

[Aus der Serumabteilung des bakteriologischen Instituts zu Kiew.]

Das Schicksal einiger pathogener (hauptsächlich pyogener) Mikroben bei ihrem Eindringen in den Tierorganismus von den Gelenken, der Pleura, dem Auge, der Mundhöhle, dem Darmkanale und der Vagina aus.

Von

Prof. Dr. **A. D. Pawlowsky**  
in Kiew.

In meiner Arbeit über das Schicksal pathogener Mikroben im Organismus einiger empfänglichen und immunen Tiere (1) bewies ich durch Versuche, daß diese Bakterien bei subkutaner Infektion rasch, schon nach  $\frac{1}{4}$  und  $\frac{1}{2}$  Stunde, aus dem Unterhautgewebe in die inneren Organe und das Blut der Tiere eindringen.

Ein ausführliches Literaturverzeichnis zur Frage über das Fortschreiten der Mikroben von der Infektionsstelle aus und ihre Verbreitung im Organismus ist in meiner erwähnten Arbeit angeführt. Seit der Zeit hat sich eine ganze Reihe genauer experimenteller und klinischer Ergebnisse angesammelt, die von verschiedenen Seiten die von mir mitgeteilten Resultate bestätigen. Darum führe ich hier nur die Hauptarbeiten an, die im Laufe der letzten Zeit nach dem Erscheinen meiner Arbeit veröffentlicht wurden.

Zuerst bewies Petruschky, daß beim Abdominaltyphus des Menschen schon während der ersten 24 Stunden „viele Millionen“ der Typhusbazillen mit dem Harn durch die Nieren ausgeschieden werden. Außerdem ist bewiesen worden, daß die Pestbazillen bald nach der Infektion beim Menschen mit dem Harn ausgeschieden werden können. Diese Tatsache gibt eines der Erkennungszeichen bei der Diagnose der Pest [Maçe (2)]. Sodann bewies die österreichische Pestkommission den Übergang der Pest-

bazillen ins Blut und die Organe von der unbeschädigten Haut der Ratten, und die deutsche — von der unbeschädigten Schleimhaut der Lider aus. Außer der Arbeit von Petruschky ist die Klinik des Abdominaltyphus durch die Feststellung der Tatsache bereichert worden, daß fast in jedem Falle des Abdominaltyphus die Typhusbazillen im Blut zu finden sind, wenn man nur genügende Quantitäten Blut, 5 bis 8 <sup>cem</sup>, entnimmt; in 20 Proz. der Typhusfälle befinden sich die Bazillen auch in den Roseolen. Sie wurden beim Abdominaltyphus in den Hoden, in dem Knochenmarke, den Nieren, den Lungen, in der Leber, in Eitergeschwüren (3) gefunden.

Unsere Kenntnisse über die Ausscheidung der Mikroben durch die Nieren sind dann unlängst durch Strengs (4) Arbeit erweitert worden. Streng bewies nämlich, daß der *B. coli communis* nach seiner Einführung ins Blut manchmal schon im Laufe der ersten 12 Stunden durch die Nieren ausgeschieden wird. Pneumokokken fand dieser Forscher im Harn schon 1 bis 3 Stunden nach der Infektion, Staphylokokken nach 6 bis 8 Stunden, wobei in einzelnen Fällen keine pathologischen Veränderungen bemerkt wurden. Im Laufe der letzten Jahre hat sich sodann eine Reihe überzeugender Tatsachen in Hinsicht auf den Übergang der Mikroben aus dem Darmkanale und der Mundhöhle angesammelt. So wies z. B. Bail (5) auf den Übergang der Streptokokken aus dem unbeschädigten Magen in alle Gewebe und Organe hin. Cornet, Laschtschenko und Heymann bewiesen den Durchtritt der Tuberkelbazillen durch unbeschädigte Membranen. Behring und Calmette (6, 7) bewiesen, daß die Tuberkelbazillen durch die unbeschädigte Wand des Darmkanales in die Mesenterialdrüsen und in die inneren Organe eindringen. Früher als Calmette wies ich auf diese Tatsache hin, in meinem Vortrage (mit Demonstration der Präparate) in der physikalisch-medizinischen Gesellschaft der Universität zu Kiew am 19. April 1904. Frosch (3) fand unter 14 Fällen von Pharynx-Diphtherie in 10 Fällen Diphtheriebazillen im Blute und in den inneren Organen; Banti, Cohn und Nazari (3) fanden in 25 bis 30 Prozent der Pneumoniefälle Pneumokokken im Blute und in den inneren Organen. Besonderes Interesse erregte die Arbeit A. Uffenheimers (8) (aus dem Laboratorium des Prof. Gruber). Bei Fütterungsversuchen mit *Micrococcus tetragenus*, mit Milzbrandbazillen (44 Versuche), mit Tuberkelbazillen (36 Versuche), mit *Bacillus prodigiosus* fand er, daß der Darmkanal neugeborener Schweinchen für diese Mikroben, mit Ausnahme der Tuberkelbazillen, nicht durchgängig ist. Nach einer einmaligen Fütterung der Tiere mit den letzteren Bazillen folgte Erkrankung an Tuberkulose. Dasselbe konnte auch bei einer gewissen Zahl älterer Tiere beobachtet werden. Der Übergang der Tuberkelbazillen ins Blut und die Organe geschieht nach Uffenheimer zum Teil aus der Mund-

höhle, zum Teil aus dem Darmkanale, und zwar aus dem Blinddarme; die Tuberkelbazillen dringen dabei durch die Schleimhaut, ohne sie zu verändern. Durch seine Versuche bestätigte Uffenheimer noch einmal die Resultate, welche von Behring, mir, Calmette, Guérin und Vallée erhalten worden sind. Das Eiweiß des Hühnereies wird nach Uffenheimer aus den Därmen nicht absorbiert; die Toxine der Diphtherie und des Tetanus werden bei neugeborenen Tieren absorbiert und gehen in geringen Quantitäten ins Blut über.

In Hinsicht darauf, daß Ficker, Ganghofer und Langer bei ihren Versuchen über den Übergang einiger Mikroben aus dem Darmkanale neugeborener Kaninchen in die Organe und die Gewebe positive Resultate erhalten hatten, wurden von Uffenheimer Versuche mit denselben Mikroben, mit denen jene Forscher arbeiteten, nämlich mit dem *Bacillus prodigiosus*, ebenfalls bei neugeborenen Kaninchen, zur Ausführung gebracht. Es erwies sich, daß der *B. prodigiosus* und Eiweiß des Hühnereies bei ihnen in bedeutenden Quantitäten absorbiert werden. Bei diesen Versuchen wurden jedoch keine mikroskopischen Veränderungen in den Därmen neugeborener und älterer Tiere gefunden. Der Darmkanal der Meerschweinchen zeigt also ein anderes Verhältnis zu den Bakterien als der Darmkanal der Kaninchen.

Rogosinski (10) studierte die Frage der physiologischen Aufnahme von Bakterien aus dem Darmkanale. Indem er die Lymphe aus den Lymphgefäßen der Mesenterialdrüsen sammelte und Stücke der Lymphdrüsen verimpfte, beobachtete er in einigen Fällen den Übergang der Bakterien aus den Därmen in die Mesenterialdrüsen. Bei 21 unter 26 Tieren fand er den *B. coli communis* in den Mesenterialdrüsen. Sieben Hunden führte er mit fetter Speise Bouillonkulturen des *B. prodigiosus*, des *B. kiliensis* und *B. mycoides* ein; 4 bis 5 Stunden nach dem Füttern chloroformierte er die Tiere und fand mittels des Kulturverfahrens in Stücken aus den Mesenterialdrüsen bei 5 von diesen 7 Tieren alle jene Bakterien wieder. Diese Versuche zeigen also, daß bei gesunden Tieren im Darmkanale solche Bedingungen vorhanden sind, daß die Mikroben aus dem Darmkanale in die Mesenterialdrüsen übergehen können.

Sehr interessant sind auch Fickers (11) Arbeiten auf diesem Gebiete. Dieser Forscher fand bei erwachsenen Hunden und Katzen, die er mit *B. prodigiosus* enthaltendem Fleische fütterte, nicht im Blute und in den Organen, wohl aber in den Lungen die Bazillen wieder. Bei 3 von 8 Kaninchen, die er mit dem *B. prodigiosus* und dem *B. kiliensis* gefüttert hatte, fand er diese beiden Bazillen im Blute und den Organen; bei säugenden Kaninchen, jungen Hunden und Katzen gingen die Emulsionen des *B. prodigiosus* und des roten *B. kiliensis*, die durch den Mund

eingeführt wurden, während des Verdauungsprozesses in die Organe und das Blut über.

Die Aufnahme der Bakterien durch die Wandung fand, wenn man nach den mikroskopischen Schnitten urteilt, nicht nur im Magen, sondern nach der ganzen Länge des Darmkanals statt. Bei hungrigen und ermüdeten Hunden stellte Ficker (12) den Übergang des *B. coli communis* ins Blut und die inneren Organe schon 6 Stunden und  $\frac{1}{2}$  des *B. prodigiosus* 13 Stunden nach der Fütterung fest. Darauf blies Ficker (13) in die Lungen der Kaninchen Reinkulturen des *B. prodigiosus* und *B. kiliensis* im Laufe von  $1\frac{3}{4}$  bis 2 Stunden und fand sogleich nach dem Töten der Tiere, durch einen Stich in die Medulla oblongata, diese Bakterien in der Lunge, dem Blute und der Leber. Nachdem er neugeborene Kaninchen der Tracheotomie unterworfen hatte und ihnen den *B. prodigiosus* und *B. kiliensis* im Laufe von  $1\frac{3}{4}$  bis 2 Stunden eingeblasen hatte, fand er diese Bakterien im Blute und in der Leber. Dieselben Resultate wurden auch bei säugenden Kaninchen erhalten.

Nötzel (14) endlich beobachtete den Übergang des *B. pyocyaneus* ins Blut und die inneren Organe schon 10 Minuten nach dem Einspritzen derselben in das Oberschenkelgelenk der Kaninchen.

Ohne hier von neuem die ganze Literatur über den raschen Übergang der Mikroben in die Organe und das Blut aus chirurgischen Wunden<sup>1</sup> und dem Unterhautgewebe anführen zu wollen, nenne ich nur die Arbeiten von Colin, Schimmelbusch, Henle, Nissen, Frank und Lubarsch, Kurth-Müller usw. und erwähne, daß Dr. Gorjatschkowsky in meinem Laboratorium den schnellen Übergang der Streptokokken und der Milzbrandbazillen ins Blut und die inneren Organe aus Ohrwunden der Kaninchen<sup>1</sup> bewiesen hat. Von neueren Arbeiten in diesem Gebiete erlaube ich mir auf die Dissertation von Th. Thiede (15) hinzuweisen. Durch Versuche an Mäusen überzeugte sich dieser Forscher, daß die Bazillen des Schweinerotlaufs 15 Stunden nach der Hautinfektion in die Milz und die Leber eindringen, seltener nach 24 Stunden, auch in die Lungen, daß die Bazillen der Geflügelcholera aber schon nach  $\frac{1}{4}$  Stunde bisweilen in die Milz, die Leber, die Lunge und das Herz eindringen und nach  $\frac{3}{4}$  Stunden in bedeutenden Quantitäten in alle Organe übergehen. Gangetto (16) endlich beobachtete unlängst nach der subkutanen Infektion kleiner Laboratoriumstiere die Ausscheidung der Milzbrandbazillen und der Schweinerotlaufbazillen durch die Nieren in den Harn.

---

<sup>1</sup> Ein Literaturverzeichnis über diese Frage ist in meiner Arbeit: „Zur Frage der Infektion und Immunität“, angeführt.

Aus dem Angeführten kann man ersehen, daß im Laufe der letzten Jahre in der Literatur sich eine Reihe experimenteller Ergebnisse angesammelt hat, die den raschen Übergang verschiedener pathogener und unschädlicher Mikroben aus Wunden, dem Unterhautgewebe, dem Darmkanale, der Lunge und den Gelenken ins Blut und die inneren Organe bestätigen. Dieses Durchdringen ist für verschiedene Mikroben und verschiedene Tiere verschiedenartig. Die Versuche zeigen, daß der Darmkanal der neugeborenen und der säugenden Tiere in höherem Grade für die in den Darmkanal eingeführten Mikroben — und zwar ohne nachweisbare Veränderung der Wandung — durchgängig sich erweist als der Darmkanal der erwachsenen Tiere.

Es schien mir angezeigt, jene Tatsachen durch weitere experimentelle Untersuchungen über den Übergang pathogener Mikroben aus verschiedenen, noch wenig untersuchten Geweben und Höhlungen zu ergänzen. Besonderes Interesse erregt das Schicksal der Mikroben bei Infektionen, welche sich in den Gelenken, dem Munde, dem Darmkanale, der Vagina und in der Haut lokalisieren.

Ebenso schwierig wie wichtig ist es, die Übergangs- und Verbreitungsbedingungen von Tuberkelbazillen im Organismus vom Infektionsplatze aus zu erforschen.

Wenn, wie Versuche des Dr. J. J. Rachmaninow in meinem Laboratorium gezeigt haben, die Tuberkelbazillen schon 5 Stunden nach der subkutanen Infektion in die Milz übergegangen, d. h. durchs Blut in sie gelangt sind, so drängt sich die Frage auf, ob sie mit dem Harn ausgeschieden werden.

Nachdem ich Meerschweinchen Reinkultur von Tuberkelbazillen ins Blut eingespritzt, die Tiere 24 Stunden später chloroformiert und mit Pasteurs Pipette den Harn durch die kauterisierte Wand der Harnblase gesammelt hatte, zentrifugierte ich den erhaltenen Harn und fand in ihm Tuberkelbazillen. Nach der Einspritzung dieses 24 Stunden nach der Einführung der Tuberkelbazillen ins Blut gewonnenen Harns in die Bauchhöhle frischer Meerschweinchen, fand ich bei diesen in der Hälfte der Versuche nach 23 Tagen kaseöse Nester in der Leber und den Lungen und Tuberkelbazillen in Deckglaspräparaten aus dem Bauchfelle, der Pleura und den Lungen. Als ich dann die Tuberkelbazillen unter die Haut der Meerschweinchen eingespritzt und nach 24 Stunden den Harn entnommen hatte, fand ich ebenfalls im Niederschlag des zentrifugierten Harnes Tuberkelbazillen.

Ich führe einen solchen Versuch an. Am 24. IV. 02 wurde unter die Haut eines Meerschweinchens 1 <sup>cem</sup> wässriger Emulsion 2 Monate alter Tuberkelkultur eingespritzt. Am 25. IV. wurde das Tier chloroformiert.

Aus der mit glühendem Eisen kauterisierten Harnblase wurde mit der „tube effilée“ klarer Harn — ohne Blutbeimengung — entnommen und zentrifugiert. Im Niederschlag wurden Tuberkelbazillen gefunden.

Aus diesen Versuchen muß man also den Schluß ziehen, daß auch die Tuberkelbazillen wie die anderen pathogenen Mikroben rasch, schon nach 24 Stunden, aus dem Unterhautgewebe in die Milz (Versuch des Dr. Rachmaninow) und durch die Nieren in den Harn übergehen.

In meiner vorigen Arbeit untersuchte ich den Übergang pathogener Mikroben ins Blut und in die Organe, hauptsächlich aus dem Unterhautgewebe, bei empfänglichen und bei immunen Tieren. In der vorliegenden Arbeit möchte ich die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen mitteilen über den Übergang pathogener (hauptsächlich pyogener) Mikroben und die Schnelligkeit ihrer Verbreitung im Organismus aus verschiedenen anderen Geweben und Organen. Bei lokalen, d. h. chirurgischen Infektionen, habe ich hier das Schicksal der Mikroben unter verschiedenen Bedingungen, bei normalen wie auch bei pathologisch (entzündlich) veränderten Geweben verfolgt.

### Versuche, Serie I und II. Übergang von Staphylokokken aus normalen und bereits entzündeten Gelenken.

Versuch 1 u. 2. 18. IV. 02. Eine Platinöse voll Kultur des gelben *Staphylococcus*<sup>1</sup> wurde in 5<sup>cem</sup> Bouillon aufgeschwemmt und je 0.1 dieser Auflösung; d. h.  $\frac{1}{50}$  der Öse, wurde in das Kniegelenk zweier Meerschweinchen eingespritzt. Den 19. IV. wurden beide Meerschweinchen chloroformiert. Es wurden Kulturen aus den Organen und Geweben angesetzt. 21. IV. Aus dem Gelenke wuchsen eine Menge Kolonien der Staphylokokken heran; aus den Lungen 3 Kolonien, aus den Nieren wuchs nichts, aus der Milz und dem Blute sehr viele Kolonien.

Versuch 3 u. 4. 18. IV. 02 wurde  $\frac{1}{5}$  Agarkultur des gelben *Staphylococcus* zwei Meerschweinchen in das Kniegelenk eingespritzt. 19. IV. wurden die Tiere durch Chloroform getötet und Kulturen aus den Gelenken und Organen angesetzt. 21. IV. Aus dem Gelenke eine Menge Staphylokokken; aus der Leber 29 Kolonien; aus der Milz und den Nieren viele Kolonien; aus der Lunge eine Kolonie; das Blut ist steril.

Versuch 5, parallel dem vorigen. Ein Tier nach 48 Stunden chloroformiert. In den Kulturen zahlreiche Staphylokokkenkolonien aus dem Gelenke, der Leber, der Milz und den Nieren; das Blut und die Galle steril.

<sup>1</sup> Diese Platinöse enthielt 2<sup>mm</sup> Kultur und entsprach also der Normalöse von Pfeiffer. Kulturen der Staphylokokken wurden von frischen Eiterungen beim Menschen erhalten; ihre Virulenz wurde durch Einspritzen ins Blut von Meerschweinchen gesteigert.

Versuch 6, parallel dem vorigen. Es wurden 0.2<sup>cem</sup> von Wasseremulsion der Staphylokokken eingespritzt. Tod nach 3 Tagen. Dasselbe Resultat hinsichtlich der Kolonien.

Versuch 7, parallel dem vorigen. Die Meerschweinchen wurden nach 5 Tagen chloroformiert. Zahlreiche Kolonien der Staphylokokken aus dem Gelenke, dem Blute, der Leber, den Nieren, dem Harne; die Milz steril.

Versuch 8, parallel dem vorigen. Die Meerschweinchen wurden nach 8 Tagen chloroformiert. In Kulturen aus dem Gelenke dichter Rasen von Staphylokokken; aus der Leber 11 Kolonien; aus der Galle dichter Rasen; aus dem Harne und den Nieren sehr viele Kolonien; aus der Milz 2 Kolonien.

Versuch 9. Die Meerschweinchen wurden nach 10 Tagen chloroformiert. In Kulturen zahlreiche Staphylokokkenkolonien aus allen Organen und dem Blute.

Aus diesen Versuchen folgt, daß der Übergang der Staphylokokken ins Blut und die Organe aus dem infizierten, vor dem Versuche normalen Kniegelenke des Meerschweinchens schon am ersten Tage und den folgenden 10 Tagen einschließlich stattfindet, wobei die Staphylokokken in der Zahl sehr wechseln. Dieser Unterschied hängt von der Zahl der injizierten Mikroben, ihrer Virulenz und der Disposition oder Immunität des Organismus ab.

Um das Schicksal der Staphylokokken zu verfolgen, die sich aus dem bereits entzündeten und mit vielkernigen Leukozyten durchsetzten Gelenke im Organismus verbreiten, wurden folgende Versuche ausgeführt:

Versuch 10 u. 11. 26. IV. 02 wurde zwei Meerschweinchen in das Kniegelenk 0.5<sup>cem</sup> Ol. terebinth. eingespritzt. 30. IV. In das geschwollene Gelenk wurden 0.2<sup>cem</sup> von der Kultur des gelben Staphylococcus eingespritzt. 1. V. Beide Tiere wurden chloroformiert. Das Ergebnis der Kulturen war am 3. V. folgendes: Aus dem Gelenke Reinkultur des Staphylococcus; das Blut, die Nieren, die Leber, die Milz und die Lunge erwiesen sich steril. Bei dem Kontroll-Meerschweinchen mit eingespritztem Ol. terebinth. erwiesen sich alle Organe steril. Ein Übergang der Mikroben ins Blut und die Organe aus dem entzündeten, mit vielkernigen Leukozyten durchtränkten Gelenke wurde also nicht beobachtet.

Versuch 12 u. 13. 24. IV. 02. Zwei Meerschweinchen wurde in das Kniegelenk 0.5<sup>cem</sup> 92° Alkohols eingespritzt. 25. IV. wurde noch 1<sup>cem</sup> Alkohols eingespritzt. 26. IV. wurde 0.3<sup>cem</sup> von Kultur des gelben Staphylococcus ins Gelenk eingespritzt. 27. IV. wurden die Meerschweinchen chloroformiert und Kulturen angelegt. Nach 24 Stunden: Aus dem Gelenke reichliche Kultur; aus der Milz eine Kolonie; das Blut, die Leber, die Nieren, die Lunge steril. Bei dem Kontroll-Meerschweinchen, dem Alkohol zweimal ins Gelenk eingespritzt wurde, erwiesen sich alle Organe steril.

Versuch 14 u. 15. 20. IV. 02. Zwei Meerschweinchen wurde in das linke Kniegelenk 0.5<sup>cem</sup> 96° Alkohols eingespritzt. 21. IV. wurden 0.3<sup>cem</sup> von Kultur des gelben Staphylococcus eingespritzt. 22. IV. wurden die

Meerschweinchen chloroformiert und Kulturen angesetzt. 23. IV. Aus dem Gelenke Reinkultur des gelben Staphylococcus; das Blut, die Leber, die Nieren, die Milz und die Lungen erwiesen sich steril.

Ein Übergang der Mikroben aus dem nach ein- und zweimaligem Einspritzen von Alkohol entzündeten Gelenke ins Blut und in die Organe wurde also fast gar nicht beobachtet.

Infolge der in meinem Laboratorium von Dr. E. F. Weber (17) experimentell festgestellten Tatsache, daß das Chinin die Proliferation oder, besser gesagt, die protoplasmatische Tätigkeit der Bindegewebszellen anregt, bestrebte ich mich, diese Gewebszellen durch vorgängige Einspritzungen von Chinin zu reizen, und spritzte, nachdem auf diese Weise frische protoplasmatische Grenzwälle sich gebildet hatten, sodann in die Gelenke Staphylokokkenkulturen ein.

Versuch 16 u. 17. Zwei Meerschweinchen wurde an ein und demselben Tage in das Kniegelenk zweimal je 0.5 <sup>ccm</sup> 10 prozentiger Chininlösung und 24 Stunden später 0.3 <sup>ccm</sup> von der Kultur des gelben Staphylococcus injiziert. Nach 48 Stunden folgte der Chloroformtod und es wurden Kulturen angelegt. Die Resultate waren folgende: Aus dem Gelenke reichliche Kultur; aus der Milz 3 Kolonien, aus der Leber 2, aus den Nieren 1; aus dem Blute reichliche Kultur.

Versuch 18 u. 19. Zwei Meerschweinchen wurde dreimal innerhalb 3 Tagen je 0.5, 0.7 und 1 <sup>ccm</sup> 10 prozentiger Lösung salzsauren Chinins und dann 24 Stunden später Kultur des gelben Staphylococcus in die Kniegelenke eingespritzt. Nach weiteren 24 Stunden wurden die Meerschweinchen chloroformiert und Kulturen auf Agar-Agar angelegt. Aus den Gelenken reichliche Kultur; das Blut und die Organe steril.

Der Übergang von Staphylokokken aus den mäßig und spezifisch durch Chinin entzündeten Gelenken war also sehr begrenzt; bei stärkerer Chininreizung der Bindegewebszellen des Gelenkes (wiederholte Einspritzungen, andauernde Entzündungsreaktion) wurde kein Übergang von Streptokokken ins Blut und die Organe beobachtet.

Da die Staphylokokken bei ihrem Eindringen in die Gewebe Nekrose an der Infektionsstelle hervorrufen und dann durch Einwanderung von Leukozyten Eiterungen hervorrufen, so war es angezeigt, die Versuche durch solche mit Streptokokken zu ergänzen. Die letzteren vermehren sich bei vielen Erkrankungen in latenter Weise, d. h. sie verbreiten sich oft in den benachbarten Lymphspalten und nisten sich in den regionären Lymphdrüsen ein, ohne sichtbare Veränderungen hervorzurufen.



### 3. Serie. Versuche mit Streptokokkeneinspritzungen in Kniegelenke von Meerschweinchen.

Den Meerschweinchen Nr. 20, 21, 22, 23, 24 und 25 wurden 0.2 ccm von Bouillonaufschwemmung virulenter pyogener Streptokokken in die Kniegelenke eingespritzt.

Nr. 20 wurde nach 24 Stunden chloroformiert. In Agarkulturen aus dem Gelenke wurden viele Streptokokken erhalten; aus dem Blute 6 Kolonien, aus der Milz 5, aus der Leber 12 und aus den Nieren 2.

Nr. 21 wurde nach 2 × 24 Stunden chloroformiert. In Kulturen aus dem Gelenke eine Menge Streptokokken; die Leber, die Milz, die Nieren und das Blut steril.

Nr. 22 wurde nach 4 Tagen chloroformiert. Dasselbe Resultat wie bei Nr. 21.

Nr. 23 wurde nach 6 Tagen chloroformiert. Dasselbe negative Resultat wie beim vorigen Versuche.

Nr. 24 wurde nach 8 Tagen chloroformiert. Dasselbe Resultat.

Nr. 25 wurde nach 10 Tagen chloroformiert. Aus dem Gelenk wurden 8 Kolonien gewonnen; alle Organe und das Blut steril.

Der Übergang von Streptokokken aus den Gelenken wurde also nur im Laufe der ersten Tage beobachtet. Nach 2 bis 10 Tagen fand kein Übergang von Mikroben mehr statt. Das kann mit dem Umstande erklärt werden, daß während der ersten 24 Stunden, bei Abwesenheit protoplasmatischer Grenzwälle aus Leukozyten und von Antikörpern der Übergang von Streptokokken aus den Gelenken in die Organe und das Blut ohne Hindernisse stattfindet; daß dagegen nach der Bildung jener Hindernisse im Laufe der nächsten Tage den Mikroben undurchdringliche Schranken und Sperren gesetzt sind, die ihr Eindringen ins Blut und die Organe verhindern.

Vielleicht aber waren die bei den Versuchen von mir gewählten Quantitäten der Mikroben zu groß? Es wurden deswegen noch Versuche mit geringen Quantitäten und zwar von Staphylokokken ausgeführt.

12. II. 03 wurde den Meerschweinchen Nr. 26, 27, 28 und 29  $\frac{1}{10000}$  Platinöse<sup>1</sup> von einer auf Agar-Agar kultivierten, 24 Stunden alten Staphylokokkenkultur in die Kniegelenke eingespritzt. Nach 4 Stunden wurden Nr. 26 und 27 chloroformiert. In Kulturen auf Agar-Agar erwies sich ein reichlicher Übergang von Mikroben in die Leber, die Nieren, den Harn, die Milz und das Blut.

Nr. 28 und 29 wurden nach 24 Stunden chloroformiert. In den Kulturen aus der Leber und den Nieren zeigten sich zahlreiche Kolonien, aus der Milz 2 Kolonien, aus dem Blute 1; der Harn und die Lunge steril.

---

<sup>1</sup> Bei dem Verdünnungsgrad 1:100000 einer Platinöse wuchsen auf Agar-Agarplatten noch 110 bis 127 Kolonien heran.

Diese Kontrollversuche zeigen also, daß Staphylo- und Streptokokken, in großen oder geringen Quantitäten in die Gelenke eingespritzt, rasch in die verschiedenen Organe übergehen, besonders im Laufe der ersten 24 Stunden nach der Infektion. Diese Verbreitung ist abhängig einerseits von der Infektions-, andererseits von der Immunitätsstärke.<sup>1</sup> Sie schwankt aber auch je nach der Mikrobenart und der Gattung des Tieres. So wurden die besprochenen Versuche mit pyogenen Mikroben durch solche mit Bazillen des Abdominaltyphus ergänzt. Es erwies sich, daß diese Mikroben nach ihrer Einführung in das Kniegelenk eines Meerschweinchens in der Quantität von  $\frac{1}{10000}$  Öse (in Kulturen auf Agar-Agar sehr viele Kolonien) im Verlaufe von 4 Stunden in die Organe noch nicht übergingen (2 Versuche), nach 24 Stunden aber in der Milz nachzuweisen waren.

Aus meinen Versuchen folgt also: a) daß die Verbreitung pyogener Mikroben (Staphylokokken) aus den nicht entzündeten Gelenken im Laufe der ersten 24 Stunden nach der Infektion beträchtlich ist, nach 2—3—5—8 und 10 mal 24 Stunden massenhaft stattfindet; b) daß die Streptokokken sich aus den Gelenken hauptsächlich im Laufe der ersten Stunden und Tage nach der Infektion verbreiten; die darauf folgende Entzündungsreaktion der Gewebe aber starke Schranken gegen die Verbreitung der von mir angewandten Streptokokken, wenigstens bei Meerschweinchen, bildet; c) daß die Verbreitung der Staphylokokken aus bereits entzündeten Geweben von Meerschweinchen wenig oder gar nicht beobachtet wird, je nach dem Grade der durch die Entzündung gebildeten Schranken; d) daß die protoplasmatischen, durch Entzündung hervorgerufenen Grenzwälle den Mikrobenübergang von dem Infektionsplatze ins Blut und in die Organe verzögern und zwar in höherem Grade als die Anhäufung von vielkernigen Leukozyten, die indessen ebenfalls ein Hindernis für die Mikrobenverbreitung bildet; e) daß die Verbreitung pyogener Kokken im Organismus außerdem abhängt von der Virulenz der Mikroben, ihrer Quantität, der Gattung des Tieres und der Immunität oder der Disposition des einzelnen Tieres.

Zur Ergänzung der angeführten Versuche war es erwünscht, noch Versuche mit dichten und für Mikroben im geringen Grade durchgängigen Geweben zu machen. Hierzu schienen Augen von Meerschweinchen und Kaninchen besonders geeignet.

---

<sup>1</sup> Vgl. meine Versuche über den Gang der Mikrobeninfektion und der Verbreitung der Mikroben bei immunen Tieren in meiner schon erwähnten ersten Arbeit.

#### 4. Serie. Übergang pyogener Mikroben aus den Augen von Meerschweinchen und Kaninchen.

13. XII. 03 wurde den Meerschweinchen Nr. 30 und 31 0.1 Öse von Kultur des gelben Staphylococcus in die Vorderkammer des Auges eingespritzt. Nach 24 Stunden wurden die Tiere chloroformiert. Kulturen wiesen reichliche Mengen der Mikroben im Auge nach; Kulturen aus den Organen und dem Blute blieben steril.

14. XII. wurden parallel dem vorigen Versuche mit Meerschweinchen Nr. 32 und 33 gemacht. Sie wurden nach 2 mal 24 Stunden chloroformiert. Dasselbe Resultat.

16. XII. Gleichen Versuch mit Meerschweinchen Nr. 34 und 35. Chloroformiert nach 3 mal 24 Stunden. Dasselbe Resultat.

17. XII. wurde den Meerschweinchen Nr. 36 und 37 0.2 Öse Staphylokokkenwasser-Emulsion ins Auge eingespritzt. Sie wurden nach  $4 \times 24$  Stunden chloroformiert. In den Kulturen aus dem Auge reichlicher Mikrobewuchs; das Blut, die Leber und die Nieren steril; aus der Milz reichlicher Wuchs von Staphylokokken.

17. XII. wurde den Meerschweinchen Nr. 38 und 39 0.2 Öse von Staphylokokkenkultur eingespritzt. Nr. 38 wurde 5, Nr. 39 6 Tage nach der Infektion chloroformiert. Bei beiden Tieren ulzeröse Keratitis und Panophthalmitis. In Kulturen aus dem Auge wurde bei beiden reichliches Wachstum von Staphylokokken beobachtet; bei Nr. 38 erwiesen sich alle Kulturen aus dem Blute und den Organen steril, bei Nr. 39 die Milz und das Blut steril; aus der Leber und den Nieren wurde nur eine Staphylokokkenkolonie erhalten.

Um den Gang der Augeninfektion bei der Einspritzung geringer Quantitäten von Staphylokokkenkulturen zu untersuchen, wurden folgende Versuche gemacht:

Den Meerschweinchen Nr. 40, 41, 42 und 43 wurde 0.0001 Öse 24 Stunden alter Staphylokokken-Agarkultur eingespritzt, 4 Stunden nach dem Versuche wurden Nr. 40 und 41 chloroformiert. In Kulturen auf Agar-Agar wurde aus dem Auge reichlicher Mikrobewuchs erhalten; die Leber die Milz und das Blut gaben ebenfalls zahlreiche Staphylokokkenkolonien; die Nieren erwiesen sich steril. Die zwei letzten Meerschweinchen Nr. 42 und 43 wurden nach 2 mal 24 Stunden chloroformiert; in Kulturen aus dem Auge reichlicher Mikrobewuchs; Kulturen aus den Organen und dem Blute blieben steril.

Demnach finden bei Meerschweinchen bei akuten Augenentzündungen, die mit Eiterungsprozessen verbunden sind, in vielen Fällen im Laufe der ersten drei Tage nach der Infektion kein Übergang pyogener Mikroben ins Blut und in die Organe statt; manchmal beginnt ein solcher Übergang erst am vierten Tage, auch dann aber erfolgt er langsam und in geringen Quantitäten. Vereinzelte Mikroben, wie sie in meinen Versuchen durch die Kulturen nachgewiesen sind, gehen offenbar nach ihrer Verbreitung aus

den infizierten Augen in den Organen und im Blute unter der Wirkung von Immunkörpern zugrunde. Wenigstens waren sie nicht imstande, Eiterungsprozesse in den Organen hervorzurufen.

Es bot auch Interesse, diese Verhältnisse hinsichtlich der Streptokokkeninfektion zu untersuchen.

Am 29. XII. 03 wurde den Meerschweinchen Nr. 44, 45, 46, 47, 48, 49 und 50 0.2<sup>cem</sup> Bouillonemulsion eines pyogenen Streptococcus ins Auge eingespritzt. Nach 24 Stunden wurden Nr. 44 und 45 chloroformiert. Aus dem Auge Reinkultur von Streptokokken; die Organe und das Blut steril. Nr. 46 wurde nach 2 mal 24, Nr. 47 nach 3 bis 4 mal 24 Stunden chloroformiert. Das Auge ist hyperämisch; die Hornhaut trübe; in der Vorderkammer trübes Exsudat. Dasselbe Kulturresultat wie bei den vorigen Versuchen. Nr. 48 wurde nach 4 mal 24 Stunden chloroformiert. In Kulturen aus dem Auge 74 Streptokokkenkolonien, aus der Leber 107, aus dem Blute 111, aus der Milz 98, aus den Nieren 63. Bei Nr. 49, welches nach 6 Tagen chloroformiert wurde, ist kein Übergang von Mikroben aus dem Auge festgestellt. Kulturen aus den Organen und dem Blute blieben steril. Bei Nr. 50, das ich nach 8 Tagen chloroformierte, wurde ein ununterbrochener Streptokokkenrasen aus dem Auge und viele Kolonien aus der Leber und der Milz erhalten.

Zwei Kaninchen wurde am 10. I. 03 0.000 001<sup>cem</sup> eines in hohem Grade virulenten Streptococcus<sup>1</sup> in die Vorderaugenkammer eingespritzt. Nach 48 Stunden gingen die Kaninchen ein. In Kulturen aus allen Organen und dem Blute reichlich Streptokokkenkulturen.

Man kann also für die Streptokokkenaugeninfektionen aus den Versuchen ähnliche Schlüsse ziehen, wie für die Staphylokokkeninfektionen. Es wird kein Übergang der für die Meerschweinchen mäßig virulenten Streptokokken aus den Augen in die Organe und das Blut im Laufe der ersten 24 bis 48 Stunden nach der Infektion beobachtet. Die Bedeutung, welche die Virulenz der Mikroben für die Versuchsergebnisse hat, tritt besonders scharf hervor, wenn man den Gang der Streptokokkenaugeninfektionen bei Meerschweinchen mit dem Gange der Streptokokkeninfektionen des Auges bei Kaninchen vergleicht: Während die Streptokokken, für Meerschweinchen nicht virulente Mikroben, bei diesen Tieren aus dem Auge ins Blut und in die Organe nicht übergehen, verbreitet sich bei Kaninchen ein für diese und für den Menschen stark virulenter Streptococcus aus dem Auge in alle Organe und Gewebe.

<sup>1</sup> Ein solcher sich durch hohen Virulenzgrad auszeichnender Streptococcus wurde aus dem Blute einer an Puerperalsepsis gestorbenen Frau von meinem Assistenten, Dr. M. P. Neschtschadimenko, erhalten und von ihm bei der Immunisation von Pferden zur Gewinnung von Antistreptokokkenserum benutzt.

Noch überzeugendere Beobachtungen über die Mikrobenverbreitung im Organismus von lokalen Infektionen aus wurden von mir bei Versuchen über die Verbreitung pyogener Mikroben ins Blut und in die Organe aus der Pleurahöhle gemacht.

### 5. Versuchsserie.

Am 26. I. 03 wurden den Meerschweinchen Nr. 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 und 58 je 0.2<sup>cem</sup> einer Wasseremulsion 3 tägiger Staphylokokkenkultur, deren Virulenz durch Wirkung von Sonnenlicht im Laufe von 24 Stunden geschwächt war, eingespritzt. Nr. 51 und 52 wurden nach 24 Stunden chloroformiert. In Kulturen wurden Staphylokokken aus der Pleura, den Lungen, der Milz (16 Kolonien) und der Leber (9 Kolonien) erhalten; das Blut war steril. Nr. 53 und 54 wurden nach 2 mal 24 Stunden chloroformiert. Es wurde Mikrobenübergang in die Leber, die Lunge, die Milz festgestellt. Nr. 55 und 56 wurden nach 4 mal 24 Stunden chloroformiert. Reichlicher Übergang in die Nieren, den Harn und die Lungen. Nr. 57 und 58 gingen nach 12 Tagen ein. In Kulturen zahlreiche Kolonien aus der Pleura, der Milz, der Leber, der Lunge, den Nieren und dem Harne.

Aus diesen Versuchen folgt, daß ein Übergang pyogener Mikroben aus der Pleura in die Gewebe und Organe unzweifelhaft eintritt.

Versuche mit Einspritzungen geringer Quantitäten von Streptokokken in die Pleura gaben dieselben Resultate.

Am 14. II. wurde den Meerschweinchen Nr. 59 und 60 0.0001 Öse von Streptokokkenkulturen in die Pleura eingespritzt. Nach 4 Stunden wurden die Meerschweinchen chloroformiert. In Kulturen reichliches Wachstum aus der Pleura, dem Blute, der Milz, der Leber und den Nieren.

Am 16. II. Versuche gleich den vorigen mit Meerschweinchen Nr. 61 und 62. Chloroformieren nach 24 Stunden. In Kulturen reichliches Wachstum aus der Pleura, dem Blute, den Nieren, der Milz. Die Leber steril.

Ohne im einzelnen alle Versuche hier anzuführen, füge ich nur hinzu, daß Typhusbazillen (0.0001 Öse) in die Pleura von Meerschweinchen injiziert nach vier Stunden in die Nieren und den Harn übergegangen waren und nach 24 Stunden und 3 mal 24 Stunden manchmal noch im Blute (sechs Versuche) sich fanden, während in drei Versuchen alle Organe nach 2 mal 24 und 3 mal 24 Stunden steril gefunden wurden. Der Übergang der Typhusbazillen aus der Pleura der Meerschweinchen — für welche diese Mikroben wenig virulent sind — geschieht demnach durchs Blut in den Harn, ohne daß dabei die übrigen Organe und Gewebe affiziert werden. Die Bazillen gehen in dem wenig für sie empfänglichen Meerschweinchenkörper zugrunde oder werden rasch durch die Nieren mit dem Harne ausgeschieden, nachdem sie im Blute durch dessen bakterizide Wirkung geschwächt sind.

Um zu bestimmen, ob die pyogenen Mikroben auch bei relativer Immunität aus der entzündeten Pleura in die Organe übergehen, wurden — allerdings nur in geringer Zahl — Versuche gemacht, welche positive Resultate gaben. Ich führe zwei derartige Versuche an:

Am 26. II. 03 wurde den Meerschweinchen Nr. 61 und 62 je 0.5<sup>cem</sup> 3 tägiger, unter der Wirkung von Sonnenlicht im Laufe von 24 Stunden geschwächter Staphylokokkenkultur eingespritzt. Am 15. III., nach 18 Tagen, wurden die Einspritzungen wiederholt (0.5<sup>cem</sup>). Am 14. IV., nach 29 Tagen, wurde noch einmal dieselbe Quantität derselben Kultur eingespritzt und nach weiteren 24 Stunden, am 15. IV., wurden beide Tiere chloroformiert. In Kulturen aus der Pleura zahlreiche Staphylokokkenkolonien, aus der Milz 12, bzw. 17 Kolonien, aus der Leber 5, bzw. 7; das Blut, die Nieren und der Harn steril.

In meiner ersten Arbeit über Immunität und Infektion zeigte ich, daß der gesunde Organismus von den eingeführten Mikroben nach zwei bis drei Wochen sich befreit. Kulturen aus den Organen infizierter und chloroformierter Tiere ergaben nämlich  $\frac{1}{2}$ , 1, 5 bis 8, 12 bis 24 Stunden, 3, 5, 7 und bis zu 14 Tagen ein positives Resultat; während nach Verlauf von 14 Tagen die Organe und Gewebe sich keimfrei erwiesen. Bei kranken Tieren (mit Alkohol vergifteten, durch Hungern, gangränöse Prozesse geschwächten) verschwanden dagegen die Mikroben aus dem Organismus erst im Laufe von drei Wochen. Aus diesen Versuchen zog ich damals die Folgerung, daß der Organismus bei akuten Infektionen von den Mikroben nach zwei bis vier Wochen sich befreit. Darum wiederholte ich nunmehr zur Klärung jener Frage die Mikropeneinspritzungen nach drei bis vier Wochen, erhielt aber auch hier positive Resultate: die Mikroben gingen aus der Pleura, also auch bei relativer Immunität des Organismus über, wenn offenbar auch in geringeren Quantitäten als beim voll-empfindlichen Organismus. Leider habe ich diese interessante Erscheinung nicht bei im hohen Grade immunisierten Tieren weiter verfolgt, obwohl in meiner ersten Arbeit Tatsachen angeführt sind, welche auf die eine Mikrobenverbreitung hemmende Kraft des immunen Organismus unter den gewählten Versuchsbedingungen hinweisen.

Aus meinen Versuchen erhellt, daß neben zahlreichen anderen, den Verbreitungsprozeß und den Infektionsgang beeinflussenden Faktoren auch der Zustand der Gewebe, ihr Bau und ihre physiologische Funktion eine Rolle spielen. Hinsichtlich der letzteren gaben meine Versuche an den Gelenken, dem Auge und der Pleura übereinstimmende und positive Resultate. Es gibt offenbar in diesen Geweben und Organen günstige Verhältnisse zur Aufnahme der Mikroben und ihrer Verbreitung in entfernte Organe: nämlich in den Gelenken die Drucksteigerung beim Einspritzen von Flüssigkeiten und bei Bewegungen; im Auge ebenfalls die Druck-

steigerung; in der Pleura außerdem breite offene lymphatische Spalten, pleurale Brunnen, die das Eindringen von Mikroben in das subpleurale Netz und ihre Reservoirs begünstigen.

Nicht so leicht findet die Selbstinfektion aus den offenen Organismushöhlen statt, die im normalen Zustande Mikroben enthalten, wie der Mund, der Darmkanal, die Vagina. Von meinen Versuchen zur Erforschung des Infektionsvorganges von der Mundhöhle aus seien in Kürze einige hier mitgeteilt:

Am 29. VIII. 03 wurde auf die Wangenschleimhaut der Meerschweinchen Nr. 63 und 64 mit einem Platinspatel eine dünne Schicht von 24 stünd. Kultur des gelben Staphylococcus aufgetragen. Die Tiere wurden nach 2 Stunden chloroformiert; es wurde ein negatives Resultat erhalten. Den Meerschweinchen Nr. 65 und 66 wurde auf die Mundschleimhaut mit einem Platinspatel Kultur von Typhusbazillen aufgetragen. Nr. 65 wurde nach 24 Stunden chloroformiert; alle Kulturen aus den Organen erwiesen sich steril. Nr. 66 wurde nach 3 Tagen chloroformiert; Kulturen aus allen Organen bis auf die Milz steril; nur aus dieser wurde auf Agar-Agar ein ununterbrochener Rasen von Typhusbazillen erhalten.

Auch diese Versuche zeigen, daß der Mikrobenübergang aus der Mundhöhle in ihrem normalen Zustande sehr behindert ist. Die Staphylokokken dringen bei den Meerschweinchen während der ersten 48 Stunden nicht durch die normale Mundschleimhaut in die Organe und Gewebe ein. Ein Übergang in die Milz ist nur beim Versuche mit den Typhusbazillen festgestellt worden, wobei allerdings ihr Erscheinen in der Milz auch mit ihrem Verschlucktwerden und darauffolgendem Durchdringen durch die Darmwände in den Chylos, die Lymphreservoirs der Därme und ins Blut erklärt werden kann. Bei der Kauterisation der Mundschleimhaut mit *Argentum nitricum* oder Ätzkali oder beim Ritzen derselben mit dem Skalpell gehen die Staphylokokken nicht selten aus der Mundhöhle in die Organe und Gewebe schon nach 24 Stunden (vier Versuche) über; ein Übergang von Typhusbazillen wurde bei dieser Versuchsanordnung nicht beobachtet (sechs Versuche), wie sie auch aus der Mundhöhle bei hungernden Meerschweinchen nicht übergingen. Beim Füttern der Schweinchen mit Staphylokokkenkulturen auf Zuckerrübe, die mit geriebenem Glase bestreut war (zwei Versuche), wurde kein Mikrobenübergang in die Organe bemerkt. Bei mit Alkohol vergifteten Meerschweinchen, welche vor dem Versuche 24 Stunden hungerten, fand kein Übergang von Typhusbazillen von der Mundschleimhaut in die Organe und Gewebe statt (zwei Versuche).

Um auf experimentellem Wege den Einfluß verschiedener Bedingungen auf den Durchgang von pyogenen Mikroben durch den Darmkanal festzustellen, wurden Versuche teils bei normalem Darmkanale, teils auch bei

hungernden und alkoholisierten, sowie mit Diarrhöen behafteten Tieren usw. ausgeführt.

Ich führe nur einige besonders typische Versuche hier an.

Am 2. III. 04 wurden zwei Meerschweinchen (Nr. 67 und 68) mit Kulturen des gelben Staphylococcus gefüttert und nach 24 Stunden durch Chloroform getötet. Es wurde kein Übergang aus den Därmen bemerkt. Kulturen aus allen Organen blieben keimfrei.

Am 2. III. wurde zwei Meerschweinchen (Nr. 69 und 70) nach vorläufigem, 2 Tage dauerndem Hungern 24 stündige Agarkultur des gelben Staphylococcus, auf ein Rübenstück gestrichen, gegeben, welches sie ganz verzehrten.

Am 4. III., nach 42 Stunden, wurden die Meerschweinchen chloroformiert. In Kulturen aus den Nieren und dem Harn wurden zahlreiche Staphylokokkenkolonien gefunden; andere Organe und das Blut waren steril.

Seit dem 6. III. 04 erhielten zwei Meerschweinchen (Nr. 71 und 72) 5 Tage ohne Unterbrechung per os je 1 <sup>ccm</sup> 45 prozentigen Alkohols; darauf hungerten sie am 6. Tage. Am 7. Tage wurden sie mit einer halben Agarkultur von gelbem Staphylococcus auf Rübe gefüttert und nach weiteren 24 Stunden durch Chloroform getötet. Das Resultat war bei Nr. 71: in Kulturen aus den Lungen 12 Kolonien, aus der Milz 2, alle übrigen Organe steril; bei Nr. 72: in den Lungen 5 Staphylokokkenkolonien, alle übrigen Organe und das Blut steril.

Am 20. III. 04 erhielten Meerschweinchen Nr. 73 und 74 2 Tage vor dem Versuche per os auf Rotrüben je 0.2 <sup>grm</sup> Kalomel (Diarrhöe; Tiere sehr krank, sitzen in den Käfigen in gekrümmter Haltung); darauf wurden sie mit einer halben Staphylokokken-Agarkultur gefüttert. Nach 48 Stunden Tötung durch Chloroform. Kulturen: im Magen zahlreiche Staphylokokken, im Blute mehrere Kolonien derselben; in der Leber 8 Kolonien; alle übrigen Organe steril.

Am 20. III. 04 wurde Meerschweinchen Nr. 75 nach 2 Tage dauerndem Hungern mit 24 stündiger Kultur von Typhusbazillen (auf Rübe) gefüttert und nach weiteren 24 Stunden chloroformiert. In Kulturen aus dem Magen mehrere Typhusbazillenkolonien; in den Därmen zahlreiche Kolonien; die übrigen Organe und das Blut steril.

Mikrokokken und Bazillen, welche in den Magendarmkanal eingeführt wurden, blieben also im Magen bis zu zwei, in den Därmen bis zu vier Tagen nachweisbar; später wuchsen aus dem Magen und dem Darmkanal keine Kolonien. Bei normalen Zuständen bemerkte ich bei Meerschweinchen keinen Übergang von Typhusbazillen oder von Staphylokokken durch die Darmwand. Alkoholismus und Hungern bilden bei Meerschweinchen keine wesentlich günstigeren Bedingungen zum Übergange von Typhusbazillen aus den Därmen in andere Organe und Gewebe. Nach Hungern und bei Diarrhöen fand aber ein solcher Übergang in Versuchen mit Staphylokokken statt.



Von anderen Schleimhäuten wurde noch die der Vagina geprüft. Die Versuche zeigten, daß durch die unbeschädigte Schleimhaut der Vagina weder Staphylokokken noch Typhusbazillen bei Meerschweinchen in die Organe und Gewebe übergehen (acht Versuche). Bei mechanischen Verletzungen der Vaginaschleimhaut (die Mikroben wurden auf die Schleimhaut nach Schaben mit einem Messer aufgetragen) gingen die Staphylokokken und Typhusbazillen manchmal schon nach 24 und 48 Stunden in die Nieren und den Harn (vier Versuche) über, manchmal fand aber kein Übergang statt (sechs Versuche). Nach Kauterisation der Schleimhaut mit einem Stäbchen von *Argentum nitricum* oder Ätzkali (vier Versuche) gingen die Staphylokokken in die Leber, das Blut und den Harn über; die Typhusbazillen taten das unter diesen Bedingungen nicht (vier Versuche).

Endlich wurden, um den Versuch von Prof. J. J. Metschnikow zu widerlegen, welcher in seinem Buche über Immunität gegen mich behauptete, daß die Mikroben in den Harn nicht übergehen, Versuche bei Kaninchen in der Weise gemacht, daß ihnen in das Unterhautgewebe 1<sup>cem</sup> Staphylokokkenkultur eingeführt, darauf sogleich die Bauchhöhle des Tieres geöffnet und in die Harnblase ein Katheter eingeführt wurde. In Kulturen aus dem Harne zeigten sich nach zwei Stunden keine Mikroben; die Quantität des Harnes war indessen gering, und auch nach vier Stunden waren nur einige Harntropfen zu gewinnen.

Offenbar sind die von J. J. Metschnikow beschriebenen Versuchsbedingungen vollständig abnorm, da bei ihnen die Wirkung der Bauchpresse auf die Zirkulation des Blutes und der Lymphe sich nicht geltend machen kann, die Zirkulation des Blutes und der Atmungsprozeß des Tieres dabei verändert sind, und die Arbeit des Herzens und der Nieren vermindert ist, bei solchen Bedingungen aber die Ausscheidung von Mikroben mit dem Harne nicht stattfinden kann. Als ich dagegen Kaninchen hochgradig virulente Staphylokokken in das Unterhautgewebe einspritzte, die Infektionsstelle massierte und nach ein bis zehn Stunden den Katheter in die Harnblase einführte, erhielt ich aus dem Harne Staphylokokken. So wurden in einem Versuche aus dem Harne auf einer Platte eine Stunde nach dem Einspritzen zwölf Staphylokokkenkolonien erhalten, nach zwei Stunden elf Kolonien, nach drei Stunden sieben, nach zwölf Stunden gegen 150, nach 24 Stunden sehr viele Kolonien. Nach 48 Stunden verendete das Tier.

In einem anderen Versuche, ohne Massage, wurden nach der Einspritzung von 0.5<sup>cem</sup> Bouillonemulsierung des gelben *Staphylococcus* auf einer Platte aus dem Blute nach Verlauf einer Stunde elf Kolonien erhalten, nach drei Stunden zwölf, nach zehn Stunden zehn, nach 24 Stunden 0.

Diese Versuche zeigen, daß die Staphylokokken, welche in das Unterhautgewebe eingeführt wurden, ihre Ausscheidung auf die ersten zehn bis zwölf Stunden konzentrieren. Die Ausscheidung vermindert sich bedeutend und stockt manchmal ganz schon 24 Stunden nach der Injektion (acht Versuche). Bei subkutanen Infektionen werden die pyogenen Mikroben mit dem Harn hauptsächlich während der frühen Infektionsperiode, die ich in meiner ersten Arbeit „Eliminationsperiode“ nannte, ausgeschieden. Nach 24 Stunden vermehren sich die in den Malpighischen Körpern und ihren Kapseln stecken gebliebenen Mikroben in denselben, versperren alle Gewebsspalten in ihrer Umgebung und rufen hier Anhäufungen von vielkernigen Leukozyten, sowie die Bildung von protoplasmatischen Entzündungsschranken und endlich ausgesprochene Krankheitsherde hervor. Jene protoplasmatischen Entzündungswände können bald zeitweilig, bald vollständig die Mikrobenausscheidung wie aus den Nieren, so auch aus anderen Organen und Geweben anhalten.

Solcher Art sind die in meinen Versuchen erhaltenen Resultate hinsichtlich des Übergangs und der Verbreitung pyogener Mikroben im Organismus bei lokalen und begrenzten Infektionen. Ich muß zugeben, daß die Ergebnisse in vielen Beziehungen noch ungenügend sind und weiterer Bearbeitung bedürfen. Aber ich wollte mit den angeführten Versuchen auch nur die Richtung weisen, sozusagen, den Weg abstecken für ausführlichere experimentelle Untersuchungen. Das von mir in Angriff genommene Gebiet ist ungeheuer groß und kann nur mit einer großen Reihe einzelner spezieller Arbeiten über die verschiedenen Organe und Gewebe erschöpft werden. Die erhaltenen Resultate berechtigen indessen meines Erachtens schon jetzt zu folgenden Schlüssen:

1. Der Mikrobenübergang bei lokalen Infektionen der Gelenke, der Pleura, des Auges, der Mundhöhle, des Darmkanals und der Vagina in die verschiedenen Organe ist eine durch die mitgeteilten Versuche bewiesene Tatsache.

2. Das Durchdringen von pyogenen Mikroben geschieht bei verschiedenen Tieren mit verschiedener Schnelligkeit, in verschiedenen Quantitäten und unter verschiedenen Bedingungen. Die Leukozytenanhäufungen und die aus Bindegewebszellen bestehenden Granulationswände bilden protoplasmatische Schranken gegen das Eindringen von Mikroben in die Gewebe und Organe.

3. Auf den Mikrobenübergang von unbeschädigten Schleimhäuten und Körperhöhlen aus und auf die Verbreitung und Anhäufung der Mikroben an bestimmten Stellen des Organismus übt eine große Zahl von Faktoren Einfluß aus.

4. Die wichtigsten Faktoren sind folgende: a) die Gattung der Tiere, ihr Alter und ihre Disposition oder Immunität gegenüber dem untersuchten Mikroben; b) die Art des Mikroben, seine Quantität und seine Virulenz für die betreffende Tiergattung; diese beiden Faktorengruppen kombinieren sich verschiedenartig bei akuten örtlich begrenzten Infektionen; c) die Infektionsstelle und der Ernährungszustand, der Zustand der Blutzirkulation und der physischen Statik der Gewebe (elastisches Gleichgewicht) im Moment der Infektion. Die Immunität oder Disposition des Tieres beruht auf dem Vorrat an Ambozeptoren und Alexinen und ist in erster Linie entscheidend für das Eindringen und die Verbreitung der Mikroben von der Infektionsstelle aus.

5. Die Verbreitung von Mikroben im Organismus geschieht von der Infektionsstelle aus hauptsächlich im Laufe der ersten Stunden nach der Infektion bis zu 24 Stunden einschließlich („die Eliminationsperiode“ der Infektionen).

6. Die Ausscheidung von Mikroben durch die Nieren mit dem Harn geschieht ebenso während der ersten Stunden nach der Infektion, bis zu 24 Stunden einschließlich.

7. Mannigfaltige schädliche Einflüsse mechanischer oder chemischer, namentlich toxischer Art, begünstigen das Eindringen von Mikroben in die Gewebe und ihre Verbreitung im Organismus, indem sie die Resistenz der Gewebe schwächen. Nur die für die betreffende Tierspezies im hohen Grade virulenten Mikroben dringen rasch durch die Schleimhäute und die Wände der inneren Höhlen, ohne sichtbare makro- und mikroskopische Veränderungen hervorzurufen, in die Organe und das Blut hinein.

### Literatur-Verzeichnis.

---

1. A. D. Pawlowsky, Zur Frage der Infektion und Immunität. Das Schicksal einiger (hauptsächlich pyogener) Mikroben im Organismus empfänglicher u. immuner Tiere. *Diese Zeitschrift*. 1900. Bd. XXXIII. S. 261. — *Militärmedizin. Journal*. Mai 1899. (Russisch.)
  2. Mæge, *Traité de Bactériologie*. IV. Ausgabe. S. 839.
  3. Wassermann und Kolle, *Handbuch der pathog. Mikroorganismen*. Jena 1903—1906. Die Typhusbazillen.
  4. Streng, Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung einiger Bakterien durch die Nieren. *Dissertation*. Helsingfors 1902. — *Centralblatt für Bakteriologie*. 1902. Nr. 14. S. 439.
  5. Bail, Langenbecks *Archiv*. 1900. Bd. LXII. S. 369.
  6. Calmette et Guérin, *Annales de l'Institut Pasteur*. 1906.
  7. *Russischer Arzt*. 1907.
  8. Alb. Uffenheimer, Die Durchgängigkeit des Magen-Darmkanals neugeborener Tiere für Bakterien und genuine Eiweißstoffe. *Münch. med. Wochenschrift*. 1905. Nr. 32. S. 1539.
  9. *Russischer Arzt*. 1907. Nr. 15. — *Zeitschrift für Tuberkulose*. 1907. Meine Arbeit: Zur Frage über die Infektion des Organismus mit der allg. Tuberkulose usw.
  10. Rogozinski, *Przegląd lekarski*. 15. Novbr. 1902. Nach Übersetzung im: *Russischen Arzt*. 1902. Nr. 48.
  11. Ficker, *Archiv für Hygiene*. Bd. LII. S. 188.
  12. Derselbe, *Ebenda*. 1906. Bd. LVII. S. 56—74.
  13. Derselbe, *Ebenda*. 1906. Bd. LVII. S. 50.
  14. Nötzel, *Beitrag zur klin. Chirurgie*. 1906. Bd. LI. S. 740—760.
  15. Th. Thiede, Wann lassen sich die Erreger des Rotlaufs und der Geflügelcholera nach einer Hautimpfung in den inneren Organen von Mäusen nachweisen? *Dissertation*. Jena 1902.
  16. Gangetto, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1906. Bd. XLI. S. 21—31 und S. 187—185.
  17. E. F. Weber, Die Bedeutung der Leukozyten bei der Heilung der Wunde und Narbenbildung. *Annalen der russ. Chirurgie*. 1898. Bd. III.
-