Am 14. Januar zeigt sich an der Injectionsstelle eine bohnen-grosse Infiltration der Cutis; Linea alba frei, Temp. 39,5° C.

Am 21. Januar haselnuß-grosser Abscess an der Injectionsstelle, Temp. 39,3° C.

Am 28. Januar Abscess resorbirt.

Im Laufe des nächsten Monates bildet sich wiederum in der Nähe der Injectionsstelle eine mässige Infiltration der Cutis, aus welcher sich bis zum 25. Februar (Temp. 38,5) ein etwa bohnen-grosser Abscess entwickelt hatte, der wiederum resorbirt wurde, so dass am 19. März, als das Thier zu einem neuen Versuch gebraucht wurde, an der Injectionsstelle Nichts mehr zu finden war.

An diesem Tage (19. März) bekam das Meerschweinchen 1½ Prav. Spritzen voll von der in dem Versuch 5 angewandten Pilzcultur. Temp. vor der Injection 39,4° C.

Am 20. März Temp. 39,3° C., mässige Schwellung an der Injectionsstelle.

Am 21. März Temp. 38,9° C.

Am 22. März Temp. 38,9° C.

Am 23. März Temp. 39,4° C. An der Injectionsstelle hat sich ein haselnuß-grosser Abscess gebildet, der bis zum 4. April allmählich resorbirt wird.

Section 10. April. An der Injectionsstelle ist die Cutis, wo der Abscess sass, verdickt, etwas schiefrig gefärbt, Bakterien daselbst nicht mehr zu finden.

Lungen zeigen ganz dieselben pneumonischen Knoten, wie im vorigen Fall, geben auch dasselbe mikroskopische Bild, nur dass in diesem Falle häufiger die Alveolen mit Körnchen, die in concentrirter Essigsäure stark abblassen und deren Genese man aus zerfallenen weissen Blutkörperchen und epithelialen Elementen verfolgen kann, gefüllt erscheinen.

Leber gross, zeigt mehrfache keilförmige, zum Theil icterisch gefärbte Heerde, meist von fester Consistenz, nur einer im Centrum erweicht. Die mikroskopische Untersuchung dieser Heerde ergab den vorher (Versuch III) bereits beschriebenen Befund einer circumscribten parenchymatösen Hepatitis. Ausserdem zeigt jedoch die Leber sehr deutlich das Bild einer interstitiellen diffusen Entzündung, in dem auf den verschiedenen Schnitten eine bald stärkere, bald schwächere Proliferation des Bindegewebes um Gallengänge und Vena portarum erscheint.

Milz etwas vergrössert, fühlt sich derb an.

VII. Versuch.

Männliches Meerschweinchen hatte am 11. Januar 1873 2 Prav. Spritzen von Pasteur'scher Lösung injicirt bekommen, in der, wie in den vorigen Fällen, durch Zusatz von faulem Blut eine reichliche Pilzcultur von *Bacterium termo*,

einzelnen Bacillusformen und Micrococcen zur Entwicklung gelangt war. An der Injectionstelle war im Laufe der ersten Woche eine haselnussgrosse Infiltration der Cutis entstanden, die ganz allmählich zu einem unter derselben beweglichem Abscess sich umwandelte. Der Abscess wurde resorbirt und als am 29. März das Thier zu einer neuen Injection verwandt wurde, war von dem alten Abscess nichts mehr zu fühlen. An diesem Tage bekommt das Thier $1\frac{1}{2}$ Prav. Spritzen Eiter injicirt von einem Individuum, das nach einer Verletzung an der Stirn unter Schüttelfrösten, Icterus zu Grunde gegangen war. Die Untersuchung des Eiters hatte ausser Eiterkörperchen kleine sehr feine Stäbchen, oft zu zweien verbunden, spärliche Micrococcen und vereinzelt Kettenformen ergeben. Von diesem Eiter bekam also das früher zur Injection mit Pasteur'scher Lösung verwandte Thier am 29. März $1\frac{1}{2}$ Prav. Spritzen injicirt. Ohne auf die meist um einen Grad C. erhöhte Temperatur hier näher einzugehen, bemerke ich nur in Bezug auf die an der Injectionstelle sich entwickelnden Veränderungen, dass sich bis zum 1. April ein wallnussgrosser Abscess gebildet hatte, der am 2. April perforirte, dickflüssigen Eiter entleerte und reichlich die injicirten Pilzformen zeigte. Der Eiter wurde allmählich käsig und aus einer Fistelöffnung konnte bis zum 18. April wo das Thier starb, stets reichlich käsiger noch bakterienhaltiger Eiter gewonnen werden.

Section: Beide Lungen übersät mit pneumonischen Knoten. Mikroskopischer Befund: intraalveoläre Zellanhäufungen mit theilweiser Bethheiligung der Alveolen- und Bronchial-Wände.

Leber stark verkleinert, fühlt sich sehr derb an, zeigt bereits makroskopisch das Bild exquisiter Cirrhose, indem an der Oberfläche zahlreiche Höcker mit tiefen Einsenkungen abwechseln.

Mikroskopische Untersuchung ergibt interstitielle Hepatitis vorwiegend im fibrösen Stadium; zwischen den Acinis verlaufen breite Züge faserigen Bindegewebes, die oft einzelne Leberzellengruppen so abschnüren, dass ein ordentlich alveolärer Bau entsteht. Nur an einzelnen Schnitten sieht man noch Rundzellenanhäufungen in der Umgebung der portalen Gefässe. Eine Andeutung von Pilzcolonien in Präparaten, die mit concentrirter Essigsäure gekocht sind, nirgends zu finden.

Milz indurirt und vergrößert. Bauchhöhle enthält eine ziemlich reichliche Quantität seröser Flüssigkeit. Peritoneum frei von Tuberkeln.

Fasse ich die Resultate dieser Versuche zusammen, so ergibt sich, dass zunächst in unseren Fällen nach der Injection der pilzhaltigen Flüssigkeiten an der Injectionstelle ganz chronisch sich entwickelnde Abscesse entstanden waren, die bisweilen während der Beobachtungszeit resorbirt wurden, während andere ebenso chronische sich im Bereiche der Operationsstelle von Neuem bildeten. Die Inhaltsmasse der Abscesse bestand aus dem bekannten käsigen Eiter, welcher bei der mikroskopischen Untersuchung geschrumpfte Eiterkörperchen, freie aus Zerfall der letzteren hervor-

gegangene Körnchen, schliesslich in einzelnen Fällen die injicirten Pilzformen zeigte, aber letztere in unvergleichlich geringerer Anzahl, als dieselben in der Injectionsflüssigkeit vorhanden gewesen waren. Hand in Hand mit diesen käsigen Eiterungen gingen die Veränderungen innerer Organe, deshalb Hand in Hand und von denselben abhängig, weil bei einer bei weitem grösseren Anzahl von Thieren, denen dieselben pilzhaltigen Flüssigkeiten injicirt waren und bei denen keine käsige Eiterungen sich entwickelt hatten, auch die beschriebenen Veränderungen der inneren Organe ausgeblieben waren.

Was die pathologischen Zustände der inneren Organe anbetrifft, so sind vorwiegend 2 Organe, die Lunge und die Leber bei den geimpften Thieren verändert worden und zwar unter 7 Fällen 6 Mal gleichzeitig beide Organe, während einmal die Lunge allein Veränderungen darbot. Wegen der Constanz der Veränderungen sind diese beiden Organe allein vorwiegend in der nachfolgenden Untersuchung berücksichtigt worden.

Was zunächst die Lungenveränderungen anbetrifft, so findet man, wie die Sectionsprotocolle ergaben, die Lungen meist übersät mit stecknadelknopf- bis erbsengrossen weissgrauen oder gelben Knoten, die sehr oft isolirt, ringsum noch von lufthaltigem Parenchym umgeben, öfter jedoch zu Gruppen confluirte auftraten. Cavernen waren sehr selten in den Lungen anzutreffen.

Zufolge der mikroskopischen Untersuchung stellten sich diese Knoten in allen Fällen als lobuläre, oder insofern bisweilen im Anfang nur einzelne Alveolen innerhalb eines Lobulus infiltrirt waren, als vesiculäre Hepatisationen heraus. Bekanntlich waren es diese lobulären Pneumonien, diese circumscripten Entzündungsheerde, welche, namentlich im käsigen Stadium, so oft zur Verwechslung mit Tuberkeln Anlass gegeben und noch geben, trotzdem Virchow zuerst und wiederholt eindringlich vor dieser von Laennec herrührenden Confusion und ihren Consequenzen gewarnt hat. Bei der neuerdings hervortretenden rückfälligen Tendenz, ganz besonders in den Lungen, entzündliche Prozesse mit Tuberkulose zusammenzuwerfen, ist es vor allen Dingen nöthig, mikroskopisch noch einmal den Nachweis zu liefern, dass, trotz der Bereicherung, welche die histologische Erscheinungsform des Tuberkels neuerdings

erfahren und auf die ich gleich mit einigen Worten eingehen werde, dennoch die Kriterien des Tuberkels den bei meinen Impftieren erhaltenen Knoten völlig abgingen.

Die mikroskopischen Veränderungen, die sich an den Lungenknoten ergaben, waren nach den eben ausführlich mitgetheilten Befunden nemlich folgende:

An den frischen isolirten Knoten, die noch von lufthälligem Gewebe umgeben waren, fanden sich allein intraalveoläre Zellanhäufungen vor und zwar sehr reichliche grosse kernhaltige Zellen von epithelialein Charakter (ohne Riesenzellen, s. Buhl, l. c. S. 109), und kleinere farblosen Blutkörperchen ähnliche Rundzellen; schliesslich den ersteren gleiche Zellen mit schwarzem Pigment im Innern. An diesen frischen Knoten hielt sich also der Vorgang innerhalb der Grenzen der Exsudation in's Alveolarlumen, völlig im Bilde der exsudativen Pneumonie. Etwas anders stellen sich die Verhältnisse an den dicht bei einander stehenden Knoten, wo ausser den intraalveolären Zellanhäufungen die Alveolarwand selbst durch eine mehr oder weniger reichliche, in letzterem Falle diffuse Infiltration mit kleinen Rundzellen an dem entzündlichen Prozesse mit betheilig war.

Bei der neuerdings von verschiedenen Seiten hervortretenden Neigung Rundzelleninfiltrationen, die diffus sind, wenn sie Neigung zum käsigen Zerfall zeigen, sofort unter den Begriff der Tuberkulose zu subsumiren, muss man bemerken, dass dieser letztere ebengenannte Vorgang, die Betheiligung der Alveolarwand, wegen des oben in den isolirten Knoten beschriebenen Freibleibens des Alveolargewebes, nur, meiner Meinung nach, als ein einfaches Uebergreifen der superficiellen Entzündung auf das Lungengewebe selbst zu betrachten ist, als ein Prozess, der aber auch bei der entgegengesetzten Annahme einer primär oder gleichzeitig im Parenchym der Alveolen bei diesen Knoten verlaufenden Entzündung (etwa im Sinne der Buhl'schen Desquamativpneumonie) jedenfalls als kein mit Miliartuberkelbildung einhergehender aufzufassen ist. Denn es finden sich eben nirgends bei der mikroskopischen Untersuchung im interstitiellen und besonders adventitiellen Bindegewebe der kleineren arteriellen Gefässe, wo die miliaren Tuberkel, wie an anderen Körperstellen, so auch bei ihrem Vorkommen im Lungengewebe vorwiegend gern ihren Sitz haben, Bildungen in einer von den jetzt

bekannten Erscheinungsformen von Tuberkeln vor, und zwar weder in Gestalt des „tuberkelähnlichen Lymphadenom“ von E. Wagner, jener pathologischer, aber normalen Lymphfölkeln ähnlicher und von Schüppel („Untersuchungen über Lymphdrüsen-Tuberkulose, 1871“) und von Hering („Studien über die Tuberkulose, 1873“) schlechtweg als wahre, histologisch nur modificirte Tuberkel aufgefasster Gebilde, die in den Maschen eines meist aus sternförmigen, kernhaltigen Zellen mit verschiedenen breiten Fortsätzen der letzteren, oder aus kernlosen feinfaserigen Balken gebildeten Reticulum verschiedenartig gestaltete Zellen, darunter Riesenzellen, enthalten: noch in Gestalt der alten bekannten Tuberkelform, jener circumscribten Knötchen, die mikroskopisch sich als einzellige Anhäufungen von dicht bei einander liegenden überwiegend kleinen Rundzellen auflösen.

Ich erlaube mir hier gleich noch einige Bemerkungen einzuschleichen, sowohl über die Tuberkel selbst, als auch namentlich über das Verhältniss derselben zur Entzündung, um so zu zeigen, dass die bei meinen Impftieren erhaltenen Veränderungen als entzündliche zu betrachten sind.

Was zunächst die verschiedenen Zellen anbetrifft, die im Tuberkel vorkommen und in das oben beschriebene Reticulum eingebettet sind, so bemerke ich, dass ich in zweifellosen Fällen disseminirter Tuberkulose beim Menschen ausser zahlreich vertretenen kleinen, schwach granulirten Rundzellen mit glänzendem Kern, um das 2—4fache und darüber grössere, unregelmässig gestaltete, neuerdings als epitheloid bezeichnete Zellen mit bald größerem, bald feiner granulirtem reichlichem Protoplasma und einem oder auch mehreren Kernen isolirt habe; ferner habe ich auch die bekannten und in ihrer Genese und Bedeutung gerade jetzt so vielfach discutirten, von Virchow bereits vor 20 Jahren im Tuberkel beschriebenen Riesenzellen mit vielfachen Kernen oft genug selbstverständlich angetroffen. In Bezug auf letztere muss ich mich jedoch völlig der Opposition derer anschliessen, die im Gegensatz zu Schüppel, Friedländer u. A. die Riesenzellen keineswegs als einen constanten oder wesentlichen Bestandtheil der Tuberkel hinstellen. Dieselben sind so wenig ein Kriterium für den Tuberkel, wie dies Virchow erst neuerdings wiederum auf der Naturforscherversammlung zu Wiesbaden aussprach, dass ich oft genug Gelegen-

heit hatte, bei disseminirter Tuberkulose des Menschen in den Tuberkeln des einen Organs Riesenzellen mit Leichtigkeit zu finden, während dieselben in den Tuberkeln eines anderen Organs desselben Individuums vollkommen fehlten.

Ueber der neueren Neigung nun dem kleinen Tuberkel sehr grosse Zellen beizulegen, die ihren Ausdruck nicht blos in der angeblichen Constanz der Riesenzellen fand, sondern auch darin, dass die protoplasmareichen, um das Doppelte bis Dreifache die farblosen Blutkörperchen an Grösse überragenden, oben erwähnten epitheloiden Zellen für die anatomische Diagnose des Tuberkels vorwiegend mit in Anspruch genommen werden — und die letzteren Elemente sieht man ja allerdings sehr häufig in grosser Zahl in den mittleren Partien des Reticulum der Miliartuberkel besonders scrophulöser Individuen zahlreich vertreten —: über dieser neueren Neigung scheint das alte bekannte und in die Anschauung der Aerzte übergegangene Bild des Tuberkels als einer Neubildung, die aus kleinen, dicht bei einander liegenden lymphkörperchenartigen Rundzellen zusammengesetzt ist, allmählich zu sehr in den Hintergrund gedrängt, während man sich doch überzeugen kann, wie ich dies erst jüngst wieder gethan habe, dass z. B. an der Pleura, dem Omentum hinreichend oft Tuberkel vorkommen, in denen das Reticulum fehlt, in denen ausser den inconstanten Riesenzellen auch die epitheloiden Elemente vermisst wurden, so dass der Knoten durchweg aus kleinen Rundzellen zusammengesetzt war, häufig mit bereits centralem fettigkörnigem Detritus, und die alte Definition des Tuberkels als einer kleinzelligen Neubildung nach wie vor zu Recht bestand. Auch darf ich schliesslich noch bemerken, in Bezug auf die Angabe von Hering, dass, Falls in vorher durch chronisch entzündliche Prozesse veränderten serösen Häuten, Tuberkel auftreten, diese stets zu der Form des reticulirten Tuberkels gehören, dass ich z. B. jüngst erst Gelegenheit hatte, in einer stark verdickten pleuritischen Schwarte frische reinzellige Tuberkel, fast ausschliesslich aus kleineren Rundzellen bestehend, zu sehen.

Obschon nun so dankbar anerkannt werden muss, dass im Laufe der letzten Jahre die histologische Erscheinungsweise der Tuberkel, besonders durch die lymphadenoiden Form desselben bereichert worden, und so die Angabe von Virchow, dass die Lymphdrüse den physiologischen Typus der Tuberkelgeschwulst darstelle,

weiter bestätigt: so muss man um so mehr gegenüber der gerade neuerdings wieder hervortretenden Tendenz, in dem Tuberkel nur eine Entzündungsform zu sehen und entzündliche Prozesse mit tuberculösen in ihrer ätiologischen und anatomischen Dignität zu confundiren, indem man von einer doppelten Erscheinungsweise derselben Krankheit, der Tuberkulose spricht, theils in Form von Tuberkeln, theils in Form von entzündlichen Exsudaten, z. B. in der Lunge von pneumonischen Heerden: so muss man, meiner Meinung nach, um so mehr gegenüber diesen neuerdings hervortretenden alten Einheitsbestrebungen an den durch Virchow, auf Grund anatomischer Untersuchung und pathologischer Bedeutung, klargelegten Sätzen festhalten: dass der Tuberkel nicht bloß eine Entzündungsform, sondern eine Neubildung ist; dass ein in seinen Consequenzen wesentlicher Unterschied vorhanden, ob ich eine einfache entzündliche Gewebsreizung oder einen mit neoplastischer Organisation einhergehenden Prozess vor mir habe; dass die Umwandlung eines Entzündungsproductes zu Käse, wie dies neuerdings besonders von Englischer Seite (Wilson Fox) wieder hervorgeholt wird, durchaus noch nicht die Berechtigung giebt, das Entzündungsproduct unter den Begriff der Tuberkulose zu subsumiren; dass schliesslich, woraus sich Vieles von dem neuerdings angenommenen Standpunkt sachgemässer erklären lässt, eine Combination von Entzündung und Tuberkulose nicht allein zulässig, sondern sogar ziemlich häufig ist.

Der Tuberkel ist kein einfacher Entzündungsheerd, der etwa nur in besonderer Form auftritt, sondern eine Neubildung: denn, wenn es auch nach den sehr interessanten Versuchsergebnissen von Ziegler (exp. Erzeugung von Riesenzellen aus farblosen Blutkörperchen, Ctblt. für d. med. Wissenschaften, 1874, No. 51 u. 58) gelingt, bei Hunden durch einfache Reizung mit Hülfe von subcutan, subperio-
stal u. s. w. eingebrachten und für seinen Zweck besonders angefertigten Glasplättchen, reticulirtes Gewebe mit eingelagerten epitheloiden Zellen und reichlicher Riesenzellenentwicklung, also Bildungen, die dem reticulirten Tuberkel ähnlich sind, hervorzubringen: so beweist dies nur, dass weder die Riesenzellen (s. o.), noch das cytogene Bindegewebe, noch die epitheloiden Elemente für den Tuberkel specifisch sind, dass der Tuberkel keine ihm ausschliesslich eigenthümlichen Elemente enthält: das Wesen der Sache jedoch, die den Tuberkel als Tumor und zwar als maligne Neubildung stem-

pelnde Eigenschaft, nämlich die ausgesprochene Neigung zu localer Dissemination und in sehr zahlreichen Fällen zur Generalisation, wird durch obige Experimente, in denen einfache Entzündungsknötchen ohne diese Eigenschaften erhalten sind, nicht alterirt¹⁾. — Wenn andererseits in einer erst kürzlich erschienenen Arbeit Brodowsky (dieses Archiv Bd. LXIII., S. 134) die Tuberkel mit der elastischen Definition „kleinheerdiger Entzündungen verschiedenen Charakters“ belegt, vorwiegend deshalb, weil bei Individuen, welche an sog. acuter infectiöser Tuberkulose zu Grunde gegangen, in den verschiedenen Organen sich Veränderungen von sehr differentem histologischem Bau zeigten, Knötchen, die sich als einfache Granulome, riesenhaft — oder netzförmig — angioblastische Granulome, in der Lunge als lobuläre und vesiculäre Pneumonien, in den Nieren als begrenzte parenchymatös-interstitielle Entzündungen, in der Leber als mehr oder weniger scharf begrenzte Hyperplasien der Leberzellen mit kleinzelliger Infiltration des benachbarten interstitiellen Gewebes an gewissen Stellen neben Granulombildung nachweisen liessen: so werden wir die im Wesentlichen mit unseren oben erwähnten Formen des Tuberkels ähnlichen Tuberkelformen von Brodowsky gelten lassen müssen, dagegen die Prozesse, die sich als rein entzündliche documentirten, also die lobulären Pneumonien, die Hyperplasien u. s. w. abtrennen. Diese Prozesse sind nicht einfach deshalb, wie Brodowsky dies annimmt, weil sie bei tuberkulösen Individuen sich vorfanden, sofort unter den Begriff des Tuberkels zu subsumiren, sondern wir werden dieselben sachgemässer in der oben erwähnten Weise als Combinationszustände von Entzündung und Tuberkulose erklären.

Komme ich nach dieser nothwendigen Auseinandersetzung auf die in den Lungen meiner Meerschweinchen erhaltenen Impfknoten zurück, so spricht das vollkommene Fehlen der oben charakterisirten, in Knotenform auftretenden, sehr bald, weil gefässlos, der centralen, fettig-käsigen Degeneration verfallenden Tumoren mit Sicherheit gegen eine Entwicklung von Tuberkeln in den Lungen meiner

¹⁾ Aus der später erschienenen ausführlichen Arbeit Ziegler's geht hervor, dass derselbe ebenfalls nicht glaubt, wirkliche Tuberkel in seinen Versuchen zu erzeugen. In Bezug auf die Stellung des Tuberkels differirt der Verf. von der obigen Anschauung.

geimpften Thiere, insonders aber sind auch die Bronchial- und Laryngealschleimhaut, so wie die Pleura, also die Orte, wo sich die Miliartuberkel mit Vorliebe in leicht kenntlicher Form im Respirationsapparat entwickeln, völlig von miliaren Eruptionen frei geblieben.

Es stimmt vielmehr das aus den Lungenheerden meiner geimpften Thiere erhaltene mikroskopische Resultat vollkommen mit den Befunden von Hering und Friedländer überein, bei denen die in der Lunge nach Impfungen gefundenen Knoten sich ebenfalls als lobuläre Pneumonien herausstellten, und ich muss Friedländer vollkommen beistimmen, wenn er Hering die Berechtigung bestreitet, die von letzteren bei seinen Impfthieren erhaltenen Knoten und als lobuläre pneumonische Heerde beschriebenen Veränderungen, als Tuberkel aufzufassen.

Nichtsdestoweniger scheue ich mich, die weitere Consequenz von Friedländer zu ziehen, dass die durch Impfung erhaltenen Lungenknoten in allen Fällen einfache Pneumonien darstellen und die von anderen Beobachtern als Tuberkel beschriebenen Impfknoten somit in allen Fällen Pseudotuberkel, stets einfach entzündliche Zustände der erwähnten Art waren, selbst wenn ich beim Durchlesen der einschläglichen Experimente finde, dass viele der von den Experimentatoren in den Lungen erhaltenen Veränderungen Combinationen bronchopneumonischer Veränderungen mit Tuberkeln waren und die Frage zulassen, weil eben Pneumonien allein nach Impfung vorkommen, ob die Tuberkel in jenen Fällen nicht vielleicht erst secundär entwickelt und einer örtlichen Infection durch das zellenreiche katarrhalische Material des Entzündungsheerdes ihre Entstehung verdanken. Ich muss vielmehr annehmen, dass die einzelnen Beobachter durch ein verschiedenes Impfmaterial, welches selbst, wenn makroskopisch anscheinend gleich, doch in seinem histologischen und chemischem Detail, und letzteres ist bisher sehr wenig beachtet, verschieden war, differente käsige Heerde producirten, die ihrerseits wiederum differente Prozesse in inneren Organen auslösten.

Gehe ich nun auf das zweite Organ über, das in exquisiter Weise nach der Impfung befallen ist, auf die Leber, so zeigten die in der Sitzung vorgelegten Präpa-

rate makroskopisch bereits das schönste Bild einer Lebercirrhose: nämlich eine in Folge zahlreicher linsen- bis bohnen-grosser Erhebungen unebene, höckrige granulirte Beschaffenheit der Leberoberfläche mit dazwischen liegenden tiefen Einsenkungen, die vielfach von weisslichen, derben, sehnigen Zügen durchsetzt sind. Die Leber fühlt sich dabei sehr derb an, schneidet sich schwer und zeigt auf der Schnittfläche, wo die acinöse Structur noch vorhanden, ein die Acini umgebendes graudurchscheinendes Gewebe, während an anderen Stellen nur breite weisse sehnige Züge sichtbar sind und Lebergewebe makroskopisch nicht mehr zu erkennen.

Ja, was das Bild der Cirrhose noch charakteristischer und der menschlichen Cirrhose ähnlicher macht, ist, wenn ich mich so ausdrücken darf, der klinische Krankheitsverlauf, so dass ich schon während des Lebens die interstitielle Hepatitis 1 Mal (Fall 4), gestützt auf die früheren Sectionserfahrungen, diagnosticiren konnte, durch den ganz wie beim Menschen eintretenden Ascites, der mehr und mehr zunahm, so dass das Thier schliesslich sehr stark anschwell, wobei der Ascites, neben der gleichzeitig hier, wie in verschiedenen anderen Fällen, vorhandenen Milzvergrösserung einzig und allein von den Stauungsverhältnissen in Folge der Leberschrumpfung abhängig sein musste, da, wie ich ausdrücklich bemerke, eine tuberculöse Peritonitis, Miliartuberkel auf dem Peritonäum, durch die der Ascites hätte bedingt sein können, bei der Section absolut fehlten.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber zeigte, je nach der Dauer des Processes, 2 verschiedene Stadien der interstitiellen Hepatitis; das erste, bei dem eine diffuse kleinzellige Infiltration von dem periacinösem Bindegewebe ihren Anfang nimmt; das zweite, bei dem breite Streifen faserigen Bindegewebes die Leber-Acini, so weit sie noch vorhanden waren, umgaben und trennten, oder an gewissen Stellen die acinöse Structur vollkommen zerstört hatten und nur einzelne atrophische Leberzellennetze einschlossen. Meist sieht man in derselben Leber die Uebergänge beider Prozesse in einander, einerseits den Beginn der kleinzelligen Wucherung in der Umgebung der interlobulären Verzweigungen der Vena portarum und das Fortschreiten einer oft ganz diffusen kleinzelligen Infiltration in die Substanz des Acinus selbst hinein mit gleichzeitiger Atrophie und Schwund der Leberzellen; andererseits

die Umwandlung des kleinzelligen Gewebes in ebenso diffuse derbe faserige Bindegewebszüge. Ein Vergleich mit der Cirrhose beim Menschen ergibt, dass bei diesem in der Ausdehnung, wie dies beim Meerschweinchen öfters zu sehen war, das kleinzellige Stadium seltener zur Beobachtung gelangt, weil der Mensch, bei dem chronischen oft über Jahre sich ausdehnendem Verlauf der Krankheit, meist erst im fibrösem Bindegewebsstadium der interstitiellen Hepatitis zu Grunde geht. Eine Verwechslung des kleinzelligen Stadiums mit Lebertuberkeln ist kaum möglich. Die charakteristische Anhäufung von Rundzellen in scharf begrenzter Knötchenform, welche der Tuberkel in der Leber, wie ich erst in den letzten Wochen vielfach gesehen habe, bereits dann schon gezeigt, wenn derselbe makroskopisch noch gar nicht einmal sichtbar ist, also bereits in den allerjüngsten Stadien, die periaicinöse Wucherung in vorliegenden Fällen gegenüber der mehr intraacinösen Entwicklung der Miliartuberkel, die frühzeitige käsige Necrose der mittleren Tuberkelpartien gegenüber der sehr ausgesprochenen Tendenz des kleinzelligen Infiltrats in vorliegenden Fällen sich zu Bindegewebe zu formiren und schliesslich das völlige Fehlen von käsigen Heerden lässt eine Verwechslung beider Prozesse mit einander nicht zu.

Mein hochverehrter Lehrer Herr Professor Virchow, der die Güte hatte, die Präparate mehrfach zu controlliren, hat sich wiederholt für die cirrhotische Natur des Processes ausgesprochen.

Wie nun in manchen Fällen bei Thieren in Folge der Infection von käsigen Heerden aus Miliartuberkulose in der Leber beobachtet worden ist, so giebt es also, abhängig von der Verschiedenheit der käsigen Heerde, wie ich meine, und der daraus resultirenden Verschiedenheit der in die Leber gelangenden Reize auch Fälle, in denen, wie dies bei meinen geimpften Thieren unter 7 Beobachtungen 6 Mal geschah, rein entzündliche Prozesse in der Leber zur Entwicklung gelangen können.

Es hat diese Einwirkung eines Reizes isolirt auf das interstitielle Gewebe gerade für die Leber bekannte Analogien und es ist besonders darauf aufmerksam zu machen, dass nicht etwa blos ein Reiz existirt, sondern dass es verschiedene Reize giebt, auf welche gerade die Leber mit einer interstitiellen Entzündung antwortet. Wenn auch in der menschlichen Pathologie der Alkohol eine Hauptrolle in der Aetiologie der Lebercirrhose spielt,

so sind doch nicht alle Individuen, welche an dieser Krankheit leiden und den Alkoholgenuss in Abrede stellen, als heimliche Säufer zu betrachten; die Malariainfektion z. B. ist ebenfalls als ätiologisches Moment zu beschuldigen und es giebt gewiss noch eine ganze Reihe anderer, freilich nicht bisher bekannter Ursachen für die interstitielle Hepatitis.

Aber auch für das Experiment am Thier giebt es Reize, die isolirt das interstitielle Gewebe der Leber treffen können, und ich wurde sofort, als ich die bei meinen Thieren nach subcutanen käsigen Heerden erhaltenen Leberveränderungen sah, an die schönen Präparate von Lebercirrhose erinnert, die Wegener bei seinen Untersuchungen „über den Einfluss des Phosphors“ auf den Organismus erhalten und ebenfalls in der medicinischen Gesellschaft hier demonstriert hat (s. dieses Archiv Bd. LV, S. 19).

Dass aber auch nach Impfungen interstitielle Hepatitis eintreten kann, zeigen ganz kurze Andeutungen, die andere Beobachter geben über analoge Leberveränderungen, wie die bei meinen Impfversuchen.

In einer Anmerkung von Friedländer (l. c. S. 18) lese ich, dass Köster die Veränderungen in der Leber geimpfter Meerschweinchen, als mehr der Cirrhose, denn der Tuberculose verwandte Zustände auffasst; Friedländer selbst findet an den Impfknoten der Leber nichts als eine wenig genau abgegrenzte Rundzellenwucherung. Lebert theilt einen Fall mit von Impfung mit Granulationen aus dem Peritonäum an einem Meerschweinchen, bei dem er ausser Veränderungen der Lymphdrüsen, die in einfacher Schwellung oder fibröser Verhärtung bestanden, ausser Knötchen in der Milz und den Lungen mit vorgeschrittener Cavernenbildung in letzteren, „in der Leber nur umschriebene Heerde und diffuse Ausbreitung interstitieller Bindegewebsentzündung in verschiedenen Entwicklungsgraden, aber ohne Spur von selbst sehr kleinen Tuberkelgranulationen vorfand“.

Aus den mitgetheilten Versuchen geht also hervor, dass nach Infection von subcutanen käsigen Heerden aus bei Thieren in inneren Organen Veränderungen eintreten können, die wohl von Tuberculose unterschieden werden müssen, die einen rein entzündlichen Charakter an sich

fragen, die in der Lunge sich in vollkommener Uebereinstimmung mit der lobulären Pneumonie des Menschen befinden; in der Leber vollkommen das Bild der menschlichen interstitiellen Hepatitis mit Ausgang in Cirrhose darstellen. — Trotz der bei meinen Versuchen so oft erhaltenen rein entzündlichen Veränderungen trete ich keineswegs der Anschauung von Friedländer bei (l. c. S. 19), der die Möglichkeit experimentell durch Impfung eine mit der Miliartuberkulose des Menschen identische Erkrankung beim Thiere hervorzurufen, überhaupt in Abrede stellt; ich thue das um so weniger, als ich mich erst neuerdings wiederum an einem mir durch Herrn Orth überlassenen Stück von dem Omentum einer mit tuberculösem käsigem Material aus einer menschlichen Lunge in die Bauchhöhle geimpften Katze überzeugt habe, dass die hervorgebrachten Knötchen wahre Miliartuberkel waren, ebenso wie sich Herr Orth von dem entzündlichen Charakter der Prozesse in meinen Präparaten überführt hat.

Man muss eben verschiedene Prozesse, die nach directer Impfung mit käsigem Material oder nach subcutan hervorgebrachten käsigen Heerden eintreten können, unterscheiden:

1) Rein entzündliche Prozesse, wie die oben erhaltenen.

2) Solche Prozesse, wo nach subcutanen käsigen Heerden sowohl in den parenchymatösen Organen, als namentlich in charakteristischer Weise in den serösen Häuten, welche in den Fällen sub 1 absolut stets frei geblieben waren, in grösster Menge Miliartuberkel in die Erscheinung treten, Fälle, die Friedländer in Abrede stellt, von deren Existenz ich mich aber ebenfalls überzeugt habe.

3) Muss man nach Infection von käsigen Heerden bei Thieren in ähnlicher Weise Combinationszustände von Entzündung und Tuberkulose annehmen, wie dieselben beim Menschen oft genug zur Beobachtung gelangen, theils als Combinationen älterer, bereits käsig gewordener Entzündungsheerde (z. B. käsiger Pneumonie mit Miliartuberkulose), theils noch frischerer Entzündungen mit Tuberkelbildung (z. B. Tuberkelentwicklung in fungösen Granulationen bei Synovitis granulosa). Dass in der That auch nach Impfung bei Thieren derartige Combinationszustände von Entzündung und Tuberkulose vorkommen, ohne dass der eine Prozess etwa vom anderen nothwendig als abhängig erklärt werden darf, constatirt man bald

beim Durchlesen der einschläglichen Experimente, indem z. B. gerade für die Lunge neben den interstitiellen, von den betreffenden Beobachtern als tuberkulös aufgefassten Wucherungsheerden zahlreiche alveoläre pneumonische Infiltrationen bei den Thieren beschrieben werden.

Zur Erklärung dieser differenten in inneren Organen nach Impfung auftretenden Zustände, wird man auf den käsigen durch die Impfung hervorgebrachten Heerd zurückgreifen müssen und so werde ich genöthigt, der Anschauung von Klebs näher zu treten, dass nicht jede käsige Masse Miliartuberkulose erzeugen kann, dass nicht jeder käsige Heerd tuberkelerregend wirkt. Die pathologischen Producte, welche, aus käsigen Heerden resorbirt, die Entstehung der Tuberkulose im Gefolge haben, müssen also besonderer Natur sein, ohne dass ich freilich damit, wie Klebs dies annimmt, sofort, die beschränkte Fassung acceptiren kann, dass nur ein zur Impfung verwandtes Material, nemlich tuberkulöses, und nur eine Käsequelle, nemlich tuberkulöser Käse, das specifische Tuberkel erregende Gift an sich trägt.

Wenn Klebs in seiner oben citirten Arbeit zu dem Schluss kommt, dass es nur eine Beimischung des käsigen Eiters sei, die Tuberkulose hervorruft, so muss ich dem vollkommen beistimmen. In Bezug jedoch gerade auf die Beimischung, die nach neuerer Auffassung, wie für so viele andere Krankheiten, auch für die Tuberkulose das deletäre Agens sein soll, in Bezug auf die angenommene Bedeutung der Pilze für die Tuberkulose, beweisen meine Versuche das Gegentheil, indem gerade bei käsigen Heerden, die in Folge der Injection von stark pilzhaltigen Flüssigkeiten sich gebildet hatten, niemals Miliartuberkulose in die Erscheinung trat, sondern stets chronisch entzündliche Veränderungen der inneren Organe sich einstellten.

Wenn ich hinzufüge, dass ich bei 205 Injectionen, die ich im Laufe von 3 Jahren an Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden mit Bakterien aus den verschiedensten Flüssigkeiten und an den verschiedensten Stellen gemacht habe, in keinem einzigen Falle eine diffuse Miliartuberkulose, besonders auch nicht der serösen Häute, wo letztere ja am meisten charakteristisch auftritt, bekommen habe, dann mag immerhin ein Anderer glücklicher sein einmal in

dem Antreffen von Miliartuberkeln nach Pilzinjectionen, man wird aber soviel jedenfalls zugeben müssen, dass ein constanter oder auch nur besonders häufiger Zusammenhang zwischen Miliartuberkulose und Bakterien nicht existirt. Ja selbst, wenn Jemand geneigt sein sollte, etwa die oben angegebenen diffusen Entzündungen im weiteren Sinne zu den „tuberkulösen“ zu rechnen, so würde dies an der nothwendigen Abstraction von der vermeintlichen Noxe, wenigstens in der Buhl'schen Auffassungsweise, dass die Pilze mit dem Blut- oder Lymphstrom direct nach dem Ort der Tuberkelbildung gelangen, nichts ändern können, da in allen oben mitgetheilten Fällen Pilzvegetationen in den veränderten Organen absolut ausgeschlossen wurden.

Wenn aus meinen Versuchen hervorging, dass nach käsigen Heerden, die sich in Folge der Pilzinjectionen gebildet hatten, chronisch entzündliche Veränderungen in inneren Organen eintraten, so ist damit selbstverständlich noch nicht bewiesen, dass die Pilze die Schuld an den letzteren tragen: im Gegentheil möchte ich annehmen, dass das Fehlen derartiger Veränderungen bei einer viel grösseren Zahl von Thieren, denen dieselben Pilzformen injicirt worden waren, bei denen aber keine käsigen Heerde aufgetreten waren, darauf hindeutet, dass in dem käsigen Heerd als solchem allein die wesentliche Ursache der Veränderungen in den inneren Organen zu suchen ist.

Ich habe nun in den letzten Monaten angefangen, Fälle von zweifelloser disseminirter Miliartuberkulose des Menschen, die auf dem hiesigen pathologischen Institut zur Section gelangt waren, zu untersuchen, besonders mit Rücksicht auf die Buhl'sche Annahme von der persönlichen Gegenwart der Bakterien am Orte der Tuberkelbildung: denn Buhl lässt ja die Bakterien durch den Saftstrom der Gewebe mit den Bindegewebskörpern und Endothelien in Berührung gelangen, sich in das Protoplasma derselben einbohren, sich auf dessen Kosten vermehren und so zur Tuberkelbildung mit den verschiedenen Zellenformen Anlass geben (l. c. S. 122).

„Die Körnchen, sagt Buhl, innerhalb der Riesenzelle sind in der That nicht blos Protein- oder Fettmolecüle, sondern zu einem grossen Theile Kugel- und Stäbchenbakterien. Wo die Vermehrung der Bakterien nicht auffallend wäre, käme es wenigstens

zur Bildung epithelähnlicher Zellen, oder doch zur Anhäufung cytoider Körperchen, wie bei normalen Lymphfollikeln.“

Dem gegenüber muss ich auf Grund der bisher untersuchten Fälle von Miliartuberkeln bemerken:

1) Untersucht man die frischen kleinen noch ganz durchscheinenden Tuberkel des Omentum bei Kindern, welche an acuter Miliartuberkulose gestorben sind, so habe ich in diesen noch nicht zerfallenen, reinzelligen Knötchen, die doch allseitig als Tuberkel aufgefasst werden, schon ohne Anwendung chemischer Reagentien keine Bildungen gefunden, die überhaupt den Verdacht auf Pilzvegetationen aufkommen lassen. Kocht man ein solches Präparat mit concentrirter Essigsäure, so wird das Präparat völlig durchsichtig und man findet, wie ich wiederhole, in den jüngsten Tuberkeln, alsdann ausser den unregelmässig zackigen Conturen der Zellen und Zellkerne keine Spur von verdächtigen restirenden Bestandtheilen, von Micrococcen oder Stäbchen.

Da man ferner sehr leicht an dem ausgebreiteten Omentum des Kindes die Gefässe, innerhalb deren Adventitia sich die Tuberkel entwickelt haben, weithin verfolgen kann, so konnte ich auch die Möglichkeit ausschliessen, dass die Bakterien zu dem Ort der Tuberkelentwicklung hingeführt, etwa nur noch im Gefässe steckten und deshalb im Tuberkel selbst noch nicht sichtbar seien.

Einen sehr prägnanten hierhergehörigen Fall von Tuberkulose des Omentum habe ich erst jüngst bei einem Kinde untersucht, bei dem sich ausserdem Miliartuberkel der Lunge, der Pleura, der Leber und des Peritoneum vorfanden. Das Omentum enthält mit blossen Auge sichtbare sehr zahlreiche, stecknadelspitzgrosse hellgraue Knoten, die, wie man mikroskopisch sehr leicht constatirt, vielfach in unmittelbarer Nachbarschaft von Gefässen sitzen. Die Elemente des Tuberkels bestehen beim Zerzupfen vorwiegend aus kleinen Rundzellen und nur vereinzelt um das 3—4fache grösseren, epitheloiden Zellen; Riesenzellen fehlen vollkommen, was um so bemerkenswerther ist, als die Lebertuberkel desselben Kindes Riesenzellen enthielten. Im Verlaufe der Gefässe, in deren Umgebung sich die ausgebildeten miliaren Tuberkel entwickelt haben, sieht man oft in der Adventitia kleinere Zellanhäufungen, die in der Zahl von 4--8 Rundzellen den Wegweiser zu den entwickelten Tuberkeln abgeben. In allen diesen perivascularären Zellanhäufungen, sowohl den ebenerwähnten Anfangsstadien der Tuberkelentwicklung, als den schon entwickelten Tuberkeln sieht man auch ohne Reagentien mikroskopisch nirgends Micrococcen oder Stäbchen. Was nun die Gefässe anbetrifft, an denen sich die Tuberkel entwickelt haben und die wegen der embolischen Theorie der Tuberkelentstehung eine besondere Beachtung verdienen, so wurde der Inhalt der betreffen-

den Gefässe auf weite Strecken hin durchmustert und auf verschleppte Bakterien oder Micrococcen untersucht. Der Inhalt bestand aber nur aus nicht sehr dicht liegenden rothen und farblosen Elementen und dazwischen liegenden blassen Körnchen, die sich in concentrirter Essigsäure völlig lösten. Nirgends im Lumen der Gefässe ein verstopfender Embolus aus Bakterien oder in der Wand der Gefässe eine Entwicklung derartiger Individuen. Kochte man nun Präparate mit concentrirter Essigsäure, so wurden dieselben völlig durchsichtig und man sah an den Stellen, wo die Tuberkel lagen, nur die völlig abgeblassten Contouren der Zellen und Kerne hervortreten. Während an den weitaus meisten Knötchen überhaupt keine Spur von Körnchen nach dieser Behandlung restirte, fanden sich an einzelnen Knötchen zwischen den Zellresten vereinzelte glänzende runde Tröpfchen von der verschiedensten Grösse, die an und für sich sofort als Fett zu verificiren waren und auch an Grösse und Aussehen völlig den in weiter Entfernung von den Tuberkeln in der Umgebung und innerhalb der grossen omentalen Fettzellen gelegenen Fetttröpfchen gleichen, nur dass dieselben hier selbstverständlich viel reichlicher waren als in den noch jugendlichen Tuberkeln. Sonst, soweit ich auch untersuchte, keine Spur von Zoogloehaufen oder Stäbchen.

2) Ich habe Riesenzellen gesehen (z. B. jüngst sehr reichlich in den Tuberkeln eines zusammengerollten Omentum bei einem Patienten mit secundärer tuberculöser Peritonitis nach käsiger Pneumonie), deren fein körniges Protoplasma bereits bei 30 pCt. Essigsäurezusatz so abblasste, dass man dasselbe mit Mühe nur noch erkennen konnte und das in Eisessig ohne Kochen völlig verschwand. Dasselbe musste deshalb vollkommen aus Albuminaten bestehen und konnte keine Pilze enthalten.

3) In Riesenzellen mit gröber granulirtem dunklerem Protoplasma ist es mir bisher in fast allen Fällen gelungen, bei hinreichend langer Einwirkung von Eisessig, Alkohol und Aether und beim Kochen mit diesen Reagentien die dunklen Körnchen zum Verschwinden zu bringen.

Restirten nach dieser Behandlung bisweilen einzelne Körnchen, so waren dies meist Präparate, die sehr lange gehärtet waren, z. B. bei einer tuberculösen Milz, die $\frac{1}{2}$ Jahr in Chromsäurelösung gelegen hatte. Eine wohlcharakterisirte Pilzform, ein Stäbchen, einen Zoogloehaufen habe ich niemals bisher, selbst bei Hartnack No. 10 im Tuberkel unter diesen restirenden Körnchen angetroffen.

Einzelstehende Körnchen aber als Micrococcen hinstellen, kann niemals den Anspruch einer gesicherten Beobachtung machen.

Was den Reichthum der Riesenzellen selbst aber an dunkleren Körnchen anbetrifft, so rührt derselbe davon her, dass die Riesen-

zellen meist im Centrum des Tuberkels gelegen sind und der Tuberkel selbst bekanntlich zuerst central der fettigkörnigen Degeneration verfällt.

Sollte ich nun, trotzdem ich bisher die Riesenzellen und die jugendlichen Tuberkel frei von Bakterien gefunden habe, dennoch in Zukunft auf Tuberkel stossen, die in ihrem Inneren einmal Stäbchen oder Zoogloeahaufen enthalten, so würde ich nicht anstehen, wenn man nicht geneigt ist, eine doppelte Form von Tuberkeln, solche ohne und solche mit Pilzen, anzunehmen, die Pilzvegetationen in den letzteren als einen accidentellen Befund aufzufassen.

Ganz kurz berührt Friedländer den vorliegenden Gegenstand, indem er l. c. S. 2 in Bezug auf das gleichförmige, dunkelkörnige Protoplasma der Riesenzellen sagt, dass dasselbe für die oberflächliche Betrachtung einige Aehnlichkeit mit gewissen Formen von Bakteriencolonien hat und dass deshalb einige Untersucher ohne Weiteres die dunklen Granula der Riesenzellen für Micrococceen erklärt haben. „Indessen zeigt die einfache Reaction mit Kalilösung, welche die Körnchen, besonders bei mässigem Erwärmen, sofort auflöst, die Unhaltbarkeit jener Ansicht.“ Waldenburg, der eine grosse Erfahrung in der Tuberkulosenfrage besitzt, kann, wie aus seinem Referat (Berl. klin. Wochenschr. No. 25, 1874) über die erwähnte Brochüre von Buhl hervorgeht, aus theoretischen Gründen die ihm jetzt gemachte Concession von Buhl, dass die *Materia peccans* für Tuberkulose aus corpusculären Elementen bestehen möchte, nicht in dem Sinne acceptiren, dass im käsigen Heerde auftretende und dann durch den Lymph- und Blutstrom fortgeschwemmte Bakterien die gedachte corpusculäre *Materia peccans* seien. Er fährt l. c. fort: „Mit den Bakterien wird jetzt schon viel zu viel Unwesen getrieben, dass es mehr als bedauerlich wäre, wenn die ohnehin schon verwirrt genug gewordene Tuberkulosenlehre auch noch mit ihnen in Zusammenhang gebracht werden sollte.“

Meine oben mitgetheilten Experimente mit bakterienhaltigen Flüssigkeiten, nach deren Injection subcutane käsige Heerde folgten, welche ihrerseits entzündliche Veränderungen innerer Organe und keine Tuberkelbildung nach sich zogen — sowie meine bisherigen Untersuchungen zweifelloser Tuberkel des Menschen sprechen ganz entschieden gegen die Abhängigkeit der Miliartuberkulose von bekannten Pilzbildungen.