

Über die Resorption der Bakterien bei localer Infection

Dr. **Josef Halban.**

Aus dem pathologisch-anatomischen Institute der k.k. Universität in Wien.

(Mit 2 Tafeln.)

Die im Nachfolgenden mitgetheilten Untersuchungen hatten zunächst den Zweck, die Vorgänge in den Lymphdrüsen zu studiren, welche bei der Resorption von Bakterien nach einer Infection zu beobachten sind.

Vor Allem waren es zwei Fragen, deren Beantwortung zu geben war:

1. In welcher Zeit gelangen von der Stelle der localen Infection die Bakterien

- a)* in die regionären Lymphdrüsen,
- b)* ins Blut.

2. Welche histologischen Veränderungen entstehen in den Lymphdrüsen nach der Resorption der Bakterien.

Die Beantwortung dieser Fragen scheint von umso grösserem Werthe zu sein, als bisher überhaupt noch nicht der Versuch gemacht wurde, dieselbe zum Gegenstande einer exacten Untersuchung zu machen, trotzdem ja diese Verhältnisse besonders für den Chirurgen von ziemlich grossem Interesse sind.

Handelt es sich ja doch hiebei um die Entscheidung der Frage, wie lange und unter welchen Umständen eine Infection als eine locale zu betrachten ist und die Verhältnisse, die sich hiebei ergeben, werden gewiss bei mancher chirurgischen Indicationsstellung berücksichtigt werden müssen.

Es handelt sich aber weiter um die Frage, was für Veränderungen die Lymphdrüsen selbst eingehen, wenn eine Resorption von Bakterien stattfindet, andererseits kommt aber auch das Schicksal in Betracht, welches die Bakterien finden, wenn sie einmal vom Orte der Infection in die regionären Lymphdrüsen geschwemmt worden sind.

Wir werden ferner zu entscheiden haben, wann die Bakterien im Blute und in den inneren Organen erscheinen und werden dabei die zeitlichen Verhältnisse zwischen der Resorption der Bakterien in die Lymphdrüsen und zwischen ihrer Aufnahme ins Blut zu berücksichtigen haben, weil sich davon ableiten wird lassen, ob die Bakterien in den Drüsen aufgehalten werden, oder ob sie etwa, wie dies auch von manchen Autoren behauptet wird, sogar früher im Blute, als in den Lymphdrüsen erscheinen.

Es sind dies also Fragen, welche einerseits für die Pathologie der Lymphdrüsen, andererseits für die Biologie der Bakterien von Wichtigkeit sind.

Klinisch ist aber ihre Entscheidung besonders deshalb von Bedeutung, weil sich aus der Betrachtung dieser Verhältnisse erkennen lässt, ob wir in den Lymphdrüsen Schutzorgane des thierischen Organismus zu erblicken haben.

Es sind allerdings einige Angaben über diese Verhältnisse in der Literatur zu finden, doch sind sie zum Theil ausserordentlich spärlich und durchaus unzulänglich, oder sie weichen von meinen Befunden wesentlich ab.

Vor Allem zeigt es sich aber, dass von den meisten Untersuchern nur mit Milzbrandbacillen gearbeitet wurde und dass die anderen Bakterien, besonders die Eitercoccen fast vollständig vernachlässigt wurden.

A. In welcher Zeit erscheinen die Bakterien in den regionären Drüsen?

Ganz ohne jedes Protokoll, ohne Angabe der Zeit, ja selbst der Bakterienart, theilt Soubbotine¹ mit, dass er Mikroorganismen, in Muskelwunden geimpft, in den Lymphdrüsen fand.

¹ Soubbotine, Arch. de phys. norm. et pathol. 1881, p. 477.

Fehleisen¹ macht die Angabe, dass Bakterien, in die Bauchhöhle eingespritzt, schon nach einer Stunde in den Lymphdrüsen zu finden sind, noch ehe sie im Blute erscheinen.

Büdinger² und Schnitzler³ constatirten Tetanusbacillen in den regionären Drüsen, ersterer experimentell an Thieren, jedoch erst nach ausgebrochener Krankheit, d. i. wenigstens zwei Tage post infectionem, letzterer bei einem an der Krankheit zu Grunde gegangenen Menschen.

Nissen⁴ machte Versuche mit Milzbrand und gibt an, dass er bei subcutaner Injection von Milzbrandbacillen in die hintere Extremität eines Kaninchens die Bakterien erst 1½ Stunden nach der Infection in den Leistendrüsen finden konnte, bei subcutaner Verreibung der Bacillen in eine Hauttasche aber erst nach 3—4 Stunden. Den Nachweis führte er in der Weise, dass er die Drüsen in toto in die Rückenhauttasche von weissen Mäusen einnähte. Nissen führt nur einige wenige Protocolle an.

Frank und Lubarsch⁵ impften Meerschweinchen subcutan mit *Anthrax*-Sporenfäden und fanden erst 19 Stunden nach der Infection die Bacillen in den regionären Drüsen zur selben Zeit, wie in den inneren Organen und sie folgern daraus, dass die regionären Lymphdrüsen nicht als Prädispositionsstellen für die Ablagerung von Milzbrandbacillen angesehen werden können, und dass die Aufnahme der Bacillen in den Organismus »durch directes Einwachsen derselben in die Blutgefäße und nicht allein auf dem Umwege durch die Lymphgefäße geschieht«.

Es ist jedoch bei dieser Arbeit wichtig, hervorzuheben, dass die Autoren die Anfangsstadien der Infection nicht untersuchten, sondern dass ihre frühesten Untersuchungen bei 12 Stunden post infectionem begannen.

Es kam ihnen bei ihren Versuchen auch mehr darauf an, das Verhalten der Lymphdrüsen als Ablagerungsstätte der Bakterien nach bereits erfolgtem Übergange ins Blut in der

¹ Fehleisen, Sitzungsber. der phys.-med. Ges., 1882.

Büdinger, Wr. klin. Wochenschr., 1893.

³ Schnitzler, Centralbl. für Bakteriologie, 1893.

⁴ Nissen, Deutsche med. Wochenschr., Nr. 53, 1891.

⁵ Frank und Lubarsch, Zeitschr. für Hygiene, XI, 1891.

Es handelt sich aber weiter um die Frage, was für Veränderungen die Lymphdrüsen selbst eingehen, wenn eine Resorption von Bakterien stattfindet, andererseits kommt aber auch das Schicksal in Betracht, welches die Bakterien finden, wenn sie einmal vom Orte der Infection in die regionären Lymphdrüsen geschwemmt worden sind.

Wir werden ferner zu entscheiden haben, wann die Bakterien im Blute und in den inneren Organen erscheinen und werden dabei die zeitlichen Verhältnisse zwischen der Resorption der Bakterien in die Lymphdrüsen und zwischen ihrer Aufnahme ins Blut zu berücksichtigen haben, weil sich davon ableiten wird lassen, ob die Bakterien in den Drüsen aufgehalten werden, oder ob sie etwa, wie dies auch von manchen Autoren behauptet wird, sogar früher im Blute, als in den Lymphdrüsen erscheinen.

Es sind dies also Fragen, welche einerseits für die Pathologie der Lymphdrüsen, andererseits für die Biologie der Bakterien von Wichtigkeit sind.

Klinisch ist aber ihre Entscheidung besonders deshalb von Bedeutung, weil sich aus der Betrachtung dieser Verhältnisse erkennen lässt, ob wir in den Lymphdrüsen Schutzorgane des thierischen Organismus zu erblicken haben.

Es sind allerdings einige Angaben über diese Verhältnisse in der Literatur zu finden, doch sind sie zum Theil ausserordentlich spärlich und durchaus unzulänglich, oder sie weichen von meinen Befunden wesentlich ab.

Vor Allem zeigt es sich aber, dass von den meisten Untersuchern nur mit Milzbrandbacillen gearbeitet wurde und dass die anderen Bakterien, besonders die Eitercoccen fast vollständig vernachlässigt wurden.

A. In welcher Zeit erscheinen die Bakterien in den regionären Drüsen?

Ganz ohne jedes Protokoll, ohne Angabe der Zeit, ja selbst der Bakterienart, theilt Soubbotine¹ mit, dass er Mikroorganismen, in Muskelwunden geimpft, in den Lymphdrüsen fand.

¹ Soubbotine, Arch. de phys. norm. et pathol. 1881, p. 477.

Fehleisen¹ macht die Angabe, dass Bakterien, in die Bauchhöhle eingespritzt, schon nach einer Stunde in den Lymphdrüsen zu finden sind, noch ehe sie im Blute erscheinen.

Büdinger² und Schnitzler³ constatirten Tetanusbacillen in den regionären Drüsen, ersterer experimentell an Thieren, jedoch erst nach ausgebrochener Krankheit, d. i. wenigstens zwei Tage post infectionem, letzterer bei einem an der Krankheit zu Grunde gegangenen Menschen.

Nissen⁴ machte Versuche mit Milzbrand und gibt an, dass er bei subcutaner Injection von Milzbrandbacillen in die hintere Extremität eines Kaninchens die Bakterien erst 1½ Stunden nach der Infection in den Leistendrüsen finden konnte, bei subcutaner Verreibung der Bacillen in eine Hauttasche aber erst nach 3—4 Stunden. Den Nachweis führte er in der Weise, dass er die Drüsen in toto in die Rückenhauttasche von weissen Mäusen einnähte. Nissen führt nur einige wenige Protocolle an.

Frank und Lubarsch⁵ impften Meerschweinchen subcutan mit *Anthrax*-Sporenfäden und fanden erst 19 Stunden nach der Infection die Bacillen in den regionären Drüsen zur selben Zeit, wie in den inneren Organen und sie folgern daraus, dass die regionären Lymphdrüsen nicht als Prädilectionsstellen für die Ablagerung von Milzbrandbacillen angesehen werden können, und dass die Aufnahme der Bacillen in den Organismus »durch directes Einwachsen derselben in die Blutgefässe und nicht allein auf dem Umwege durch die Lymphgefässe geschieht«.

Es ist jedoch bei dieser Arbeit wichtig, hervorzuheben, dass die Autoren die Anfangsstadien der Infection nicht untersuchten, sondern dass ihre frühesten Untersuchungen bei 12 Stunden post infectionem begannen.

Es kam ihnen bei ihren Versuchen auch mehr darauf an, das Verhalten der Lymphdrüsen als Ablagerungsstätte der Bakterien nach bereits erfolgtem Übergange ins Blut in der

¹ Fehleisen, Sitzungsber. der phys.-med. Ges., 1882.

² Büdinger, Wr. klin. Wochenschr., 1893.

³ Schnitzler, Centralbl. für Bakteriologie, 1893.

⁴ Nissen, Deutsche med. Wochenschr., Nr. 53, 1891.

⁵ Frank und Lubarsch, Zeitschr. für Hygiene, XI, 1891.

gleichen Weise zu studiren, wie sie es bei anderen Organen, z. B. Milz, Leber, Knochenmark, thaten und zu constatiren, ob die Lymphdrüsen in besonderem Masse als Ablagerungsdepôt anzusehen sind.

Colin¹ konnte bei subcutaner Verimpfung eines Tropfen Blutes von einem an Milzbrand verendeten Thiere nicht vor 11—12 Stunden Bakterien in den Drüsen (von Herbivoren) nachweisen. Colin führt jedoch den Nachweis der Bacillen nur ungenau durch mikroskopische Untersuchung der Organe, da er noch auf dem Standpunkt steht, dass sich die Bakterien auf künstlichen Nährböden nicht züchten lassen.

Da die Drüsen trotzdem schon früher für Thiere, auf welche sie überimpft wurden, pathogen waren und typischen Milzbrand erzeugten, schloss er, dass die Toxine vor den Bakterien in die Lymphdrüsen gelangen, und dass die Bacillen nur etwas Secundäres zu bedeuten haben.

Diese spärlichen Auskünfte sind so ziemlich Alles, was zunächst über die Frage, wann die Bakterien nach einer Infection in den regionären Lymphdrüsen erscheinen, in der Literatur zu finden ist.

Ich habe nun eine grössere Reihe von Untersuchungen über diese Verhältnisse angestellt.

Verwendetes Material.

Für meine Experimente wählte ich als Versuchsthier das Kaninchen.

Ich verwendete dieses Thier ausschliesslich, weil die Beibehaltung der Species für den Vergleich wichtig erscheint.

Mäusen und Meerschweinchen zog ich die Kaninchen deshalb vor, weil ihre Grösse und die Grösse ihrer Organe das Experimentiren erleichtert. Vor Hunden haben sie neben dem Vorzug der Billigkeit auch den, dass sie für Eitercoccen empfänglicher sind.

Von Bakterienarten kamen in Verwendung: *Anthrax*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Diplococcus pneumoniae* Fränkel-Weichselbaum, *Bac. prodigiosus*, *Bac. subtilis*, *Sarcina aurantiaca*.

¹ Colin, Bullet. de l'Acad. de méd., 1878. Nr. 10, p. 199.

Für die Wahl dieser Bakterien waren verschiedene Momente massgebend.

Es kam vor Allem darauf an, pathogene und nicht pathogene Bakterien auf ihr Resorptionsverhalten zu prüfen.

Von den pathogenen wurden eingehend studirt der Milzbrandbacillus und der *Staphylococcus pyogenes aureus*, während sich der *Streptococcus* und der *Diplococcus lanceolatus* wegen des zarten und spärlichen Wachstums auf künstlichen Nährböden und wegen der etwas schwierigeren Nachweisbarkeit als nicht besonders geeignet erwiesen, so dass mit ihnen weniger Versuche gemacht wurden.

Von den nicht pathogenen zog ich besonders den *Bacillus prodigiosus* in den Kreis meiner Untersuchungen, während sich die Orange-Sarcine, mit welcher ich zuerst impfte, als nicht brauchbar erwies.

Mit dem *Bac. subtilis* wurden nur zwei Versuche zu einem bestimmten, weiter unten zu besprechenden Zwecke vorgenommen.

Versuchstechnik.

Die Technik, welche ich bei den Versuchen selbst befolgte, war folgende:

Das Thier wurde an dem distalen Theile einer Extremität geimpft.

Nach Ablauf einer gewissen Zeit wurde es entweder durch Chloroform oder in der Regel durch Nackenschlag getödtet. Es wurde dann zur besseren Handhabung der Antisepsis enthäutet, auf ein Brett gespannt und dann — nach gründlicher Desinfection der oberflächlichen Gewebsschichten mit glühendem Messer — die Exstirpation der betreffenden regionären Drüsen vorgenommen.

Anfangs verimpfte ich in der Regel an den hinteren Extremitäten; doch hat die Exstirpation der Inguinaldrüsen, welche beim Kaninchen von der Bauchhöhle vorgenommen werden muss, Nachtheile, da sie sehr klein sind und den grossen Gefässen unmittelbar anliegen, so dass diese bei der Exstirpation leicht angerissen werden. Die dadurch entstehende Blutung aber behindert die Entfernung der Drüsen in hohem Masse.

Ausserdem musste aber jede Blutung deshalb vermieden werden, weil ja im Blute möglicherweise bereits resorbirte Keime enthalten sein konnten und jede Berührung der Drüse mit Blut eine Fehlerquelle bei der Beurtheilung der Frage, ob die Drüse Bakterien enthalte, bilden konnte.

Ich zog es deshalb bald vor, die Infection an den vorderen Extremitäten vorzunehmen, da die Axillardrüsen in der Regel grösser und viel bequemer zu erreichen sind.

In der Regel findet man eine im subcutanen Fette der Achselhöhle gelegene und ein bis zwei tiefe, unter dem M. pectoralis vor dem Plexus brachialis liegende Lymphdrüsen.

Die erstere ist ohne weiteres nach Abziehen des Felles, die letzteren bequem nach einem Schnitt längs des äusseren Randes des M. pectoralis zugänglich.

Bei jedem Versuche wurden alle sichtbaren Drüsen in vollkommen aseptischer Weise entfernt.

Die Drüsen kamen nach der Exstirpation sofort in eine sterile Petri'sche Schale und es wurde jede einzelne halbirt.

Die eine Hälfte wurde zur mikroskopischen Untersuchung verwendet und in 95 % Alkohol gelegt.

Die andere Hälfte, welche der bakteriologischen Bestimmung diente, wurde nun wieder in zwei gleiche Theile getheilt, von denen jeder in eine Petri'sche Schale gelegt wurde. Jedes Stückchen wurde nun unter Zusatz von einigen Tropfen Bouillon mit einem rechtwinkelig gebogenen Raspatorium vollkommen zerrieben und der eine Theil mit Bouillon versetzt, während der andere mit verflüssigtem, abgekühlten Agar innig verrieben und zu einer Platte gegossen wurde.

Beide wurden dann auf 24 Stunden in den Brutkasten gebracht.

Das hatte den Zweck, die in der Drüse etwa enthaltenen Bakterien zum Auskeimen zu bringen, und zwar auf der Agarplatte deshalb, um eine Zählung möglich zu machen, in der Bouillon aber aus dem Grunde, um die Bakterien dann, wenn sie nur vielleicht in so geringer Anzahl vorhanden waren, dass sie auf den Agarplatten übersehen werden könnten, in der Bouillon rascher und reichlicher zur Vermehrung zu bringen und dadurch nachweisbar zu machen.

Ich habe aber das letztere Verfahren mit der Zeit aufgegeben, da es sich einerseits als überflüssig erwies, anderseits aber sehr häufig Verunreinigungen durch die vielen Manipulationen schwer zu vermeiden waren und diese dann die Bouillonculturen unbrauchbar machten.

Ich habe mich deshalb später mit den einfachen Agarplatten begnügte.

Ausser den Lymphdrüsen wurden den Thieren in der Regel Blutproben aus dem Herzen, und zwar etwa ein bis zwei Kubikcentimeter entnommen und dieselben auf Agarplatten verstrichen. Die Asepsis wurde hiebei in der Weise gehandhabt, dass nach Eröffnung der Brusthöhle und des Pericards die oberflächliche Herzmusculatur mit dem glühenden Messer verschorft wurde. Nach Eröffnung der Herzhöhle wurde das Blut mit einer sterilen Pipette aufgesogen und sofort damit die Agarplatte beschickt.

In einer Reihe von Fällen wurde auch die ganze Milz aseptisch extirpirt und in einer Petri'schen Schale unter Zusatz von etwas Bouillon fein zerstoßen. Mit einem Theile dieses Milzbreies wurden zwei Agarplatten bestrichen, der Rest wurde zu einer Agarplatte gegossen.

Art der Impfung.

Die Impfstelle wurde immer möglichst peripher gewählt, doch impfte ich nicht am Fusse selbst, sondern am Unterschenkel, weil dieser für alle verschiedenen Arten der Impfung, welche ich anwendete, geeignet ist, und es ja wegen des Vergleiches der einzelnen Methoden untereinander darauf ankam, möglichst gleiche Verhältnisse in Bezug auf die Entfernung der Infektionsstelle von den regionären Drüsen beizubehalten.

Ich impfte immer an der Beugeseite, da die Axillar-drüsen wohl zunächst für diese als regionäre Drüsen zu betrachten sind.

Als Impfmateriale wurden die oben angeführten Bakterien genommen, und zwar für je eine Impfung eine Öse einer frischen Agarreincultur. Es war also auch die Quantität des verimpften Materiales — soweit dies eben überhaupt möglich ist — immer annähernd gleich.

Die Impfung selbst wurde nun in verschiedener Weise vorgenommen, und zwar behielt ich im Allgemeinen bei jeder Bakterienart drei Methoden bei:

1. Die subcutane Injection. Eine Öse der betreffenden Reincultur wurde in circa zwei Cubiccentimeter einer sterilen Fleischbrühe aufgeschwemmt und in eine sterilisirte Spritze aufgezogen. Das Thier wurde an der entsprechenden Stelle epilirt, gereinigt, und es wurde dann zunächst die Nadel in eine aufgehobene Hautfalte in der Weise eingestochen, dass die Spitze gegen die Peripherie gerichtet blieb, in welchem Sinne dann auch die Injection vorgenommen wurde. Dies hat den Zweck, die Flüssigkeit womöglich nicht durch den starken Druck direct in die Lymphbahnen zu pressen und so eine Fehlerquelle bei der Resorption zu schaffen.

2. Die zweite Methode war die subcutane Verreibung. Die Extremität wurde in grösserem Umfange enthaart, mit Alkohol und Äther gereinigt. Eine Hautfalte an der Beugeseite wurde aufgehoben und mit einer scharfen Scheere eingeschnitten. Darauf wurde eine Öse der betreffenden Reincultur vollständig in der Hauttasche verrieben, worauf der kleine Schnitt mit Celloidin verklebt wurde.

3. Schliesslich wurde noch die Impfung mittelst Stich vorgenommen. Eine ausgeglühte und dann erkaltete Nadel wurde mit einer ganzen Öse einer Bakterienkultur bestrichen und diese wurde dann an der Nadel angetrocknet. Mit dieser so präparirten Nadel stach ich nun ebenfalls an der Beugeseite durch den ganzen Querschnitt der Extremität, so dass die Haut, der subcutane Raum, die Musculatur und ebenso beim Ausstich wieder subcutaner Raum und Haut inficirt wurden. Ich machte stets zwei derartige Stiche nahe beieinander. Es wurden dabei immer mehr oder weniger grosse Blutgefässe getroffen, was sich einerseits aus hie und da sehr reichlichem Herausfliessen des Blutes aus den Stichöffnungen sofort kundgab, stets aber aus den blutig imbibirten Muskeln bei der Section zu ersehen war.

Die Impfung mit dem Stiche hat in gewissem Sinne mehr Interesse als die subcutane Injection und die subcutane Verreibung. Erstens kommt sie den gewöhnlichen Vorgängen bei

der thatsächlichen Infection im Leben viel näher als die ersten beiden Methoden. Dann hat sie aber ein gewisses Interesse durch die hiebei mitspielende Infection der Musculatur und schliesslich gestattet sie auch durch die sie stets begleitende Blutung und Eröffnung von Capillaren, eventuell auch von grösseren Blutgefässen einige Rückschlüsse auf das Verhältniss der Bakterien zu den eröffneten Blutgefässen im Vergleiche mit der blossen Infection der Lymphräume bei den ersten beiden Methoden.

Die Versuche wurden nun in dem Sinne angelegt, dass die ganzen in der Drüse sich abspielenden Vorgänge etappenweise studirt werden konnten, und dass die Wandlungen, welche Bakterien und Drüsengewebe bei einer Infection durchmachen, deutlich vor Augen treten mussten.

Es wurde dementsprechend die Impfung in ziemlich kurzen Intervallen — natürlich jedesmal an einem anderen Thiere — vorgenommen.

Ich begnügte mich aber nicht, wie ich es bei meinen ersten Versuchen that, nur mit der Constatirung, ob zu einer gewissen Zeit nach der Infection Bakterien überhaupt in den Drüsen nachzuweisen sind, sondern legte auch der Zahl derselben Gewicht bei, so zwar, dass in jedem Falle sämtliche auf den Platten zur Auskeimung gelangten Kolonien möglichst genau gezählt wurden. Dass hiebei Fehler unterlaufen können, ist selbstverständlich, doch sind dieselben, da ja immer die ganze Drüse in möglichst genauer Weise getheilt und dann verarbeitet wurde, keineswegs so gross, dass nicht eine annähernd brauchbare Übersicht zu gewinnen wäre.

Wir wollen nun zu den Versuchen selbst übergehen und zunächst die Protokolle mittheilen.

I. Stichinfection.

a) *Staphylococcus aureus*.

Versuch 11 (25 Minuten und 2 Stunden). Mittelgrosses Kaninchen.

Linke vordere Extremität 3^h 45^m }
 Rechte hintere Extremität 5^h 21^m } je 2 Stiche.

Getötet mit Chloroform um 5^h 44^m.

Resultat: Bouillon 0, Agarplatten 0.

Versuch 12 (3 St. 6 Min. und 45 Min.). Mittelgrosses Kaninchen.

Rechte vordere Extremität 1^h 54^m }
 Beide hinteren Extremitäten 4^h 15^m } je 2 Stiche.

Getötet mit Chloroform um 5^h.

Resultat:

Bouillon: Inguinaldrüsen beiderseits 0.

Axillardrüse reichlich *Staphyloc. aur.*

Platten: Inguinaldrüsen keimfrei.

Rechte Axillardrüse circa 1000 Kolonien
 von *Staphyloc. aureus*.¹

Versuch 13 (6 St. 45 Min. und 2 St. 34 Min). Mittelgrosses Kaninchen.

Rechte vordere Extremität 2^h 3^m.

Linke hintere Extremität }
 Rechte hintere Extremität } 6^h 14^m 2 Stiche.

Getötet mit Chloroform um 8^h 48^m.

Resultat:

Bouillon: Rechte Axillardrüse 0.

Beide Inguinaldrüsen — trübe Inseln von
 Bacillen, keine Coccen.

Platten: Rechte Axillardrüsen steril.

Inguinaldrüsen überwuchert von Kartoffel-
 bacillen.

Versuch 14 (3 St. 45 Min.). Mittelgrosses Kaninchen.

Linke vordere Extremität 2^h 15^m 2 Stiche.

Getötet mit Chloroform um 6^h.

Die Drüse etwas grösser als die der rechten Seite.

¹ Da die Hälfte der Drüse zur mikroskopischen Untersuchung verwendet wurde, und von der für die bakteriologische Bestimmung designirten anderen Hälfte wieder nur die eine Hälfte für die Agarplatte, die andere für die Bouillon genommen wurde, so sind demnach die hier angegebenen Zahlen mit 4 zu multipliciren, um die Anzahl der Keime, welche in der ganzen Drüse enthalten waren, zu bekommen.

Resultat:

In der Bouillon *Staphylococcus*.

Auf der Agarplatte 130 Kolonien von *Staphyloc. aur.*

Versuch 15 (1 St. 11 Min.). Mittelgrosses Kaninchen.

Linke vordere Extremität 2 Stiche 9^h 40^m.

Getödtet mit Chloroform um 10^h 51^m.

Resultat:

Bouillon verunreinigt.

Agarplatte 100 Kolonien von *Staphyloc. aur.*

Versuch 16 (25 St. und 49 St.). Mittelgrosses Kaninchen.

Rechte vordere Extremität 2 Stiche, 7^h 30^m Abends am
18./II. 1896.

Linke vordere Extremität 2 Stiche, 7^h 30^m Abends am
19./II. 1896.

Getödtet mit Chloroform um 8^h 10^m Abends am 20./II. 1896.

Section:

Die linke tiefe Axillardrüse vergrössert, die subcutane bildet einen 1½ *cm* langen Strang. Beide sind hämorrhagisch. Die rechten Drüsen sind normal.

Resultat:

Bouillon: Von der linken tiefen Axillardrüse verunreinigt, von der subcutanen Reincultur von *Staphyloc. aur.*, ebenso von der rechten.

Agarplatten: Linke tiefe und subcutane Drüse je
20 Kolonien von *Staphyloc. aur.*
Rechte tiefe Drüse 6 Kolonien und
Rechte subcutane Drüse 10 Kolonien
von *Staphyloc. aur.*

Versuch 17 (20 St.).

Linke vordere Extremität 2 Stiche um 8^h 22^m Abends.
24./II. 1896.

Getödtet mit Chloroform um 4^h 20^m Nachmittags. 25./II.
1896.

Section:

Die Drüsen sind vergrössert, geröthet.

Resultat:

Bouillon: Reincultur von *Staphyloc. aur.*

Agarplatten: 90 Kolonien von *Staphyloc. aur.*

Versuch 18 (11 St. 45 Min. und 72 St. 15 Min).

Linke vordere Extremität 2 Stiche um 8^h 30^m Abends.
24./II. 1896.

Rechte vordere Extremität 2 Stiche um 9^h Vormittags.
27./II. 1896.

Getödtet durch Nackenschlag um 8^h 45^m Abends. 27./II.
1896.

Section:

Beiderseits starke örtliche Reaction an der Infections-
stelle. Links stärker als rechts.

Die Drüsen beiderseits wenig geschwellt, stark hämorrhagisch. Links mehr als rechts.

Resultat:

Bouillon: Links überwuchert, rechts Reincultur von
Staphyloc. aur.

Agarplatten: Links 0, rechts 200 Kolonien von *Staphyloc. aur.*

Versuch 19 (10 St. und 96 St.). Feldhase.

Linke vordere Extremität 2 Stiche 7^h 15^m Abends. 28./II.
1896.

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 9^h 5^m Früh. 3./III. 1896.

Getödtet durch Nackenschlag um 7^h 5^m Abends. 3./III. 1896.

Section:

Die linken Drüsen grösser als die rechten, nicht hämorrhagisch. Rechts an der Impfstelle minimale, rechts deutlichere Reaction.

Resultat:

Bouillon: Beiderseits verunreinigt.

Agarplatten: Rechts 0, links 0, Herzblut 0.

Versuch 20 (5 St. 10 Min. und 8 St. 10 Min.). Feldhase.

Linke vordere Extremität 2 Stiche 9^h 10^m.

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 12^h 10^m.

Getötet durch Nackenschlag um 5^h 20^m.

Section:

Beiderseits die Drüsen sehr klein, normal, nur die rechte tiefe Drüse an einer Stelle hämorrhagisch.

Resultat:

Bouillon: Rechts verunreinigt, links Reincultur von *Staphyloc. aur.*

Agarplatten: Links 0, rechts 15 Kolonien von *Staphyloc. aur.*

Versuch 26 (10 Tage).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 5^h Nachmittags. 20./III. 1896.

Getötet durch Nackenschlag am 30./III. 1896 11^h Vormittags.

Section:

Die Drüsen auf das 20- bis 25fache vergrößert, dabei blass. Sehr weich und leicht zu zerdrücken. An der Impfstelle ein linsengrosser Abscess.

Resultat:

Bouillon: Verunreinigt.

Agarplatten: Die subcutane Drüse 0, die tiefe 50 Kolonien von *Staphyloc. aur.* Blut 0.

Versuch 33 (15 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 8^h Abends. 1./V. 1896.

Getötet 2./V 1896 11^h Vormittags (Nackenschlag).

Section:

Eiterung und Hämorrhagien längs des Impfstichcanales. Drüsen vergrößert und hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: 250 Kolonien von *Staphyloc. aur.*, Blut 0.

Wenn wir nun die Resultate dieser Versuche zu ordnen versuchen, so ergibt sich folgende Tabelle:

Tabelle 1.

Stichinfection mit *Staphylococcus aureus*.

Die Drüsen wurden post infect. exstirpiert nach			Anzahl der gefundenen Kolonien
Tagen	Stunden	Minuten	
		23	0
		45	0
		45	0
	1	11	100
	2	—	1600
	3	6	4000
	3	45	260
	4	7	0
		10	60
	6	45	0
	8	10	sehr wenig
	10	—	0
	11	45	800
	15	—	500
	20	—	360
	25	—	140
	1	—	60
3	—	—	0
4	—	—	0
10	—	—	200

Wenn wir diese Zusammenstellung näher betrachten, so finden wir zunächst, dass die ersten Keime erst über eine Stunde nach der Infection in den regionären Lymphdrüsen nachzuweisen sind.

Ihre Zahl, die um diese Zeit noch sehr gering ist, nimmt langsam durch etwa zwei Stunden hindurch zu und erreicht nach drei Stunden post infectionem das Maximum von 4000 Keimen. Dann folgt ein rascher Abfall und schliesslich vier Stunden nach der Infection ein vollständiges Verschwinden, so dass im Ganzen die Coccen etwa durch drei Stunden in der Drüse nachweisbar waren.

Es folgt nun eine Zeit von etwa sieben Stunden, in welcher grösstentheils gar keine Keime oder hie und da nur äusserst wenige (nach 5^h 10^m und 8^h 10^m) vorhanden waren. Diese wenigen Keime, welche zu den angegebenen Zeiten in der sonst ganz keimfreien Periode zur Entwicklung kamen, scheinen wohl auf individuelle Schwankungen zurückzuführen zu sein.

Nach elf Stunden ungefähr finden wir aber wieder einen stärkeren Nachschub, und es bleibt nun bis zu 49 Stunden post infectionem stets eine gewisse, wenn auch nicht grosse Zahl von Keimen in den Drüsen nachweisbar, welche aber von 72 Stunden ab für längere Zeit zu verschwinden scheinen, da sie erst nach zehn Tagen und da nur spärlich (200) bei schon ausgebildeter localer Eiterung an der Impfstelle wieder auftauchen.

Wenn wir nun die Zeit auf der Abscissenaxe, die Zahl der Bakterien auf der Ordinate auftragen, so gewinnen wir durch die Verbindung der einzelnen Punkte eine Curve von charakteristischem Aussehen (siehe Curve 1 und 3).

b) Milzbrand.

Versuch 21 (1 St. 2 Min.). Mittelgrosses Kaninchen.

Linke vordere Extremität 2 Stiche 5^h 40^m.

Getödtet durch Nackenschlag 6^h 42^m.

Section:

An der Impfstelle diffuse, ziemlich intensive Röthung.

Drüsen klein, geröthet.

Resultat:

Bouillon: 0.

Agarplatten: 0.

Versuch 24 (2 St. und 5 St. 47 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 1^h 52^m.

Linke vordere Extremität 2 Stiche 5^h 39^m.

Getödtet durch Nackenschlag um 7^h 39^m.

Section:

Drüsen normal.

Resultat:

Bouillon: Links 0, rechts überwuchert.

Agarplatten: Rechte subcut. Drüse 4 } Kolonien v. *An-*
 Rechte tiefe Drüse 40 } *thrax*-Bacillen,
 Linke Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 25 (36 St.). Mittelgrosses Kaninchen.

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach circa 36^h spontan gestorben.

Section, circa 12 Stunden nach dem Tode:

Die rechten Drüsen geschwellt, hämorrhagisch. Die Infektionsstelle stark hämorrhagisch, das Unterhautzellgewebe bis in die Axilla sulzig ödematös. Peritonitis. Im Deckglaspräparate vom Eiter der Peritonitis, wie von der Milz reichlich *Anthrax*-Stäbchen. Die linken Drüsen (ungeimpfte Seite) sind makroskopisch normal.

Resultat:

Agarplatten: Linke Drüsen	} vollkommen von Milz-	
Rechte Drüsen		} brandbacillen über-
Blut		

Versuch 27 (4 St.).

Linke vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 4 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle Röthung, Drüsen normal.

Resultat:

Bouillon: 0.

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 28 (5 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 5 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle Röthung, Drüsen normal.

Resultat:

Bouillon: 0.

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 29 (7 St.).

Linke vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 7 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

Keine locale Reaction, Drüsen normal gross, aber hämorrhagisch.

Resultat:

Bouillon: 0.

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 30 (9 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 9 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

Impfstelle geröthet. Zwei subcutane, vergrösserte, blasse Drüsen, eine tiefe, nicht vergrösserte, aber hämorrhagische Drüse.

Resultat:

Bouillon: 0.

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 31 (17 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 17 Stunden durch Nackenschlag getödtet.

Section:

Rechts sulziges Ödem bis in die Axilla. Stichstellen stark geröthet. Die subcutane und die tiefe Drüse sind aufs dreifache vergrössert, weich, tief hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen und Blut zeigen unzählige Milzbrandcolonien.

Versuch 32 (22 St. 30 Min.).

Linke vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 22^h 30^m Tödtung durch Nackenschlag.

Section;

Starke Schwellung der Infectionsstelle, Hämorrhagien und sulziges Ödem an der ganzen Extremität.

Drüsen aufs Doppelte vergrößert, hämorrhagisch.
Die rechten Drüsen sind normal.

Resultat:

Agarplatten: Linke Drüsen von *Anthrax* überschwemmt. Rechte Drüsen 20 Kolonien von *Anthrax*. Blut reichliche *Anthrax*-Kolonien.

Versuch 34 (11 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 11 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

Örtliche Reaction gering. Drüsen normal.

Resultat:

Agarplatten: 10 Kolonien von *Anthrax*, Blut 0.

Versuch 37 (14 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 14 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Infectionsstelle Eiterung ohne besondere sonstige Reaction. Im Eiter reichlich *Anthrax*-Bacillen. Drüsen geschwellt, sonst normal.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen circa 300 Kolonien von *Anthrax*.
Blut spärliche Kolonien von *Anthrax*.

Versuch 47 (5 St. 20 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 5 St. 20 Min. durch Nackenschlag getödtet.

Section:

Locale Schwellung und Infiltration. Drüse geschwellt,
sonst 0.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 20 Kolonien von *Anthrax*. Milz 0,
Leber 0, Blut 0.

Versuch 61 (2 St. 30 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 2 St. 30 Min. Tödtung durch Äther.

Section:

Locale starke Hämorrhagien. Drüsen normal.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 40 Kolonien von *Anthrax*.
Milz 0. Blut 0.

Versuch 62 (3 St. 15 Min.).

Linke vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 3^h 15^m Exstirpation der Drüsen am narkotisirten (Äther) Thiere. Die Drüse wird einer weissen Maus in die Rückenhauttasche eingenäht. Die Maus bleibt noch wochenlang am Leben.

Versuch 63 (2 St. 15 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 2 St. 15 Min. Exstirpation der Drüsen am narkotisirten (Äther) Thiere. Einnähung derselben in die Rücken-
hauttasche einer weissen Maus, welche noch nach 14 Tagen vollkommen gesund ist.

Versuch 64 (2 St. 15 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche. Starke Blutung.

Nach 2 St. 15 Min. Äthernarkose und Exstirpation der normal aussehenden Drüsen, welche in die Rückenhauttasche einer weissen Maus eingenäht werden. Maus lebt noch Wochen lang.

Versuch 65 (2 St. 40 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche. Starke Blutung aus den Stichöffnungen.

Nach 2 St. 40 Min. werden die hämorrhagischen Drüsen in Äthernarkose exstirpirt und einer weissen Maus in die Rückenhauttasche eingenäht. Die Maus lebt noch Wochen lang.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine bessere Übersicht über die mittelst Stichverimpfung von Milzbrandbacillen gewonnenen Resultate.

Tabelle 2.
Stichinfection mit *Anthrax*.

Die Drüse wurde post infect. extirpiert nach			Anzahl der gefundenen Kolonien
Tagen	Stunden	Minuten	
	1	2	0
		—	0
	2	15	0
	2	15	0
	2	30	80
	2	45	0
	3	15	0
	4	—	0
	5	—	0
	5	20	40
	5	45	170
	7	—	0
	9	—	0
	11	—	10
	14	—	600
	17	—	massenhaft
	22	30	massenhaft
1	12	—	massenhaft (†)

Wir sehen aus Tabelle 2, dass es erst nach 2 St. 30 Min. gelungen ist, einen positiven Nachweis der Milzbrandbacillen in den regionären Lymphdrüsen zu führen. Bemerkte sei hierbei noch, dass in drei Fällen der culturelle Nachweis der Bacillen durch das Thierexperiment ersetzt wurde, indem ich die extirpierten Lymphdrüsen bei Versuch 62, 63, 64, 65 in die Rückenhauttasche einer weissen Maus, welches Thier sich ja bekanntlich durch eine enorme Empfänglichkeit für *Anthrax* auszeichnet, einverleibte, so dass der negative Befund wohl als sicher anzusehen ist.

Nach 2 St. 30 Min. fanden sich also 80 Keime, bald darauf — schon 15 Min. später — gelingt ihr Nachweis nicht mehr und es

folgt ebenso, wie wir es bei den Versuchen mit dem *Staphylococcus aureus* beobachtet haben, ein cyclisches Verschwinden und Erscheinen der Bacillen in den Drüsen. Dieses Stadium hält durch ungefähr 11 Stunden an, von wo an dann eine rapide Zunahme der Bacillen zu constatiren ist, welche nunmehr überhaupt bis zum Tode stets in enormer Zahl die Drüsen durchsetzen.

Was ihre Zahl betrifft, so zeigt sich, dass die Milzbrandbacillen in den Anfangsstadien überhaupt nur in ausserordentlich geringer Menge nachweisbar sind, indem die gefundenen Keime die Zahl 170 nicht überschreiten. Erst nach 14 Stunden findet sich eine grössere Anzahl, nämlich 600. Von da an aber, also zu einer Zeit, wo, wie wir sehen werden, die Infection eine Allgemeininfection wird, und wo die Keime sich im Blute rasch vermehren, finden sich die Platten vollkommen überschwemmt von Milzbrandbacillen.

Auch diese Verhältnisse lassen sich graphisch sehr gut in Form einer Curve zum Ausdruck bringen (siehe Curve 3 und 2).

c) *Diplococcus pneumoniae* Fränkel-Weichselbaum.

Versuch 38 (1 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 1 Stunde Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

Locale Blutungen an der Stichstelle. Drüsen klein, hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 39 (24 St. 30 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 24 St. 30 Min. Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Stichstelle starke Eiterung. Drüsen stellenweise hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 41 (1 St. 30 Min. und 3 St. 20 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche. 4^h 40^m

Linke vordere Extremität 2 Stiche. 6^h 30^m

Getödtet durch Nackenschlag um 8^h.

Section:

Local beiderseits Röthung an der Infectionsstelle.

Drüsen klein, hämorrhagisch.

Resultat:

Rechte Drüsen circa 50 Kolonien von *Diplococcus pneumoniae*. Linke Drüsen 0, Blut 0.

Tabelle 3.

Stichinfection mit *Diplococcus pneumoniae*.

Die Drüsen wurden post infect. extirpirt nach			Anzahl der gefundenen Kolonien
Tagen	Stunden	Minuten	
1	1	—	0
	1	30	0
	3	20	100
	—	30	0

Mit dem *Diplococcus* Fränkel-Weichselbaum wurden nur wenige Versuche angestellt, da er sich, wie schon früher erwähnt, nicht besonders für unsere Untersuchungen eignete, und zwar aus dem Grunde, weil sein Wachsthum ein so zartes ist, dass die geforderte Menge einer vollen Öse nur schwer zu erreichen ist. Es konnte daher auch bei den angestellten Versuchen nur weniger Impfmateriale als bei den vorhergehenden verwendet werden, zumal da auch die Übertragung der Culturen von der Öse auf die Nadel eben wegen ihrer Zartheit Schwierigkeiten bereitete.

Die obigen Versuche ergaben jedenfalls das Eine, dass der *Diplococcus laitceolatus* nicht vor 1 St. 30 Min. bei Stichinfection in den Lymphdrüsen nachweisbar ist. Auch war er bereits nach 24 St. 30 Min. aus den Drüsen wieder verschwunden.

Das andere nähere Verfahren konnte aus den angegebenen Gründen nicht studirt werden. Aus den gleichen Gründen unter-

liess ich auch die Stichinfection mit dem sich ähnlich verhaltenden *Streptococcus*, obwohl gerade diese beiden Bakterien wegen ihrer Pathogenität für Kaninchen ein gewisses Interesse geboten hätten.

d) *Bacillus prodigiosus*.

Versuch 55 (1 St.).

Linke vordere Extremität 2 Stiche.

Nach 1 Stunde durch Nackenschlag getödtet.

Section:

An der Stichstelle mässige Blutung. Drüsen normal.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 500 Kolonien von *Bac. prodigiosus*. Blut 0, Milz 0.

Versuch 56 (30 Min. und 2 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche. 4^h 20^m

Linke vordere Extremität 2 Stiche. 5^h 50^m

Getödtet durch Nackenschlag um 6^h 20^m

Section:

An der Stichstelle Röthung und weiss-grauliche Trübung längs des Stichcanales.

Drüsen beiderseits normal, werden ganz zur bakteriologischen Untersuchung verwendet.

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 0. Linke Drüsen 2500 Kolonien von *Bac. prodigiosus*. Blut 0, Milz 0.

Versuch 57 (12 Min. und 3 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche. 1^h 5^m

Linke vordere Extremität 2 Stiche. 3^h 55^m

Getödtet durch Nackenschlag um 4^h 7^m

Section:

Rechte Drüsen grösser als die linken. Beide von sonst normalem Aussehen. Die linke Drüse wird ganz zur bakteriologischen Untersuchung verwendet.

Resultat:

Agarplatten: Linke Drüsen 3000 Kolonien von *Bac. prodigiosus*. Rechte Drüsen 20 Kolonien von *Bac. prodigiosus*. Blut 0, Milz 0.

Versuch 58 (4 St. und 5 $\frac{1}{2}$ St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche um 2^h (starke Blutung).

Linke vordere Extremität 2 Stiche um 3^h 30^m.

Getödtet durch Nackenschlag um 7^h 30^m.

Section:

Beiderseits, besonders rechts an der Stichstelle starke Röthung.

Drüsen beiderseits normal. Die linken werden ganz zur bakteriologischen Untersuchung verwendet.

Resultat:

Agarplatten:

Linke Drüsen 50 Kolonien von *Bac. prodigiosus*.

Rechte 50

Milz 150

Blut 0.

Versuch 59 (22 St. 20 Min. und 8 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche. 6^h 30^m Abends 14./IX. 1896.

Linke vordere Extremität 2 Stiche. 8^h 50^m Früh 15./IX. 1896.

Getödtet durch Nackenschlag um 4^h 50^m Nachm. 15./IX. 1896.

Section:

An der Stichstelle beiderseits Blutung und weisslich-graue Trübung.

Drüsen rechts stellenweise hämorrhagisch, vergrößert, links normal.

Resultat:

Agarplatten:

Rechte Drüsen 10 Kolonien von *Bac. prodigiosus*.

Linke 50

Milz reichlich

Blut 0.

Versuch 60 (40 $\frac{1}{2}$ St. und 5 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 7^h 10^m Abends 21./IX. 1896.

Linke vordere Extremität 2 Stiche. 11^h 41^m Früh 23./IX. 1896.

Getödtet durch Nackenschlag 11^h 46^m 23./IX. 1896.

Section:

An der Stichstelle beiderseits Röthung. Rechts Schwellung und grau-weissliche Trübung längs des Stichcanales.

Linke Drüsen geröthet, sonst normal, ganz zur bakteriologischen Untersuchung verwendet; die rechten geschwellt.

Resultat:

Agarplatten: Linke Drüsen 400 Kolonien von *Bac. prodigiosus*. Rechte Drüsen 0, Milz 0, Blut 0.

Wenn wir die Resultate dieser Versuche wieder übersichtlich zu ordnen versuchen, so ergibt sich folgende Tabelle.

Tabelle 4.

Stichinfection mit *Bacillus prodigiosus*.

Die Drüsen wurden post infect. extirpirt nach			Anzahl der gefundenen Kolonien
Tagen	Stunden	Minuten	
			400
		12	3000
		30	2500
	1	—	500
			0
	3	—	40
	4	—	50
		30	100
	8	—	100
		—	10
1	16	30	0

Auffallend ist beim *Bacillus prodigiosus*, dass er bereits nach 5 Minuten, höchst wahrscheinlich auch noch früher, schon in den regionären Drüsen nachweisbar ist. Er nimmt zunächst an Zahl zu, um aber bald wieder spärlicher zu werden, so dass er nach 2 Stunden bereits wieder ganz verschwunden ist. Nach 3 Stunden erscheint er wieder in sehr geringer Zahl und bleibt nunmehr bis 22 Stunden constant in sehr mässiger Quantität nachweisbar. Nach 40 $\frac{1}{2}$ Stunden scheint er bereits definitiv verschwunden zu sein.

Er erscheint in den Anfangsstadien in grösseren Zahlen und erreicht 12 Minuten nach der Infection sein Maximum mit 3000 Kolonien. Im späteren Stadium, d. i. von 3 Stunden aufwärts, ist er nur äusserst spärlich (in 10—100 Keimen) vorhanden (siehe Curve 3).

e) *Sarcina aurantiaca*.

Versuch 51 (4 St. und 24 St.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 8^h 15^m Abds. 1./VII. 1896.

Linke vordere Extremität 2 Stiche 4^h 15^m Abds. 2./VII. 1896.

Tödtung durch Nackenschlag um 8^h 15^m Abds. 2./VII. 1896.

Section:

An der Stichstelle beiderseits Röthung. Drüsen normal

Resultat:

Agarplatten: Drüsen beiderseits 0, Milz 0, Blut 0.

Versuch 52 (30 Min. und 1 St.).

Linke vordere Extremität 2 Stiche 4^h 45^m

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 5^h 15^m.

Getödtet durch Nackenschlag um 5^h 45^m.

Section

An den Stichstellen beiderseits starke Röthung. Drüsen normal gross, vereinzelt Blutsprengelungen.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen rechts 0, Drüsen links 0, Milz 0, Blut 0.

Versuch 53 (1½ St. und 2 St. 40 Min.).

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 3^h 15^m

Linke vordere Extremität 2 Stiche 4^h 25^m

Getödtet durch Nackenschlag um 5^h 55^m

Section:

An der Stichstelle beiderseits starke Röthung, Drüsen
blass, leicht vergrößert.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen rechts 0, Drüsen links 0, Milz 0,
Blut 0.

Versuch 54 (5¾ St. und 2 St.).

Linke vordere Extremität 2 Stiche 12^h 25^m.

Rechte vordere Extremität 2 Stiche 4^h 10^m (starke Blutung).

Getödtet um 6^h 10^m Abends durch Nackenschlag.

Section

An der Impfstelle beiderseits, besonders rechts starke
Röthung. Linke Drüsen vergrößert, stellenweise
rothgesprenkelt. Rechte Drüsen mässig roth, sonst
normal.

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 0, Linke Drüsen 0, Milz 0,
Blut 0.

Versuch 55 (2 St. 35 Min.).

Rechte vordere Extremität. Tiefe Muskelwunde, welche mit
einem Scalpell erzeugt wird und in welche eine Öse
voll von der *Sarcina*-Reincultur verimpft wird.

Von dieser inficirten Wunde aus noch 2 Stiche durch den
ganzen Querschnitt der Extremität mit der Nadel.

Nach 2 St. 35 Min. Tödtung durch Nackenschlag (die
linke Extremität wurde mit *Prodigosus* inficirt (s. o.).

Section:

An der Impfstelle Blutungen und grau-weiße Infiltra-
tion und Schwellung in der Umgebung der
Wunde.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0. Blut 0. Milz 0.

Tabelle 5.
Stichinfection mit *Sarcina aurantiaca*.

Die Drüsen wurden post infect. extirpiert nach			Anzahl der gefundenen Kolonien
Tagen	Stunden	Minuten	
		30	0
	1	—	0
	1	30	0
	2	—	0
	2	35	0
	2	40	0
	4	—	0
		45	0
1	—	—	0

In neun Versuchen, welche in verschiedenen Zeiten angestellt wurden, gelang es niemals, diesen Mikroorganismus in den Drüsen nachzuweisen.

Bei einzelnen von diesen Versuchen ist nach den später zu besprechenden histologischen Befunden kein Zweifel möglich, dass thatsächlich die Keime dem Organismus einverleibt wurden, und namentlich beim Versuch 55 ist dies in Folge der dabei geübten Technik als sicher anzunehmen.

Bei anderen möchte ich aber einen Versuchsfehler nicht ausschliessen. Es stellte sich nämlich heraus, dass die Sarcine nur sehr schwer an die Nadel antrocknet und selbst, wenn sie scheinbar angetrocknet ist, beim Durchstechen der Nadel durch die Haut von dieser am Einstich fast vollkommen zurückgehalten wird, so dass wahrscheinlich nur sehr wenig Keime in die Tiefe gebracht werden. Für die Richtigkeit dieser Ansicht spricht auch Folgendes. Ich stach eine mit der Sarcine-Reincultur bestrichene und angetrocknete Nadel durch ein gewöhnliches, mässig stark geleimtes Blatt Schreibpapier und auch dabei streifte sich der Bakterienrasen von der Nadel vollkommen ab und blieb an der Einstichstelle haften.

Ich werde daher aus diesem Grunde die Resultate der Versuche mit der *Sarcina aurantiaca* ausser Acht lassen.

Die Verhältnisse bei der Stichinfection.

Wenn wir nun die mitgetheilten Versuche einer Stichinfection prüfen, so finden wir einige Momente, welche allen gemeinschaftlich sind, andere wieder, welche von der Bakterienart als solcher abhängen.

Gemeinschaftlich lässt sich bei allen constatiren, dass die anfangs geringe Zahl der in den Lymphdrüsen nachweisbaren Bakterien zunächst wächst, um nach erreichtem Maximum wieder abzunehmen und schliesslich nach den ersten Stunden ganz zu verschwinden.

Nach einer gewissen, einige Stunden betragenden Latenz, in welcher in den Drüsen entweder gar keine oder nur sehr wenige Keime vorhanden waren, kommt nun ein neuerliches Auftreten der Bakterien in denselben zu Stande, dessen weiteres Bestehen aber von ihrer Pathogenität wesentlich abhängt. Denn wir sehen beim *Anthrax*, dass die Bacillen von 14 Stunden post infect. an, zu der Zeit, wo auch das Blut bereits von ihnen überschwemmt ist, überhaupt nicht mehr aus den Drüsen verschwinden. Beim *Staphylococcus aureus* bleiben sie bis 49 Stunden post infect. stets in mehr weniger bedeutender Menge nachweisbar, von welcher Zeit an sie aber verschwinden, um erst wieder nach 10 Tagen, wo sich bereits eine locale Eiterung an der Infectionsstelle ausgebildet hat, in den Drüsen aufzutreten. Der *Bacillus prodigosus* hingegen verschwindet bereits nach ungefähr einem Tage definitiv.

Dieser Unterschied im weiteren Schicksale der Bakterien ist ja a priori nicht anders zu erwarten, da es in jedem einzelnen Falle von den pathogenen Eigenschaften des betreffenden Bakteriums selbst abhängen muss, ob und in welchem Maasse er sich im thierischen Organismus vermehrt.

Viel auffallender und a priori nicht ohneweiteres einleuchtend ist aber das verschiedene Verhalten der Bakterien in den Anfangsstadien der Infection in Bezug auf die Zeit, in welcher sie nach der Infection in den regionären Drüsen nachweisbar werden.

Es liegt ja doch der Gedanke nahe, dass alle Bakterien ohne individuelle Unterschiede in gleicher Zeit zur Resorption gelangen, da man sich wohl vorstellen kann, dass die bei derselben Infectionsart wohl im Allgemeinen in gleicher Weise in die Lymphbahnen gebrachten Bakterien einfach vom Lymphstrom weiter geschwemmt und der Geschwindigkeit desselben entsprechend in die Drüsen abgelagert werden.

Wie die oben angeführten Versuche aber zeigen, ist das Verhalten der einzelnen Bakterienarten ein ausserordentlich verschiedenes. Denn während der *Bacillus prodigiosus* fast unmittelbar nach der Infection in ziemlich grosser Anzahl in den Drüsen nachweisbar ist, gelingt dies beim *Staphylococcus aureus* erst nach etwa 1 Stunde, beim *Diplococcus* Fränkel-Weichselbaum nach länger als $1\frac{1}{2}$ Stunden, beim *Anthrax* aber gar erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden.

Es treten also hiebei ganz enorme Unterschiede zu Tage.

Über die Ursachen, welche diese Verhältnisse möglicherweise bedingen, soll später gesprochen werden, vorderhand sei der eine Hinweis gestattet, dass bei den hier angeführten Bakterienarten ein gewisser Zusammenhang mit der Pathogenität zu beobachten ist, indem wir sehen, dass die Nachweisbarkeit der Bakterien in den Drüsen umso später eintritt, je grösser die Pathogenität des betreffenden Mikroorganismus war.

Auch in einem anderen Punkte zeigen die einzelnen Bakterien ein verschiedenes Verhalten, nämlich in der Menge der in den Drüsen nachweisbaren Keime. Während wir beim *Staphylococcus aureus* ein Maximum von 4000, beim *Bacillus prodigiosus* von 3000 hatten, finden wir beim *Anthrax* als Maximum nur 170 Keime.

Auch auf dieses durchaus nicht zufällige Verhalten werden wir noch zurückkommen (vergl. Curve 3).

II. Subcutane Injection.

a) *Staphylococcus aureus*.

Versuch 15 (3 St. 44 Min.).

Rechte hintere Extremität subcutane Injection.

Nach 3 St. 44 Min. durch Chloroform getödtet.

Resultat:

Bouillon: Reincultur von *Staphylococcus aureus* in der Inguinaldrüse.

Agarplatten: 25 Kolonien von *Staphylococcus aureus* in der Inguinaldrüse.

Versuch 42 (15 Min. und 4 St. 20 Min.).

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 1^h 40^m

Linke vordere Extremität subcutane Injection 5^h 55^m.

Getödtet durch Nackenschlag um 6^h 10^m.

Section:

An der Injectionstelle links 0, rechts diffuse Trübung der Fascien und Röthung.

Die Drüsen beiderseits hämorrhagisch, die rechten auf das dreifache vergrößert. Starke Hämatome, besonders links in der Axillargegend vom Nackenschlag herrührend.

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 400 Colonien von *Staphylococcus aureus*. Linke Drüsen 800 Colonien von *Staphylococcus aureus*. Blut 0.

Versuch 43 (5 Min. und 7 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Injection 11^h 45^m.

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 6^h 43^m.

Getödtet durch Nackenschlag um 6^h 48^m.

Section:

Local an der Infectionsstelle beiderseits Röthung und Trübung im subcutanen Gewebe. Drüsen rechts normal, links um ein Drittel vergrößert und Blutsprenkelungen.

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 550 Kolonien von *Staphylococcus aureus*. Linke Drüsen 600 Kolonien von *Staphylococcus aureus*. Blut 0, Milz 0, Leber 0 (von der Leber wurde ein nussgrosses Stück zerrieben und damit Agarplatten hergestellt).

Versuch 44 ($3\frac{1}{4}$ St.).

Linke vordere Extremität subcutane Injection.

Nach $3\frac{1}{4}$ St. Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Infectionsstelle diffuse Trübung des subcutanen Gewebes, ganz leichte Röthung.

Drüsen auf das Vierfache vergrössert, sonst normal.

Es sind aber auch die Thymus und die anderen Lymphdrüsen sehr gross (Status thymicus?).

Resultat:

Agarplatten: Linke Drüsen 300 Colonien von *Staphylococcus aureus*. Milz 0, Blut 0, Leber 0 (wie bei Versuch 43).

Versuch 46 ($1\frac{1}{2}$ St. und 24 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Injection 6^h Abds. 17./VI. 1896.

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 4^h 45^m Abends 18./VI. 1896.

Getödtet durch Nackenschlag um 6^h 15^m Abds. 18./VI. 1896.

Section

An der Infectionsstelle rechts geringe Reaction, links dicke Schwarte im subcutanen Gewebe (Eiter). Drüsen: Die linke subcutane 5mal, die tiefe 3mal so gross als normal, beide hämorrhagisch. Rechts normale Drüsen.

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 0, linke Drüsen 0, Milz 0, Blut 0.

Versuch 1 ($2\frac{1}{2}$ St.).

Rechte hintere Extremität subcutane Injection.

Nach $2\frac{1}{2}$ St. Tödtung durch Chloroform.

Resultat:

Bouillon von der Inguinaldrüse gibt eine Reincultur von *Staphylococcus aureus*. Agarplatte wurde nicht gegossen.

Tabelle 6.

Subcutane Injection von *Staphylococcus aureus*.

Die Drüsen wurden exstirpiert post infect. nach			Anzahl der gefundenen Kolonien
Tagen	Stunden	Minuten	
			1160
		15	1600
	1	30	—
		30	positiv ¹
	3	15	600
	3	46	
	4	20	800
	7	—	1200
1	—	—	0

Wir finden demnach, dass der *Staphylococcus aureus* bei subcutaner Injection bereits nach 5 Minuten, und zwar in beträchtlicher Zahl — 1100 Keime — in den regionären Drüsen nachweisbar ist. Er nimmt zunächst an Zahl zu, verschwindet nach 1½ Stunden, erscheint wieder nach 2½ Stunden und bleibt nun bis 7 Stunden in mehr weniger grosser Zahl nachweisbar. Nach 24 Stunden gelingt der Nachweis nicht mehr (vergl. die Curven 1 und 4).

b) *Anthrax*.

Versuch 48 (10 Min. und 30 Min.).

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 4^h 43^m

Linke vordere Extremität subcutane Injection 5^h 3^m

Getödtet durch Nackenschlag um 5^h 13^m.

Section:

An der Injectionsstelle beiderseits 0. Die Drüsen vergrössert, sonst normal.

¹ Die Zahl konnte nicht bestimmt werden, da ich bei den ersten Versuchen nur Bouillon-, nicht auch Agarculturen anlegte (siehe Versuch 1).

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 0, linke Drüsen 0, Blut 0,
Milz 0.

Versuch 49 (1 St. und 1½ St.).

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 4^h 50^m

Linke vordere Extremität subcutane Injection 5^h 20^m.

Getödtet durch Nackenschlag um 6^h 20^m.

Section:

An der Injectionsstelle und in den Drüsen keine Ver-
änderungen wahrnehmbar.

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 0, linke Drüsen 0, Milz 0,
Blut 0.

Versuch 50 (2 St. und 4 St.).

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 3^h 10^m.

Linke vordere Extremität subcutane Injection 5^h 10^m.

Getödtet durch Nackenschlag um 7^h 10^m.

Section:

An der Infectionsstelle rechts Ödem an der Beuge-
seite der vorderen Extremität; links normal.

Drüsen beiderseits normal.

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 0, linke Drüsen 0, Milz 0,
Blut 0.

Versuch 66 (45 Min.).

Linke vordere Extremität subcutane Injection.

Nach 45 Min. durch Nackenschlag getödtet.

Section:

An der Injectionsstelle nichts Pathologisches. Sub-
cutane Drüse auf das Dreifache vergrößert; tiefe
Drüse normal.

Resultat:

Agarplatten: Subcutane Drüse 0, tiefe Drüse 0, Milz 0,
Blut 0.

Versuch 67 (5 St. und $1\frac{3}{4}$ St.).

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 3^h Nachm.
Linke vordere Extremität subcutane Injection 6^h 30^m Nach-
mittag.

Tödtung durch Nackenschlag um 8^h 15^m Abends.

Section:

An der Injectionsstelle nichts Auffallendes. Drüsen
beiderseits vergrößert, ödematös.

Resultat:

Agarplatten: Linke subcutane Drüse 25 Kolonien von
Anthrax. Linke tiefe Drüse 0. Rechte subcutane
Drüse 10 Kolonien von *Anthrax*. Rechte tiefe
Drüse 0, Milz 0, Blut 0.

Tabelle 7.

Subcutane Injection von Milzbrandbacillen.

Die Drüsen wurden post infect. extirpiert nach			Anzahl der gefundenen Kolonien
Tagen	Stunden	Minuten	
		10	0
		30	0
		45	0
	1	—	0
	1	30	0
	1	45	0
		—	0
	4	—	0
		15	10

Die Milzbrandbacillen erscheinen bei der subcutanen In-
jection erst nach $1\frac{3}{4}$ Stunden in den Drüsen, zu welcher Zeit
ihr Nachweis in der geringen Zahl von 25 Keimen gelang.
Vor dieser Zeit, und zwar 10, 30, 45 Minuten, 1 Stunde,
 $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Infection ergaben alle Versuche ein voll-
ständig negatives Resultat. Es stimmen diese Befunde mit den

Angaben von Nissen¹ überein, welchem es auch erst nach 1½ Stunden post infectionem gelang, die Bacillen bei subcutaner Injection in den Drüsen zu finden. Meine weiteren Versuche zeigen nun, dass die Bacillen aber bald — 45 Minuten — nach ihrem Erscheinen wieder verschwinden und erst nach 5 Stunden 15 Minuten sehr spärlich — in 10 Kolonien — wieder auftauchen (siehe die Curven 2 und 4).

c) *Streptococcus pyogenes*.

Versuch 45 (4 St. 10 Min.).

Rechte vordere Extremität subcutane Injection.

Nach 4 St. 10 Min. Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Injectionsstelle geringe Röthung. Drüsen normal.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0, Milz 0.

Versuch 3 (1 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Injection 5^h 15^m.

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 6^h 40^m.

Tödtung durch Chloroform 7^h 40^m.

Resultat:

Bouillon von der rechten Axillardrüse Reincultur von *Streptococcus*. Links überwuchert.

Versuch 5 (50 Min. und 32 Min.).

Linke vordere Extremität subcutane Injection 5^h 35^m.

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 5^h 53^m.

Getödtet durch Chloroform um 6^h 25^m.

Resultat:

Bouillon von den Drüsen beiderseits Reinculturen von *Streptococcus*.

Versuch 6 (18 Min.).

Linke vordere Extremität subcutane Injection.

Tödtung nach 18 Minuten durch Chloroform.

Resultat:

In der Bouillon der Axillardrüse Reincultur von
Streptococcus.

Versuch 7 (4 $\frac{1}{2}$ Min. und 9 $\frac{1}{2}$ Min.).

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 7^h 30^m.

Linke vordere Extremität subcutane Injection 7^h 35^m.

Getödtet durch Chloroform um 7^h 39 $\frac{1}{2}$ ^m.

Section:

Rechte Drüse geschwellt.

Resultat:

Bouillon von den rechten Drüsen Reincultur von
Streptococcus. Links 0.

Tabelle 8.

Subcutane Injection von *Streptococcus pyogenes*.

Die Drüsen wurden post infect. extirpirt nach			Der bakteriologische Befund war
Tagen	Stunden	Minuten	
		4 $\frac{1}{2}$	negativ
		9 $\frac{1}{2}$	positiv
		18	positiv
		32	positiv
		50	positiv
	1	—	positiv
	4	10	negativ

Die Versuche einer subcutanen Injection mit dem *Streptococcus pyogenes* waren die ersten, welche ich überhaupt für diese Arbeit vornahm, und ich legte anfangs auf das quantitative Verhalten der Bakterien keinen Werth, so dass die Resultate nur angeben, ob überhaupt der Coccus in den Drüsen nachweisbar war oder nicht.

Und es zeigt sich nun, dass der *Streptococcus* bei 4 $\frac{1}{2}$ Minuten post infectionem noch nicht, sondern erst nach 9 $\frac{1}{2}$ Minuten in den Drüsen gefunden wurde.

Er bleibt bis zu einer Stunde constant, nach $4\frac{1}{2}$ Stunden war er nicht mehr zu constatiren.

d) *Bacillus subtilis*.

Versuch 68 (20 Min. und 1 St.).

Rechte vordere Extremität subcutane Injection 6^h Abds.
Linke vordere Extremität subcutane Injection 6^h50^m Abds.
Tödtung durch Nackenschlag um 7^h Abds.

Section:

An den Injectionsstellen nichts Pathologisches zu bemerken. Die subcutanen Drüsen beiderseits stark, die tiefen mässig geschwellt, sonst keine Veränderungen.

Resultat:

Agarplatten: Linke subcutane Drüse reichlich¹ Kolonien von *Bacillus subtilis*. Rechte subcutane Drüse 0, linke tiefe Drüse 0, rechte tiefe Drüse 0, Blut 0.

Mit diesem Bacillus wurden nur zwei Injectionsversuche gemacht, welche beweisen, dass er bereits nach kurzer Zeit — 10 Minuten — in den Drüsen bei subcutaner Injection erscheint und dass ein Nachweis desselben nach einer Stunde nicht möglich war.

Der Zweck dieser beiden Versuche mit dem *Bacillus subtilis* wird noch eingehender erörtert werden.

Die Verhältnisse bei der subcutanen Injection.

Wir sehen also bei der Prüfung der mitgetheilten Versuche von subcutaner Injection, dass sich auch bei dieser Art von Infection die einzelnen Bakterienarten in der Hinsicht gleich verhalten, dass sie, nachdem sie bereits in die Drüsen

¹ Die Zahl konnte, da die Kolonien ineinander übergingen, nicht ermittelt werden.

resorbirt wurden, in diesen eine gewisse Zeit verbleiben, um in verhältnissmässig kurzer Zeit wieder aus den Drüsen zu verschwinden und dann nach einem Stadium der Latenz neuerdings zum Vorschein zu kommen.

Es zeigt sich aber weiter, dass sie, so wie wir es schon bei der Stichinfection gesehen haben, in Bezug auf die kürzeste Zeit, in welcher sie in den Drüsen nachweisbar werden, grosse Unterschiede aufweisen.

Während die pyogenen Coccen und der *Bacillus subtilis* schon in den ersten Minuten nach der Injection in den Drüsen nachweisbar sind, sind die Milzbrandbacillen nicht vor $1\frac{3}{4}$ Stunden in den Drüsen zu finden.

Es ist dieses merkwürdige Verhalten um so auffallender, als ja gerade bei der subcutanen Injection gewiss immer ganz gleiche mechanische Verhältnisse gegeben sind, welche ja leicht an dem durch die Injectionsflüssigkeit entstehenden subcutanen Ödem zu controliren sind.

Es ist dieses Verhalten ferner desshalb besonders auffallend, als bei allen hiehergehörigen Versuchen, sowohl mit den anderen Bakterien, als auch beim *Anthrax*, nicht nur dieses locale Ödem auftrat, sondern auch bald zum deutlichen Beweise der eingetretenen Resorption verschwand. Ja es zeigte sich auch bei der Section und bei der Exstirpation der Drüsen, dass diese schon nach kurzer Zeit geschwellt und ödematös durchtränkt waren, wohl ein sicherer Beweis, dass die eingespritzte Flüssigkeit zur Resorption gelangt war. Trotzdem konnten die Milzbrandbacillen nicht vor $1\frac{3}{4}$ Stunden in den Drüsen gefunden werden.

Auch bei der subcutanen Injection zeigt die Zahl der resorbirten Bakterien grosse Unterschiede, indem das Maximum beim *Staphylococcus aureus* 1600, beim *Anthrax* aber nur 45 Keime betrug.

Wenn wir demnach das Verhalten der beiden Bakterienarten bei der subcutanen Injection graphisch darstellen, so finden wir zwei Curven, die nicht nur auf der Abscissenaxe gegen einander wesentlich verschoben sind, sondern die auch in ihrer Höhererhebung bedeutende Unterschiede aufweisen (siehe Curve 4).

III. Subcutane Verreibung.

a) *Staphylococcus aureus*.

Versuch 10 (4 St. 14 Min. und 20 Min.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung 12^h 35^m

Linke hintere Extremität subcutane Verreibung 4^h 29^m.

Getötet durch Chloroform um 4^h 49^m.

Section:

Die linken Axillardrüsen vergrößert, die Inguinaldrüsen normal.

Resultat:

Linke Axillardrüsen: In der Bouillon Reincultur, in der Agarplatte 200 Kolonien von *Staphylococcus aureus*.

Linke Inguinaldrüsen: Bouillon verunreinigt. Agarplatte 0.

Versuch 11 (24 Min. und 2 St. 4 Min.).

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung 3^h 40^m.

Linke hintere Extremität subcutane Verreibung 5^h 20^m.

Getötet durch Chloroform um 5^h 44^m.

Resultat:

Alle Drüsen auf Agarplatten und Bouillon negativ.

Versuch 12 (3 St. 10 Min.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 3 St. 10 Min. getötet (Chloroform).

Resultat:

Agarplatte und Bouillon steril.

Versuch 14 (3 St. 50 Min.).

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 3 St. 50 Min. Tödtung mit Chloroform.

Section:

Drüsen normal.

Resultat:

Bouillon und Agarplatte negativ.

Versuch 15 (3 St. 59 Min.).

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 3 St. 59 Min. mit Chloroform getötet.

Section:

Eine vergrößerte subcutane, eine normale tiefe Axillardrüse.

Resultat:

Bouillon: Reinculturen von *Staphylococcus aureus* bei der subcutanen und bei der tiefen Drüse.

Agarplatten: Subcutane Drüse 75 Kolonien von *Staphylococcus aureus*. Tiefe Drüse 40 Kolonien von *Staphylococcus aureus*.

Versuch 16 (6 $\frac{1}{2}$ St.).

Rechte hintere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 6 St. 30 Min. Tötung durch Chloroform.

Section:

Drüse von normalem Aussehen, wird ganz zur bakteriologischen Untersuchung verwendet.

Resultat:

Bouillon: Reincultur von *Staphylococcus aureus*.

Agarplatte: 10 Kolonien von *Staphylococcus aureus*.

Versuch 17 (20 St.).

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 20 Stunden Tötung durch Chloroform.

Section:

Drüsen leicht vergrößert.

Resultat:

Subcutane Drüse und tiefe Drüse ergeben in der Bouillon Reinculturen von *Staphylococcus aureus*.

Agarplatten: Subcutane Drüse 0, tiefe Drüse 100 Kolonien von *Staphylococcus aureus*.

Versuch 21 (5 St. 17 Min.).

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 5 St. 17 Min. Tötung durch Nackenschlag.

Section:

Local an der Impfstelle nichts Pathologisches. Drüsen etwas vergrößert, sonst normal.

Resultat:

In der Bouillon Reincultur von *Staphylococcus aureus*.
Agarplatte: 90 Kolonien von *Staphylococcus aureus*.

Versuch 26 (10 Tage).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.

Tödtung nach 10 Tagen durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle linsengrosser Abscess. Die Drüsen auf das 10—15fache vergrößert, blass, sehr weich.

Resultat:

Bouillon verunreinigt.

Agarplatten: Subcutane Drüse 0, tiefe Drüse 0, Blut 0.

Versuch 33 (15 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 15 Stunden durch Nackenschlag getödtet.

Section:

An der Impfstelle diffuse mässige Eiterung und Röthung.

Drüsen vergrößert und hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 35 (48 St. und 9 $\frac{1}{2}$ St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung 6^h 15^m
Abends 6./V 1896.

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung 9^h 45^m
Vormittags 8./V 1896.

Tödtung durch Nackenschlag um 7^h 15^m Abds. 8./V 1896.

Section:

An den Impfstellen beiderseits Eiterung, links stärker als rechts (im Eiter *Staphylococci*).

Drüsen rechts vergrößert, gelblich; links normal.

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 0, linke Drüsen 0, Blut 0.

Tabelle 9.

Subcutane Verreibung von *Staphylococcus aureus*.

Die Drüsen wurden post. infect. extirpiert nach			Zahl der gefundenen Kolonien
Tagen	Stunden	Minuten	
		20	0
		24	0
	2	4	0
	3	10	0
	3	50	0
	3	59	190
	4	15	800
	5	15	360
	6	30	10
	9	30	0
	15	—	0
	20	—	400
2	1	—	0
10	—	—	0

Wir haben bei der subcutanen Verreibung während der ersten 4 Stunden negative Befunde. Erst um die vierte Stunde werden die Coccen — 190 Kolonien — in den Drüsen nachweisbar. Sie erreichen ein Maximum von 800 Keimen, verschwinden nach circa $6\frac{1}{2}$ Stunden, erscheinen nach 20 Stunden in der Zahl von 400 Keimen, um dann dauernd zu verschwinden.

b) *Anthrax*.

Versuch 27 (4 St.).

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung.
Nach 4 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle keine Reaction, die Drüsen normal gross, hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 28 (5 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 5 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle Röthung. Subcutane Drüse normal gefärbt, vergrössert, die tiefen hämorrhagisch, sonst normal.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 29 (7 St.).

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 7 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle Eiter (die mikroskopische Untersuchung ergibt massenhaft Eiterkörperchen und Milzbrandbacillen). Drüsen normal.

Resultat:

Bouillon überwuchert.

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 30 (9 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung,

Getödtet nach 9 Stunden durch Nackenschlag.

Section:

Impfstelle geröthet. Subcutane Drüse vergrössert, blass. Die normal grosse, tiefe Drüse liegt in einem vom Nackenschlag herrührenden grossen Hämatom und ist tiefroth.

Resultat:

Agarplatten: Linke subcutane Drüse 15 Kolonien von Milzbrandbacillen. Linke tiefe Drüse 0, Blut 0.

Versuch 31 (17 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 17 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle Eiter und Röthung. Drüsen vergrössert, hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen unzählige Kolonien von *Anthrax*-Bacillen. Blut unzählige Kolonien von *Anthrax*-Bacillen.

Versuch 34 (11 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 11 Stunden durch Nackenschlag getödtet.

Section:

Örtliche Reaction an der Impfstelle gering, Drüsen normal.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 37 (14 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.

Nach 14 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Infectionsstelle starke Eiterung (Bacillen im Eiter). Die Drüsen geschwellt, sonst von normalem Aussehen, ganz zur bakteriologischen Untersuchung verwendet.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen zahllose Kolonien von Milzbrandbacillen. Blut spärliche Kolonien von Milzbrandbacillen.

Die Milzbrandbacillen wurden bei subcutaner Verreibung erst 9 Stunden post infectionem nachgewiesen, doch ist es, da die Versuchsreihe nicht sehr gross ist, möglich, dass sie schon früher einmal in den Drüsen zu finden sind, und wollen wir

uns dabei auf die Angabe von Nissen¹ berufen, welcher die Bacillen 4 Stunden nach der Infection mittelst subcutaner Verreibung in den Drüsen nachweisen konnte.

Tabelle 10.

Subcutane Verreibung von Milzbrandbacillen.

Die Drüsen wurden post infect. extirpiert nach			Anzahl der gefundenen Kolonien
Tagen	Stunden	Minuten	
	4	—	0
	4	—	positiv (Nissen)
	5	--	0
	7	—	0
	9	—	30
	11	—	0
	14	—	zahllos
	17	—	zahllos

Die Zahl der gefundenen Keime betrug in unserem Falle nur 30. Es ist also auch in dieser Versuchsreihe ein cyklisches Auftreten und Verschwinden der Bacillen in den regionären Lymphdrüsen zu constatiren und erst von 14 Stunden an nach ihrem Übertritt ins Blut bleibt ihre Zahl eine constante und hohe.

c) *Streptococcus pyogenes.*

Versuch 8 (30 Min. und 1¹/₂ St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung 4^h 25^m.

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung 5^h 25^m.

Getödtet durch Chloroform um 5^h 55^m.

Resultat:

Bouillon von den Drüsen beiderseits enthält keine Streptococcen.

¹ Nissen l. c.

Versuch 9 (1 $\frac{1}{4}$ St. und 47 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung 12^h 47^m
Nachmittag 31./XII. 1895.

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung 10^h 35^m
Vormittag 2./I. 1896.

Getödtet durch Chloroform um 11^h 48^m Vormittag 2./I.
1896.

Resultat:

Bouillon und Agarplatten beiderseits 0.

Versuch 44 (3 St. 25 Min.).

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung.
Nach 3 St. 25 Min. Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle keine Reaction. Drüsen vergrößert.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Milz 0, Leber 0 (nussgrosses
Stück der Leber wurde verarbeitet), Blut 0.

Versuch 45 (4 $\frac{1}{4}$ St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.
Nach 4 $\frac{1}{4}$ Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle geringe Röthung. Drüsen normal
gross, rothgesprenkelt.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0, Milz 0.

d) Diplococcus Fränkel-Weichselbaum.

Versuch 38 (1 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.
Nach 1 Stunde durch Nackenschlag getödtet.

Section:

An der Impfstelle Blutung. Drüsen klein, hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 39 ($24\frac{1}{2}$ St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung.
Tödtung nach $24\frac{1}{2}$ Stunden durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle starke Eiterung. Drüsen stellenweise hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: Drüsen 0, Blut 0.

Versuch 40 (2 St.).

Linke vordere Extremität subcutane Verreibung einer Agarreincultur.

Rechte vordere Extremität subcutane Verreibung von 5 Ösen einer Fleischbrühreincultur.

Nach 2 Stunden Tödtung durch Nackenschlag.

Section:

An der Impfstelle beiderseits Röthung. Die Drüsen hämorrhagisch.

Resultat:

Agarplatten: Rechte Drüsen 0, linke Drüsen 0, Blut 0.

Es zeigte sich also culturell kein Unterschied, indem sowohl bei der subcutanen Einverleibung der Agarreincultur, als auch der in Flüssigkeit fein vertheilten Fleischbrühreincultur das Resultat negativ war.

In keinem dieser Fälle war es möglich, den *Streptococcus* oder den *Diplococcus* in den Drüsen zu finden. Ich unterliess die weiteren Untersuchungen mit diesen Bakterien wegen der schon früher angegebenen Gründe.

Die Verhältnisse bei der subcutanen Verreibung.

Die Resorption geschieht bei dieser Form der Infection erst spät. Ich konnte die Bakterien beim *Anthrax* erst nach 9 Stunden, beim *Staphylococcus aureus* erst nach 4 Stunden in den regionären Lymphdrüsen nachweisen. Beim *Streptococcus pyogenes* waren sie nach $4\frac{1}{4}$ Stunden, beim *Diplococcus lanceolatus* nach 2 Stunden noch nicht zu finden.

Auch bei dieser Art der Infection ist ein cyclisches Auftreten und Verschwinden der Bakterien in den regionären Lymphdrüsen zu constatiren.

Die Zahl der resorbirten Bakterien betrug in ihrem Maximum beim *Staphylococcus aureus* 800, beim *Anthrax* nur 30 Keime.

Die Curven sind daher im Vergleich zu den anderen Methoden stark in der Abscisse verschoben und ihre höchsten Erhebungen niedriger (siehe Curven 1 und 2).

Ergebnisse.

a) Das Verhältniss der einzelnen Infectionsmethoden zu einander.

Wenn wir die Resultate unserer Versuche resumiren, so zeigt sich zunächst, dass die Bakterien in ganz verschiedener Zeit zur Resorption gelangen, und dass dieser Unterschied vor Allem davon abhängig ist, in welcher Art die Infection vorgenommen wurde.

Wir fanden, dass der *Staphylococcus aureus* bei der Infection mittelst subcutaner Injection nach 5 Minuten, bei Stichinfection erst nach 1 Stunde 10 Minuten, bei subcutaner Verreibung aber erst nach 4 Stunden in den regionären Lymphdrüsen nachzuweisen war.

Ebenso auffallend ist das Verhältniss beim *Streptococcus*, welcher sich bei subcutaner Injection nach 9 Minuten, bei subcutaner Verreibung nicht einmal nach $4\frac{1}{4}$ Stunden vorfand.

Der Milzbrandbacillus, welcher bei subcutaner Injection nach $1\frac{3}{4}$ Stunden in den Drüsen erschien, war bei Stich erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden, bei subcutaner Verreibung in meiner Versuchsreihe erst nach 9 Stunden, bei Nissen allerdings schon nach 4 Stunden zu finden.

Es zeigt sich also in diesen Versuchen klar, dass es bei ein und derselben Bakterienart wesentlich auf die Art der Infection ankommt in Bezug auf die Frage, wann die Bakterien zur Resorption gelangen, und es tritt deutlich der Umstand hervor, dass im Allgemeinen dieselbe Bakterienart

am raschesten in den regionären Lymphdrüsen erscheint, wenn sie mittelst subcutaner Injection, später, wenn sie durch intramusculären Stich, am spätesten, wenn sie durch subcutane Verreibung dem thierischen Organismus beigebracht wird.

Die Differenzen in der Zeit sind ziemlich beträchtlich und gehen oft über Stunden hinaus.

Es ergibt sich daraus von selbst, wie wichtig es bei vielen Versuchen, namentlich bei solchen, wo die Zeit der Resorption in Betracht kommt, ist, die Art der Infection genauer anzugeben, und nicht, wie dies in der Literatur oft zu constatiren ist, einfach anzugeben, dass das betreffende Thier »geimpft« wurde. Es kommt eben wesentlich auf das »Wie« an.

Die Unterschiede in der Resorptionszeit je nach dem Modus der Infection sind, wie wir gesehen haben, bei allen Bakterienarten, bei Coccen und Bacillen zu beobachten. Es ist jedoch zu bemerken, dass die Differenzen, welche für das eine Bakterium gelten, nicht auch ohne Weiteres in demselben Ausmasse auf ein anderes übertragbar sind, sondern es zeigen sich da begreiflicher Weise individuelle Schwankungen.

Auch die Zahl, in welcher die Bakterien in den Drüsen erscheinen, scheint je nach der Art der Infection verschieden zu sein.

Wenigstens zeigt der *Staphylococcus aureus* bei der Stichinfection ein Maximum von 4000, bei der subcutanen Injection von nur 1600, bei der subcutanen Verreibung von nur 800 Keimen.

Auch beim Milzbrand findet sich das Maximum bei der Stichinfection mit 170 Keimen, während subcutane Injection und subcutane Verreibung gleich niedrige Werthe geben.

Wenn wir also die Unterschiede in der Zeit und in der Zahl der Bakterien je nach dem Modus der Infection graphisch darstellen und in der früher angegebenen Weise Curven construiren, so finden wir beim *Staphylococcus aureus* (Curve 1), dass die Curven in der Abscissenachse gegen einander verschoben sind, und dass zunächst die Curve, welche die subcutane Injection darstellt, ansteigt, nach einem grösseren Zwischenraum erst die Curve der Stichinfection, nach einem noch grösseren die der subcutanen Verreibung. Die Höhe der

Curven ist ebenfalls entsprechend den verschiedenen Zahlmaximis eine verschiedene.

Dasselbe ist bei Curve 2 zu ersehen, welche die einzelnen Infectionsmethoden bei den Versuchen mit Milzbrandbacillen darstellt.

Wenn wir nun an die Frage herangehen wollen, wie die verschiedenen Resultate bei den verschiedenen Arten der Infection zu erklären sind, so drängt sich naturgemäss die Vermuthung auf, dass in den mehr oder weniger günstigen Verhältnissen für die Resorption, welche durch die jeweilige Art der Infection geschaffen werden, die Ursachen für diese Erscheinungen liegen.

Dass bei subcutaner Injection die Bakterien viel rascher in die Drüsen kommen, als bei der subcutanen Verreibung, kann wohl nicht Wunder nehmen.

Handelt es sich doch bei ersterer um die Resorption von Bakterien, welche in Flüssigkeit auf das Feinste vertheilt sind. Diese Flüssigkeit wird nun mit einer gewissen Kraft injicirt, wodurch die Haut, wie schon Nissen hervorgehoben hat, in eine grosse Spannung versetzt wird. Die dadurch in Wirksamkeit tretende Elasticität der Haut wirkt wiederum verdrängend auf die Flüssigkeit ein und befördert auf diese Weise die Resorption.

Thatsächlich zeigt ja nicht nur die Erfahrung, dass bei subcutaner Injection von Flüssigkeiten dieselbe rasch von der Injectionsstelle verschwindet, sondern es hat auch z. B. Tschwirinsky¹ experimentell nachgewiesen, dass Lösungen von Natrium salicylicum, welche am Fussende eines Hundes eingespritzt wurden, bereits nach 1 Minute 20 Secunden bis 3 Minuten 20 Secunden an der Einmündungsstelle des Ductus thoracicus in die Vena subclavia durch Eisenchlorid nachgewiesen werden können.

Umso auffallender ist nach alledem, dass der Milzbrandbacillus bei der subcutanen Injection erst nach $1\frac{3}{4}$ Stunden in den regionären Lymphdrüsen nachgewiesen werden kann.

Die Erklärung hiefür soll später versucht werden.

¹ Tschwirinsky, Centralbl. f. Physiol., IX, Nr. 2, 1896.

Bei der subcutanen Verreibung nun wird im Gegensatz zur subcutanen Injection die Reincultur in kleinen geballten Klümpchen unter die Haut eingeführt, und wir haben es da mit mehr weniger trockenen an einander adhärennten Theilchen zu thun, welche natürlich langsamer resorbirt werden, als die mit Bakterien gefüllten Flüssigkeiten bei der subcutanen Injection. Auch fällt hiebei die immerhin in Betracht kommende Möglichkeit einer directen Einspritzung in die Lymphbahnen und die oben erwähnte Wirkung der gespannten Haut weg.

Die Stichinfection steht, wie wir gesehen haben, in Bezug auf die Zeit der Resorption in der Mitte zwischen subcutaner Injection und subcutaner Verreibung.

Das wichtigste Moment bei dieser Art der Infection ist offenbar die Mitbetheilung der Musculatur.

Es ist auch klinisch bekannt, dass die intramusculäre Resorption rasch von Statten geht, und es spielt dabei jedenfalls die Bewegung des Muskels und die dadurch erfolgende natürliche Massage eine grosse Rolle. So hat z. B. Hamburger¹ gezeigt, dass man 3—5mal mehr Lymphe aus den Halslymphgefässen eines Pferdes bekommt, wenn dieses sich bewegt, als wenn es ruhig steht.

Es sind also beim Stich durch die Mitinfection der Musculatur bessere Bedingungen für die Resorption gesetzt, als bei der subcutanen Verreibung. Die subcutane Injection scheint aber offenbar wegen der Aufschwemmung der Bakterien in Flüssigkeit und der übrigen oben besprochenen mitspielenden Umstände noch günstigere Verhältnisse für die Resorption zu geben, als dies beim Stich der Fall ist.

Dass aber ausser der Art der Infection noch andere Momente für die Frage, wenn ein bestimmtes Bakterium in den regionären Lymphdrüsen erscheint, herangezogen werden müssen, ist selbstverständlich klar.

Vor Allem wird natürlich die Thierart, an welcher experimentirt wird, in Bezug auf Grösse des Individuums und wahrscheinlich auch in Bezug auf verschiedene andere Momente, z. B. die natürliche Immunität gegen das betreffende Bakterium

¹ Hamburger, Beitr. z. path. Anatomie von Ziegler, Bd. XIV

etc. berücksichtigt werden müssen. Auch die Zahl der verwendeten Bakterien wird selbstverständlich nicht gleichgiltig sein.

Dann wird aber auch die Wahl der Körperstelle massgebend sein, da ja je nach der Straffheit des Gewebes, wie schon W. Koch,¹ Frank und Lubarsch² hervorheben, die Verhältnisse für die Resorption günstiger oder ungünstiger sind.

Alle diese Momente trachtete ich aber in meinen Versuchsreihen irrelevant zu machen, dadurch, dass ich bei allen Versuchen gleiche Verhältnisse beibehielt.

b) Das Verhältniss der einzelnen Bakterienarten zu einander.

Ein Blick auf die Versuche zeigt, dass auch die einzelnen Bakterienarten — selbst bei gleicher Art der Infection — wesentliche Unterschiede gegen einander aufweisen. Tabelle 11 gibt einen Überblick über die kürzeste Zeit, in welcher es gelang, die bereits stattgehabte Resorption der einzelnen Bakterienarten in den Drüsen nachzuweisen.

Tabelle 11.

Die kürzeste Zeit, in welcher die Bakterien in den Drüsen nachweisbar sind, ist bei			
	Subcutaner Injection	Stich	Subcutaner Verreibung
<i>Staphyloc. aurens.</i> ..	5 Min.	1 St. 10 Min.	4 St.
<i>Streptococcus</i>	9 1/2 Min.	—	länger als 4 1/4 St.
<i>Diplococcus</i>	—	länger als 1 1/2 St.	länger als 2 St.
<i>Anthrax</i>	1 3/4 St.	2 1/2 St.	4 St.
<i>Prodigiousus</i> ..	—	5 Min.	—
<i>Subtilis</i>	10 Min.	—	—

Die Tabelle zeigt, dass nicht nur die Art der Infection, sondern auch die Wahl des Bakteriums für den Nachweis der

¹ W. Koch, Milzbrand und Rauschbrand. Deutsche Chir., 1886.

² Frank und Lubarsch, l. c.

eingetretenen Resorption und für die Zeit, die bis dahin verstreicht, ausschlaggebend ist.

Wenn wir die Stichinfection betrachten, so zeigt sich, dass der *Bac. prodigiosus* am raschesten — nach 5 Minuten — der *Staphylococcus aureus* nach 1 Stunde 10 Minuten, der *Diplococcus lanceolatus* nach länger als $1\frac{1}{2}$ Stunden, der Milzbrandbacillus aber erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden in den Drüsen erscheint. Dieses Verhalten wird auch ausserordentlich prägnant in den Curven zum Ausdruck gebracht. Ähnliche Verhältnisse bei der subcutanen Verreibung und subcutanen Injection.

Die Erklärung dieser höchst auffallenden und auch praktisch wichtigen Verhältnisse ist sehr schwierig und scheidet vor Allem an unserer Unkenntniss der feineren Vorgänge, welche sich mit den Bakterien und dem Gewebe in den Anfangsstadien einer Infection abspielen.

Die Ursache für den Umstand, dass die verschiedenen Bakterien in so verschiedener Zeit in den regionären Lymphdrüsen nachweisbar werden, kann eine zweifache sein.

Erstens können wir annehmen, dass die verschiedenen Bakterienarten verschieden lange Zeit am Orte der Infection zurückgehalten werden, so dass die Resorption in dementsprechend verschieden langer Zeit eintritt.

Die zweite Möglichkeit ist aber die, dass die verschiedenen Bakterienarten — dieselbe Infectionsart selbstverständlich vorausgesetzt — in gleicher Zeit zur Resorption gelangen, dass sie aber in den Lymphdrüsen in verschiedener Weise Veränderungen eingehen, so dass die einen, die weniger beeinflusst werden, nachweisbar sind, die anderen aber je nach dem Grade dieser supponirten Beeinflussung in den Anfangsstadien durch mehr oder weniger lange Zeit hindurch ihre Nachweisbarkeit verlieren.

Für die erstere Erklärung, d. i. die ungleich rasche Resorption der Bakterien von der Infectionsstelle aus, könnten verschiedene Momente herangezogen werden.

Z. B. die Eigenbeweglichkeit der Bakterien. Wir können uns vorstellen, dass Bakterien mit stärkerer Eigenbeweglichkeit rascher resorbirt werden, als solche mit geringer oder gar keiner. Ein Blick auf die von uns verwendeten Bakterien zeigt aber,

dass diese Annahme nicht gerechtfertigt erscheint. Es ist ferner bekannt (Gärtner und Römer¹), dass die Bakterien durch ihre Proteine eine Beschleunigung des Lymphstromes erzeugen, und man könnte annehmen, dass diese lymphagoge Wirkung eine verschieden energische ist, so dass die eine Bakterienart rascher, die andere langsamer zur Resorption gelangt. Doch müssen zuerst derartige Unterschiede experimentell festgestellt werden, und sie müssten, um für diese Verhältnisse verantwortlich gemacht werden zu können, mit den zeitlichen Unterschieden, wie wir sie in unseren Versuchen gefunden haben, vollkommen harmoniren.

Es liegt ferner a priori namentlich bei der Betrachtung der Verhältnisse beim Milzbrandbacillus der Gedanke nahe, dass die Grösse des betreffenden Bakteriums eine Rolle bei der Resorption spielen könnte. Unsere Versuche weisen aber diese Annahme stricte zurück. Der *Bacillus prodigiosus* ist grösser als der *Staphylococcus*, dieser wieder grösser als der *Diplococcus lanceolatus*, und trotzdem kommt in der Reihenfolge der Resorption der *Bacillus prodigiosus* vor dem *Staphylococcus*, dieser wieder vor dem *Diplococcus*.

Als Experimentum crucis für diese Frage aber machte ich den Versuch mit dem *Bacillus subtilis*, welcher ja an Aussehen und Grösse dem *Bacillus anthracis* zum Verwechseln ähnlich ist. Wäre also nur die Grösse massgebend, so müssten diese beiden Bakterienarten zu gleicher Zeit resorbirt werden.

In Wirklichkeit finden wir aber, dass der *Bacillus subtilis* bei subcutaner Injection bereits nach 10 Minuten reichlich gefunden wurde, während der Milzbrandbacillus sich erst nach $1\frac{3}{4}$ Stunden constatiren lässt.

Dieser eine Versuch weist allein die Annahme zurück, dass die Grösse der Bakterien massgebend sein kann. Dagegen scheint er sehr wohl für den oben supponirten Einfluss der Pathogenität zu sprechen, indem auch in diesem Falle der unpathogene *Bacillus subtilis* viel rascher in den Lymphdrüsen erscheint, als der Milzbrandbacillus.

Es können also jedenfalls mechanische Momente für die Erklärung der Verschiedenheiten nicht herangezogen werden

¹ Gärtner und Römer, Wr. klin. Wochenschr., 1892, S. 22.

und wir mussten demnach eine für jede Bakterienart verschieden wirkende Kraft im thierischen Organismus selbst annehmen, welche im Stande ist, die Bakterien an der Infectionsstelle selbst in verschieden energischer Weise — vielleicht entsprechend der Pathogenität — zurückzuhalten.

Vielleicht geben dazu die Beobachtungen von Lubarsch,¹ Jakobi,² Tavel,³ Karg⁴ Anhaltspunkte, welche den Milzbrandbacillus in der Pustula maligna grösstentheils in Zellen eingeschlossen fanden und eine Abschwächung, respective Tödtung der Bacillen in den Geweben des menschlichen Körpers constatirt haben wollen.

Siedamgrotzky⁵ lässt den Milzbrandbacillus im Carbunkel der Haut nur um circa 5 *mm* innerhalb 24 Stunden weiterkommen.

Über die näheren Details, welche sich an der Stelle der Infection im inficirten Gewebe abspielen, wollen wir hier nicht genauer eingehen. Ich verweise auf die Arbeit von Kiener und Duclert, welche sich mit diesen Verhältnissen beschäftigt. Diese Autoren nahmen schon wenige Stunden nach einer Infection — sie erzeugten dieselbe durch subcutane Injection von *Micrococcus tetragenus* — deutliche Veränderungen in der nächsten Umgebung der Bakterien wahr. Sie deuten dieselben als Necrosirung. Jedenfalls ein Beweis, dass die Bakterien sofort nach ihrer Einführung in den Organismus das Gewebe zu beeinflussen beginnen.

Leber⁶ und Ribbert⁷ zeigten, dass durch einen Wall von Leukocyten die weitere Ausbreitung der Bakterien gehindert werde.

Aber auch die chemisch baktericide Einwirkung der Gewebssäfte dürfte bereits am Orte der Infection eine Rolle

¹ Lubarsch, Untersuchungen über angeborene und erworbene Immunität. Berlin 1891.

² Jakobi, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 17.

³ Tavel, Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1887.

⁴ Karg, Fortschritte der Med. Bd. VI.

⁵ Siedamgrotzky, Deutsche Zeitschr. f. Thiermed., I, S. 253, 1875.

⁶ Leber, Entstehung der Entzündung, Leipzig, 1891.

⁷ Ribbert, Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn, 1887.

spielen und für die einzelnen Bakterienarten in verschieden energischer Weise in Anspruch genommen werden, so dass die Bakterien, erst wenn sie die Oberhand gewonnen haben, in die Drüsen resorbirt und daselbst nachgewiesen werden können. Dies würde eben je nach dem Grade der baktericiden Kraft für das betreffende Bakterium in verschieden langer Zeit der Fall sein. (Die näheren Details dieser Vorgänge sollen später besprochen werden.)

Doch ist trotz Alledem auch die zweite Möglichkeit, dass nämlich alle Bakterienarten in gleicher Zeit resorbirt werden, jedoch in Folge verschiedener Beeinflussung in den Drüsen selbst, in verschiedener Zeit daselbst erst nachweisbar werden, nicht ohne Weiteres abzuweisen.

Welche von beiden Möglichkeiten den Verhältnissen tatsächlich entspricht, können wir nicht entscheiden. Als wahrscheinlich erscheint es aber, dass wir es wohl mit einer Combination beider zu thun haben.

Sicher ist jedoch nach meinen Versuchen, dass die Bakterien erst nach verschiedenen Zeiten in den Drüsen nachweisbar werden, dass sie also entweder am Orte der Infection zurückgehalten und später resorbirt oder in den Drüsen selbst getödtet werden.

Wenn wir also vom Vorhandensein oder vom Fehlen von Bakterien in den Drüsen reden werden, so wird es sich immer nur — um diesem Umstande Rechnung zu tragen — um lebensfähige Bakterien handeln.

c) Das cyclische Verschwinden der Bakterien aus den Lymphdrüsen.

Nachdem die Bakterien in die Lymphdrüsen gekommen sind, bleiben sie einige Zeit in ihnen und nehmen zunächst an Zahl zu. Nachdem sie den Höhepunkt in verschiedener Zeit überschritten haben, nimmt die Zahl stetig ab.

Nach einer gewissen Zeit, als deren Maximum wir $2\frac{3}{4}$ Stunden (Stichinfection mit *Staphylococcus aureus*), als deren Minimum wir 15 Minuten (Stich und subcutane Injection beim *Anthrax*) gefunden haben, verschwinden aber die Bakterien wieder vollkommen aus den Lymphdrüsen.

Nach einer längeren Pause, welche einige Stunden betragen kann, und deren Dauer ebenfalls bei den einzelnen Bakterienarten wechselt, erscheinen sie dann wieder, aber in geringerer Zahl, als das erste Mal (siehe Curven). Sie bleiben nun ziemlich constant eine gewisse Zeit, zeigen eventuell einige Remissionen, um dann je nach ihrer Pathogenität entweder wieder dauernd zu verschwinden oder zu bleiben. Dieses cyclische Auftreten ist in allen Curven deutlich zum Ausdruck gebracht.

Über das Zustandekommen dieser Verhältnisse können wir uns nur Vermuthungen hingeben.

Der Einwand, dass es dabei überhaupt nur etwa um Fehler in der Versuchstechnik handeln sollte, d. h. dass bei den Versuchen mit negativem Resultate überhaupt vielleicht keine Bakterien in den Organismus gekommen sind, ist wohl von der Hand zu weisen.

Denn erstens spricht schon die Constanz des Befundes, die bei allen Arten der Infection und bei allen Bakterien zu beobachtende Gleichheit im Baue der Curven gegen diese Annahme.

Zweitens aber könnte dieser Einwand höchstens gegen die Versuche mit der subcutanen Verreibung und mit dem Stiche gemacht werden.

Bei der subcutanen Injection ist aber wohl jeder Zweifel, dass die Bakterien thatsächlich dem Organismus des Thieres einverleibt worden sind, von vorneherein ausgeschlossen. Wir müssen also diese Verhältnisse als thatsächlich bestehend mit Sicherheit annehmen.

Was nun zunächst das Verschwinden der Bakterien aus den Lymphdrüsen betrifft, so lassen sich zwei Möglichkeiten in Betracht ziehen.

Die erste wäre die, dass die Bakterien vom Lymphstrom aus den Drüsen fortgeschwemmt und ins Blut und in die inneren Organe gebracht würden.

Die zweite Möglichkeit ist die Zurückhaltung und Abtödtung der Keime in den Drüsen selbst.

Die erstere Annahme ist auszuschliessen, denn es gelang mir niemals, wie meine Versuche zeigen, Bakterien im Blute oder in der Milz zu finden zu einer Zeit, wo dieselben bereits

lange in den Lymphdrüsen nachweisbar waren. Darüber werden noch die späteren Ausführungen näheren Aufschluss bringen.

Es bleibt also nur die zweite Möglichkeit, nämlich dass die Bakterien in den Lymphdrüsen selbst derart verändert werden, dass sie ihre Lebensfähigkeit verlieren und so culturell nicht nachgewiesen werden können.

Dies ist wieder auf zweierlei Weise möglich.

Die baktericide Wirkung kann entweder durch die Phagocytose erklärt werden, und für diese Annahme könnten die reichlichen Lymphocyten gewiss herangezogen werden.

Gegen diese Erklärung spricht aber der eine Umstand, dass es mir bei den mikroskopischen Untersuchungen, die ich bei fast allen Lymphdrüsen anstellte, niemals, wie noch die spätere Besprechung der mikroskopischen Befunde genauer zeigen wird, gelungen ist, eine Phagocytose, respective den Einschluss eines Bakteriums in einem Lymphocyten zu sehen. Ausserdem kommt noch in Betracht, dass Metschnikoff selbst den mononucleären Lymphocyten, und mit diesen haben wir es ja in den Lymphdrüsen hauptsächlich zu thun, die phagocytären Eigenschaften abspricht.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass die in den Lymphdrüsen vorhandenen chemischen Producte eine baktericide Wirkung ausüben.

Diese Annahme hat nicht nur durch die Ausschliessung der anderen Möglichkeiten, sondern auch durch bereits bekannte Thatsachen eine grosse Wahrscheinlichkeit für sich.

Und zwar müssen wir annehmen, dass nicht so sehr den chemischen Substanzen der Lymphe, als den von den Lymphocyten erzeugten Producten die bakterientödtenden Eigenschaften zukommen.

Anhaltspunkte geben dafür vor Allem die Arbeiten Buchner's,¹ welchem das Verdienst gebührt, neue Gesichtspunkte in der Frage der Schutzorgane des thierischen Organismus gegen bakterielle Infectionen gefunden zu haben.

¹ Buchner, Münch. med. Wochenschr., 1894, Nr. 24 und 25.

Buchner erzeugte durch die Einführung von Aleuronat (Weizenkleber), einer hervorragend chemotaktisch wirkenden Substanz, in die Brusthöhle eines Thieres ein hochgradiges, eiteriges, aber aseptisches Exsudat. Dadurch gewann er eine grosse Menge von Leukocyten. Er fand nun, dass diese eine starke baktericide Wirkung besitzen und dass sie dieselbe auch nicht verlieren, wenn die Zellen selbst durch Gefrierenlassen abgetödtet werden. Er folgert daraus, dass nicht die Zellen in Folge ihrer vitalen Eigenschaften, sondern dass die von den Zellen abgesonderten Substanzen — er nennt sie Alexine — diese bakterientödtende Kraft besitzen.

Zu den gleichen Resultaten sind die Franzosen Denys,¹ Havet,² Kaisin³ gekommen.

Anschliessend an diese Untersuchungen constatirt Hahn,⁴ dass das Blut im Zustande der Leukocytose eine höhere baktericide Kraft besitzt als bei normaler Zusammensetzung, und Pawloffsky⁵ gelang es, diese Resultate praktisch zu verwerthen, indem er günstige Erfolge bei experimenteller Bauchfelltuberculose constatirte, wenn er die Leukocytose und dadurch die Alexine vermehrte. In ähnlicher Weise ist wohl auch das günstige Resultat zu erklären, welches mit der Bier'schen Stauungsmethode bei localer Tuberculose in der Chirurgie erzielt wird.

Alle diese Thatsachen legen nun den Gedanken nahe, dass wir auch in der Lymphdrüse, in dieser concentrirten Vereinigung von lymphoiden Zellen ausgezeichnete Schutzorgane besitzen, welche durch die Absonderung von Alexinen den Kampf mit den Bakterien in wirkungsvoller Weise aufnehmen.

Einige Beobachtungen bei meinen Versuchen scheinen dieser Annahme eine wesentliche Stütze zu geben.

So konnte ich in einem Falle (Versuch 34, subcutane Verreibung von Milzbrandbacillen) in den für histologische Unter-

¹ Denys, ² Havet, ³ Kaisin, zum Theil Compagnie-Arbeiten, La cellule, 1893—1894.

⁴ Hahn, Berl. klin. Woch., 1896, S. 864.

⁵ Pawloffsky, Russ. Med., Nr. 18.

suchungen angefertigten Schnitten vereinzelte Anthraxbacillenketten, welche extracellulär in den Sinussen lagen, nachweisen, während die exact durchgeführte culturelle Bestimmung ein absolut negatives Resultat ergab.

Dies kann doch nur so gedeutet werden, dass die Bacillen in ihren vitalen Eigenschaften schwer geschädigt, respective getödtet wurden, so dass sie ihre Lebensfähigkeit auf künstlichen Nährböden eingebüsst haben, vorausgesetzt, dass nicht zufällig etwa in der Hälfte der Drüse, welche zur bakteriellen Untersuchung verwendet wurde, überhaupt gar keine Bacillen vorhanden gewesen sind, was aber durchaus nicht wahrscheinlich erscheint.

Eine ähnliche Beobachtung wird übrigens auch von Lubarsch¹ von der Milz angegeben. Er konnte in einem Falle aus etwa erbsengrossen; gut zerquetschten Stücken der Milz nur zwei Colonien culturell gewinnen, während sich mikroskopisch in jedem Gesichtsfelde circa 25 Bacillen nachweisen liessen. Auch Lubarsch führte dies auf eine Abtödtung der Bacillen im Organe selbst zurück.

Dafür, dass die Bakterien in den Lymphdrüsen thatsächlich zurückgehalten werden, sprechen einige meiner Befunde in eclatanter Weise.

Ich fand nämlich, dass bei der rein subcutanen Infection in jenen Fällen, wo jede einzelne Drüse der Achselhöhle separat verarbeitet wurde, die im subcutanen Fett der Achselhöhle gelegene Drüse bereits die Bakterien enthielt, während diese in den tiefer und weiter central gelegenen Lymphdrüsen noch nicht nachzuweisen möglich waren.

Nun geht der Lymphstrom beim Kaninchen aber so, dass die Lymphe von der Haut und dem subcutanen Gewebslager der vorderen Extremität zunächst in die im subcutanen Fett der Achselhöhle gelegene Drüse gelangt und dann von da erst in die tiefen, den Gefässen anliegenden, während die Muskellymphgefässe mit den Blutgefässen in die Axilla verlaufen und in die tiefen Drüsen geführt werden. Es war also in den oben

¹ Lubarsch, Untersuchungen über angeborene und erworbene Immunität. Berlin 1891.

angegebenen Fällen (siehe Versuche 15 [*Staphylococcus aureus*, subcutane Verreibung], 30 [Milzbrandbacillen, subcutane Verreibung], 46 [*Staphylococcus aureus*, subcutane Injection], 66 [Milzbrandbacillen, subcutane Injection], 68 [*Bacillus subtilis*, subcutane Injection]) die peripherer gelegene Drüse bereits inficirt, während die vom Lymphstrom später passirte centralere Drüse noch steril war, was wohl als Beweis dafür anzusehen ist, dass die Bakterien in den Lymphdrüsen aufgehalten werden.

Auch Wyssokowitsch¹ ist nach einer mir nur im Referate zugänglichen russischen Arbeit zu demselben Resultate gelangt.

Ebenso Colin,² doch konnte er dies nicht culturell nachweisen, sondern er erschloss es daraus, dass die peripheren Drüsen hochgradigere makroskopische Veränderungen zeigen, als die centraler gelegenen.

Auch die Beobachtungen von Kurloff³ und Schnitzler,⁴ welche sie an Menschen, die an Pustula maligna erkrankt waren, machten, sprechen dafür. Schnitzler beschreibt einen Patienten mit Milzbrandpustel am Vorderarm. Temperatur 39·9. In der Axilla einzelne geschwellte Lymphdrüsen. Exstirpation der Pustel. Am folgenden Tage das Allgemeinbefinden unverändert schlecht. Temperatur 39·7. Schwellung der Drüsen hat noch zugenommen. Exstirpation derselben. Aus ihnen, ebenso wie aus der Pustel werden hochvirulante Bacillen gezüchtet. Nach der Ausräumung der Achseldrüsen fiel das Fieber sofort rapid ab, die Temperatur war nach 12 Stunden auf 37° gesunken. Von da an normal.

Der Fall von Kurloff ist ganz ähnlich und zeigt ebenfalls nach der Exstirpation der Drüsen einen vollkommenen und sofortigen Abfall der Erscheinungen.

Alle diese Thatsachen sprechen dafür, dass die Bakterien in den Lymphdrüsen aufgehalten werden.

Doch ist dabei nicht etwa das mechanische Aufhalten der feinen festen Theilchen, welches mit einem Filtrationsprocesse zu vergleichen ist und sein bestes Beispiel in den

¹ Wyssokowitsch, Wratsch 1891, Nr. 43 und 44.

² Colin, Bull. de l'Acad. de Méd., 1878, Nr. 10, p. 199.

³ Kurloff, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1889.

⁴ Schnitzler, Intern. klin. Rundschau, 1893, Nr. 21.

Pigmentdrüsen findet, zu verstehen. Dagegen spricht ja schon die Erwägung, dass man ja dann in diesem Falle eine ausserordentlich reiche Zahl von Bakterien in den Drüsen durch die fortgesetzte Aufstapelung finden müsste. Dies ist aber nicht der Fall, sondern die Bakterien verschwinden im Gegentheile schon nach einer gewissen, sehr kurzen Zeit vollkommen aus den Drüsen, da sie, wie wir gesehen haben, ihre Lebensfähigkeit einbüßen, und zwar wahrscheinlich durch die chemische Wirksamkeit der Drüsensubstanz.

Es wäre nun eine dankbare Aufgabe, den Nachweis dieser baktericiden Producte direct in der Weise zu versuchen, dass man die Lymphdrüsensubstanz ausserhalb des Thierkörpers auf diese Eigenschaft hin untersucht.

Bei anderen Organen wurde dies schon gethan. So stellte Hankin¹ aus der Milz der Ratten und des Kaninchens, ebenso aus der Kalbsthymus Eiweisskörper dar, welche die gleichen baktericiden Eigenschaften haben sollen wie das Blutserum. Ebenso Christmas² und Bitter.³

Kondratjew⁴ erhielt aus der Milz und aus den Suprarenaldrüsen des Pferdes eine Substanz, welche die Fähigkeit hatte, die Wirkung des Tetanusgiftes abzuschwächen, wenn man sie Mäusen 1—3 Tage vor ihrer Impfung mit Tetanus-culturen in den Peritonealraum injicirte.

Vielleicht würde es also auch gelingen, die Abtödtung von Bakterien durch die chemischen Substanzen der Lymphdrüsen darzustellen.

Durch diese bakterienschädigende Eigenschaft der Alexine müssen wir nach alldem die Abnahme der Bakterien an Zahl und ihr schliessliches Verschwinden aus den Drüsen nach bereits stattgehabter Resorption erklären.

Wenn diese Schutzkörper aber durch eine übergrosse Zahl von Bakterien, respective im Sinne Kruse's⁵ durch die von

¹ Hankin, Brit. med. Journ., 1890, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18.

² Christmas, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1891.

³ Bitter, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XII.

⁴ Kondratjew, Wratsch. p. 412, 1893, cit. nach Virchow's Jahresberichten, Bd. XXX, S. 244.

⁵ Kruse, in Flügge »Die Mikroorganismen«, I. Bd.

ihnen erzeugten Lysine erschöpft werden, dann behalten die Bakterien die Oberhand und werden wieder in den Drüsen nachweisbar. So weist schon Buchner darauf hin, dass die baktericide Wirkung niemals eine absolute ist, sondern sich abhängig zeigt von der Menge des eingebrachten Virus.

Der neuerliche Nachschub von Bakterien in die Drüsen, den wir nach dem ersten Verschwinden beobachtet haben, ist wohl zunächst durch die fortgesetzte Resorption aus der localen Infectionsstelle zu erklären.

Besonders bei der Stichinfection, wo so verschiedene Gewebe eröffnet werden, ist zu bedenken, dass nicht von allen Geweben in gleicher Zeit die Resorption eintritt, und dass namentlich von der Haut selbst aus — wie die Untersuchungen von Schimmelbusch,¹ Roth² u. A. lehren — die Resorption erst sehr spät erfolgt.

Ausserdem kommt aber auch die an der Stelle der Infection local erfolgende Vermehrung, wie es scheint, selbst der nicht pathogenen Bakterien in Betracht; denn wir wissen z. B. aus den Untersuchungen von Frank,³ dass sich der Milzbrandbacillus, wenn man ihn subcutan an Ratten, welche sich diesem Virus gegenüber bekanntlich ziemlich refractär verhalten, verimpft, zuerst an der Infectionsstelle vermehrt, und erst nach zwei Tagen degenerirt und nach drei Tagen verschwindet.

Auch Schimmelbusch und Ricker⁴ fanden 24 Stunden post infect. den *Bacillus mycoides* noch an der Stelle der Infection, und zwar reichlich, so dass eine Vermehrung angenommen werden musste.

Wir haben also Anhaltspunkte genügend, welche einen fortgesetzten Nachschub der Bakterien von der Impfstelle beweisen.

Allerdings wäre bei diesem späteren neuerlichen Auftreten der Bakterien in den Lymphdrüsen auch eine Ausscheidung

¹ Schimmelbusch, Tagbl. der 61. Versamml. der Naturforscher und Ärzte, 1888.

² Roth, Zeitschr. f. Hyg., Bd. IV, S. 160.

³ Frank, Centralbl. f. Bakt., IV, Nr. 23, 1890, S. 298.

⁴ Schimmelbusch und Ricker, Fortschr. d. Medicin, 1895.

der Bakterien vom Blut aus in die Lymphdrüsen in Betracht zu ziehen und kommt auch thatsächlich, wie die Versuche von Frank und Lubarsch¹ zeigen, vor. Es werden eben die Bakterien mit dem Blutstrome in die Capillaren der Drüsen ebenso wie in die der inneren Organe abgelagert, doch ist hiezu nothwendig, dass ein Übergang der Bakterien ins Blut bereits stattgefunden hat.

Es wäre also bei dem neuerlichen Nachschube der Bakterien, der in den Lymphdrüsen nach einer gewissen Latenz zu beobachten ist, an diese Möglichkeit zu denken, doch dürfte ihr jedenfalls keine grosse Bedeutung zugesprochen werden, da in die Lymphdrüsen nach den Zählungen von Frank und Lubarsch nur wenige Bakterien abgelagert werden.

Ich machte einen Versuch, um diese Verhältnisse zu illustriren (*Anthrax*, Stichinfection Versuch 32).

Es wurden zwei Stiche an der linken vorderen Extremität mit einer mit *Anthrax* in der beschriebenen Weise inficirten Nadel gemacht, das Thier nach 22 $\frac{1}{2}$ Stunden getödtet.

Die linken Axillardrüsen und das Blut waren von Milzbrandbacillen überschwemmt, die rechte Axillardrüse, in welche die Bacillen nur auf dem Wege der Blutbahn gebracht worden waren, enthielt culturell nur 20 Keime von Milzbrandbacillen.

Mit der oben ausgeführten Annahme, dass die Bakterien in den Drüsen durch die von den Lymphocyten ausgeschiedenen Alexine getödtet werden, stimmen auch die anderen Momente und feineren Details, welche wir bei der Resorption der Bakterien beobachtet haben, vollkommen überein.

Wir haben nämlich gesehen, dass die Zeit, nach welcher die Bakterien aus den Drüsen wieder verschwinden, bei den einzelnen Arten eine sehr verschiedene ist.

Während bei den Milzbrandbacillen bereits $\frac{1}{4}$ Stunde nach ihrem Auftreten kein Bacillus mehr nachweisbar ist, bleiben sie beim *Staphylococcus aureus* bis drei Stunden, beim *Bac. prodigiosus* circa zwei Stunden in den Drüsen.

¹ Frank und Lubarsch, l. c.

Das heisst nach unserer Hypothese: Der Milzbrandbacillus wird viel rascher abgetödtet als der *Staphylococcus aureus* oder der *Bac. prodigiosus*.

Diese Annahme stimmt mit anderweitigen ähnlichen Erfahrungen vortrefflich überein.

Buchner¹ zeigte, dass das Blutserum, dessen baktericide Kraft er ja bekanntlich auch auf die von den Leukocyten abgesonderten Alexine zurückführt, auf die einzelnen Bakterienarten ganz verschieden einwirkt. Cholera- und Typhusbacillen werden vom Kaninchen- und Hundebutserum am energischsten vernichtet, weniger stark Milzbrand- und Schweinerothlaufbacillen, gar nicht der *Bacillus pyocyaneus*.

Ebenso fand Nissen,² dass vom Kaninchenblutserum Cholera-, Typhus- und Friedländer'sche Bacillen sehr energisch getödtet werden, während die eitererregenden Coccen, ferner Hühnercholera- und Schweinerothlaufbacillen in viel geringerem Grade beeinflusst werden.

Stern³ constatirte ähnliche Unterschiede beim Menschenblutserum.

Ganz ebenso scheinen sich also, wie meine Versuche zeigen, auch die Lymphdrüsen in ihrer baktericiden Wirkung für die einzelnen Bakterien verschieden zu verhalten, woraus dann die grossen Unterschiede zwanglos zu erklären sind.

Nach meinem Versuchen, die allerdings in viel zu geringer Zahl angestellt wurden, um ein allgemeines Gesetz aufstellen zu können, scheint diese baktericide Wirkung um so grösser zu sein, je pathogener das betreffende Bakterium für das Thier ist.

Auch die Verschiedenheit in der Zahl der in den Drüsen nachweisbaren Keime zeigt eine vollkommene Congruenz mit dem übrigen Verhalten der einzelnen Bakterienarten in Bezug auf die verschieden starke baktericide Kraft der Lymphdrüsen.

Dasjenige Bakterium, für welches sich nach den obigen Angaben in meiner Versuchsreihe die Lymphdrüsen als am

¹ Buchner, Arch. f. Hyg., X, S. 84.

² Nissen, Zeitschr. f. Hyg., VI, S. 487.

³ Stern, Zeitschr. f. klin. Med., XVIII, 1891, S. 46.

stärksten baktericid erwiesen haben, der Milzbrandbacillus, welcher, wie wir gesehen haben, schon nach $\frac{1}{4}$ Stunde wieder aus den Drüsen verschwindet, erscheint auch stets in einer auffallend geringen Zahl im Vergleiche mit den anderen Bakterien, offenbar ein Beweis dafür, dass er am meisten geschädigt wird.

Und auch bei den anderen Bakterien zeigt sich stets eine deutliche Congruenz zwischen der Zahl der resorbierten Keime und der Länge der Zeit, welche sie in der Drüse bleiben. Tabelle 12 veranschaulicht diese Verhältnisse deutlich. Der Einwand, dass eine genaue Bestimmung der Milzbrandbacillen nicht möglich ist, da sich dieselben häufig nicht isolierbar in Ketten finden, ist nicht ganz stichhältig, da dadurch immer noch nicht die grossen Unterschiede erklärt werden können, zumal da auch viele andere Bakterien, besonders der *Staphylococcus* noch viel grössere Neigung zur Gruppenbildung zeigt.

Tabelle 12.

Stichinfection mit	Bleibt in der Drüse nachweisbar	Maximum der gefundenen Keime
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 Stunden	4000
<i>Anthrax</i>	$\frac{1}{4}$ Stunde	80
<i>Prodigiousus</i>	2 Stunden	3000

Sehr auffallend sind auch die Resultate des Versuches 26. (Infection durch subcutane Verreibung und durch Stich mit *Staphylococcus aureus*.) Die Infection bestand durch 10 Tage und führte zur localen Abscessbildung am Orte der Infection. Trotzdem fanden sich in den regionären Drüsen entweder gar keine oder nur sehr wenige (200) Keime. Dies ist um so auffallender, als die Drüsen selbst makroskopisch hochgradig verändert waren, und ihr Volumen bis auf das 25fache vergrössert war. Mikroskopisch erwies sich diese Schwellung nur bedingt durch eine enorme Zunahme der lymphoiden Substanz, und es scheint, dass die dadurch bedingte Vermehrung der baktericiden Kräfte genügt, um die in viel reichlicherer Anzahl resorbierten Bakterien aufzuarbeiten.

Wenn wir also alle diese Verhältnisse recapituliren, so lässt sich folgendes Gesetz daraus formuliren:

Die verschiedenen Bakterienarten werden — *ceteris paribus* — in den regionären Lymphdrüsen in verschieden langer Zeit nach der Infection nachweisbar, und zwar um so später, je stärker sich die baktericide Kraft der Alexine dem betreffenden Bakterium gegenüber äussert, um so rascher, je geringer dieselbe ist.

Ob die Pathogenität der Bakterien immer die Rolle spielt, welche man nach meiner Versuchsreihe ihr zuzusprechen geneigt sein kann, nämlich dass die baktericide Kraft der Alexine eines Thieres sich um so energischer äussert, je pathogener das betreffende Virus für das Thier ist, das lässt sich bei der verhältnissmässig zu geringen Zahl meiner Versuche nicht endgiltig behaupten und behalte ich mir die weitere Prüfung dieser Verhältnisse vor.

B. Wann erscheinen die Bakterien im Blute und in den inneren Organen?

Seitdem Wyssokowitsch¹ gezeigt hat, dass Bakterien bei intravenöser Injection bald aus dem strömenden Blute verschwinden und in den Capillaren der inneren Organe, wo die Geschwindigkeit der Blutcirculation so wesentlich verringert ist, abgelagert werden, wurden vielfache Untersuchungen in ähnlichem Sinne ausgeführt.

Schimmelbusch und Ricker² legten sich nun die Frage, in welcher Zeit die Bakterien in den inneren Organen erscheinen, wenn blutende Wunden mit ihnen inficirt worden sind.

Die Frage, wann die Bakterien nach subcutaner Einverleibung im Blute und in den inneren Organen zu finden sind, wurde stets (siehe Nissen) von Haus aus in dem Sinne erledigt, dass die Bakterien durch die Lymphbahnen zunächst in die Lymphdrüsen, dann von dort aus ins Blut übergeführt werden. Und in der That ist ja auch kaum eine andere

¹ Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hyg., I.
Schimmelbusch und Ricker l. c.

Annahme gerechtfertigt, und sie wurde auch von Wyssokowitsch¹ experimentell für den Milzbrand bestätigt.

Was nun aber die Resorption von blutenden Wunden aus betrifft, so kamen Schimmelbusch und Ricker auf Grund eines reichen Beobachtungsmateriales zu dem Schlusse, dass die Bakterien mit Umgehung der Lymphbahnen direct durch die eröffneten Gefässe in die Blutbahn übergeführt und alsbald nach wenigen Minuten in den inneren Organen abgelagert werden.

Die Autoren stützen diese ihre Schlussfolgerung auf folgende Erwägung: »Wir haben mehrfach bei bakteriologischen Untersuchungen von Leistenlymphdrüsen nach Infection von Rücken- und Schenkelwunden zu der Zeit, wo bereits Keime im Blute nachweisbar waren, solche in den Drüsen noch vermisst. Die Bakterien gehen also durch die angeschnittenen Blutgefässe direct in's Blut über.«

Bei der Betrachtung dieser Motivirung ist vor Allem auffallend, dass die Untersuchungen der Lymphdrüsen nur in so vagen Ausdrücken angegeben sind, und dass bei dem sonst so reichen Protokollmateriales, welches der Arbeit beigegeben ist, für diese Befunde jedes Protokoll fehlt. Ja, es ist nicht einmal gesagt, mit welchen Bakterien die Versuche gemacht wurden und wie die bakteriologische Untersuchung vorgenommen wurde, ob culturell oder etwa nur durch mikroskopische Betrachtung der Schnitte, ein, wie wir später sehen werden, wesentlicher Unterschied.

Es ist aber auch die Zeit nicht angegeben, nach welcher die Drüsen untersucht wurden, und es geht ja aus einem selbst culturell negativen Resultate nicht an, zu schliessen, dass überhaupt keine Bakterien in der Drüse gewesen sind, da sie ja, wie wir gesehen haben, trotz reichlicher Anwesenheit wieder verschwinden können.

Es entbehren also diese Angaben jeder Genauigkeit, und ich will gleich vorweg betonen, dass meine Untersuchungen mich zu ganz anderen Resultaten geführt haben.

Ich verweise dabei auf die Versuche 18—61.

Ich will in folgender Tabelle eine übersichtliche Zusammenstellung aller dieser hier gehöriger Versuche geben.

¹ Wyssokowitsch, Wratsch l. c.

Tabelle 13.

Bacterium	Art der Infection	Zeit	Anzahl der gefundenen Keime in			
			Lymphdrüsen	Blut	Milz	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Subcutane Injection	5 Min.	550	0	0	
		1 St. 30 Min.	0	0	0	
		3 St. 15 Min.	300	0	0	
		7 St.	600	0	0	
		24 St.	0	0	0	
<i>Streptococcus</i>	Subcut. Inject.	4 St. 10 Min.	0	0	0	
	Subcutane Verreibung	3 St. 25 Min.	0	0	0	
		4 St. 15 Min.	0	0	0	
Milzbrand	Subcutane Injection	10 Min.	0	0	0	
		30 Min.	0	0	0	
		45 Min.	0	0	0	
		1 St.	0	0	0	
		1 St. 30 Min.	0	0	0	
		1 St. 45 Min.	25	0	0	
		2 St.	0	0	0	
		4 St.	0	0	0	
		5 St. 15 Min.	10	0	0	
	Stich	2 St. 15 Min.	0	0	0	
		2 St. 30 Min.	80	0	0	
		5 St. 20 Min.	40	0	0	
	<i>Bacillus prodigi- osus</i>	Stich	5 Min.	400	0	0
			12 Min.	3000	0	0
30 Min.			2500	0	0	
1 St.			500	0	0	
2 St.			0	0	0	
3 St.			40	0	0	
4 St.			50	0	} 100	
5 St. 30 Min.			100	0		
8 St.			100	0	positiv	
22 St.			10	0	positiv	
40 St. 30 Min.	0	0	0			

Ich verfüge also nur über 31 Versuche, welche sich auch mit dem Übergang der Bakterien ins Blut und mit der Ablagerung in der Milz beschäftigen, da ich erst im weiteren Verlaufe meiner Untersuchungen, durch meine Resultate auf-

merksam geworden, auf diese Verhältnisse näher einging. Das Herzblut allein wurde in viel mehr, nämlich in fast allen Fällen untersucht.

Es ergab sich hiebei, dass ich bei keiner Art von Infection und bei keiner Bakterienart in den dem Herzen entnommenen Blutproben, welche in der Regel die Menge von $1-2\text{ cm}^3$ betrug, die Bakterien auch nur in der geringsten Zahl nachweisen konnte, bevor nicht der Körper des Thieres vollkommen von den Bakterien überschwemmt war, also nur bei dem hochgradig pathogenen Milzbrand und dies erst mehr oder weniger kurze Zeit vor dem Tode. Siehe Versuch 25, 31, 32, 37

Ebenso war auch bei jenen Versuchen, bei welchen sowohl das Herzblut, als auch die Milz untersucht wurde, niemals im strömenden Blute der Nachweis von Bakterien möglich, wie Tabelle 13 zeigt.

Der Einwand, dass vielleicht eine zu geringe Blutmenge für die Untersuchungen verwendet wurde, würde mir nicht ganz gerechtfertigt scheinen, nachdem Wyssokowitsch bei seinen Versuchen stets nur $\frac{1}{30}-\frac{1}{20}\text{ cm}^3$ Blut untersuchte und trotzdem positive Resultate bekam.

Den gleichen negativen Erfolg wie ich hatten auch Schimmelbusch und Ricker. Sie sagen darüber: »Wir haben öfter bei Mäusen, welche an inoculirtem Anthrax litten und eventuell später starben, Blut aus den Extremitäten, speciell aus dem Schwanze und auch Blut aus dem Herzen 12 Stunden nach der Impfung der Wunde untersucht und mikroskopisch keine Bacillen darin auffinden können.«

Ich machte nun die Versuche zu den verschiedensten Zeiten post infect. und beschränkte mich nicht nur auf die mikroskopische Prüfung, sondern legte stets Culturen an, und kam trotzdem zu demselben negativen Resultate.

Dies beruhte eben darauf, dass, wie Werigo¹ gezeigt hat, die Milzbrandbacillen, selbst in grosser Zahl intravenös einverleibt, nach kurzer Zeit aus dem Blute verschwinden, um erst einige Zeit vor dem Tode wieder aus den inneren Organen

¹ Werigo, Annal. de l'Inst. Pasteur, 1891.

in dasselbe überzutreten. Dasselbe wird von Brauell¹ und Delafond² angegeben.

Ich habe, wie erwähnt, von inneren Organen nur die Milz untersucht und ich weiss, dass dieser Umstand einen scheinbaren Mangel meiner Arbeit darstellt. Denn Schimmelbusch und Ricker haben bei ihren Untersuchungen, welche sich auf Herz, Milz, Nieren, Lungen und Leber erstreckten, gefunden, dass sich die bakteriellen Keime in den einzelnen Organen nicht immer in gleicher Weise nachweisen lassen, sondern es fanden sich bei 63 Untersuchungen die Bakterien in

Herz	17 mal,
Milz	.23 mal,
Nieren.	.44 mal,
Lungen.	.46 mal,
Leber	.47 mal.

Sie fanden sich also in Leber, Nieren, Lungen etwa doppelt so oft als in der Milz und in einer noch grösseren Häufigkeit als im Herzen.

Wenn ich trotzdem nur die Milz untersuchte, so geschah dies deshalb, weil dieses Organ beim Kaninchen wegen seiner relativen Kleinheit in seiner Totalität aufs Genaueste untersucht werden konnte, indem das ganze Organ zu einem Brei verrieben und in dieser Weise auf geeignete Nährböden vertheilt werden konnte.

Ich konnte also gewiss, wenn auch nur ein Keim in den Milzcapillaren enthalten war, sicher sein, dass derselbe in den Platten nachweisbar sein würde.

Angeblich sind auch Schimmelbusch und Ricker bei ihren Versuchen so vorgegangen, dass sie die ganzen Organe verkleinerten und dann auf Platten weiter verarbeiteten. Allerdings beschreiben sie ihr Vorgehen hiebei in einer Weise, die nicht für eine genaue Verkleinerung spricht, indem sie angeben, dass »die excidirten Organe in Petri'sche Schälchen übertragen und mit sterilisirten Scheeren so zerschnitten werden, dass man auf einer Seite den Deckel lüftet und durch diesen

¹ Brauell, Virchow. Archiv, XI, S. 132.

² Delafond, Recueil de méd. vétér., 1860, T. 37

Spalt die Scheere einführt. Es folgt dann das Übergiessen der zerkleinerten Organe mit Agar-Agar, respective Gelatine (l. c. S. 262).

Dass diese Technik sich wesentlich von der von mir angewandten unterscheidet, ist ohneweiters einleuchtend. Die Versuche sind daher, wie Schimmelbusch und Ricker selbst hervorheben, nicht absolut beweisend, solange sie negativ ausfallen, und ich kann daher auch die Resultate in Bezug auf die Häufigkeit der Ablagerung in den einzelnen Organen, speciell die seltene Betheiligung der Milz nicht als stichhältig anerkennen.

Es ist auch a priori nicht anzunehmen, dass in die Capillaren der Milz keine Bakterien abgelagert werden, wenn dies in den anderen Organen der Fall war.

Gerne gebe ich aber zu, dass in der Milz wegen der Kleinheit des Organes und wegen des dementsprechend viel geringeren Capillargebietes eine geringere Anzahl von Keimen abgelagert werden, und es erscheint mir wahrscheinlich, dass diese eventuell nur sehr wenigen Keime bei nicht ganz subtiler Verkleinerung des Organes innerhalb der gröberen Partikel zurückgehalten wurden und auf den Nährböden nicht zur Auskeimung gelangten.

Ich möchte also auf diese Weise die verhältnissmässig grössere Häufigkeit von den negativen Befunden Schimmelbusch und Ricker's bei der Milz erklären und glaube, dass diese Fehlerquelle bei der Subtilität der Verarbeitung der ganzen Milz in meinen Untersuchungen auszuschliessen ist.

Meine Versuche zeigen nun zunächst, dass bei subcutaner Einverleibung (Injection und Verreibung) vom *Staphylococcus*, *Streptococcus* und *Anthraxbacillus* selbst lange Zeit, nachdem die Bakterien in den Drüsen nachweisbar waren, dieselben niemals im Blute und in der Milz zum Vorschein kommen.

Es kommt aber hier besonders auf die Versuche mit Stichinfection an, weil diese stets blutige Verletzungen setzte.

Dass hiebei in der That stets die Blutgefässe in grosser Anzahl eröffnet wurden, ist mit absoluter Sicherheit anzunehmen. Denn abgesehen von den hie und da eingetretenen beträchtlichen Blutungen aus dem Ein- und Ausstich ergaben

sich als Beweis bei der Section stets ausgedehnte intramuskuläre Blutungen, entsprechend dem Stichcanale. Ferner zeigten, wie die spätere Besprechung der histologischen Präparate lehren wird, die Lymphdrüsen stets in ihren Sinussen eine grosse Menge frischen resorbirten Blutes.

Diese Versuche sind nun deshalb wichtig, weil sie erstens den chirurgischen Verhältnissen am ehesten entsprechen und weil sie eben wegen der Verletzung der Gefässe in Analogie mit den Versuchen von Schimmelbusch und Ricker zu setzen sind.

Im Gegensatz zu diesen ergaben aber meine Versuche, dass zu einer Zeit, wo die Bakterien in den Lymphdrüsen schon lange und in grosser Zahl nachweisbar waren, sich dieselben in Herzblut und Milz nicht vorfanden. Es gelang mir also, z. B. beim Milzbrand, der Nachweis weder vor der Zeit, wo die Drüsen bereits inficirt waren, in Blut und Milz (2 St. 15 Min.), noch zu der Zeit, als die ersten Bakterien in den Lymphdrüsen auftraten (2 St. 30 Min.), noch auch später (5 St. 20 Min.).

Auch die später zu besprechenden Amputationsversuche stimmen auffällig mit diesen Thatsachen überein.

Beim *Bacillus prodigiosus* gelangen die ersten Keime bereits nach fünf Minuten in reichlicher Zahl in die Drüsen, während die ersten Bacillen in der Milz erst vier Stunden nach der Infection nachweisbar waren.

Ich möchte auch hier wieder auf das raschere Erscheinen des nicht oder nur sehr schwach pathogenen *Bacillus prodigiosus*, im Vergleiche zum Milzbrandbacillus, in den inneren Organen hinweisen, da mir auch für diese Verhältnisse die Pathogenität eine gewisse Rolle zu spielen scheint.

Meine Versuche ergaben nun ein wesentlich anderes Resultat, als nach den Behauptungen von Schimmelbusch und Ricker zu erwarten gewesen wäre.

Ich bin nach meinen Versuchen nicht in der Lage, zuzugeben, dass bei blutenden Wunden die Bakterien früher auf dem Wege der Blutbahn, als auf dem Wege der Lymphbahn den inneren Organen zugeführt werden. Ich muss im Gegentheil annehmen, dass die Bakterien, mit dem Lymphstrom in die

regionären Lymphdrüsen gebracht, daselbst eine längere oder kürzere Zeit — dies ist für die einzelnen individuell — aufgehalten und erst im weiteren Verlaufe dem Gesamtorganismus durch den Übertritt vom Ductus thoracicus in die Vena subclavia mitgetheilt werden.

Dies gilt natürlich nur für die Anfangsstadien einer Infection. Dass im späteren Verlaufe einer Infection von der Infectionsstelle selbst aus Bakterien in die Blutgefäße einwandern können, ist bekannt. Doch geht aus den Untersuchungen von Hohnfeldt¹ hervor, dass der *Staphylococcus aureus* erst nach zwei Tagen in den Endothelien der benachbarten Gefäße nachweisbar ist. Beim Anthrax wohl früher. Trotzdem kann es sich bei den Versuchen von Schimmelbusch und Ricker nur um ein directes Hineinbringen von Bakterien in die frisch eröffneten Blutgefäße handeln.

Ich muss hervorheben, dass ich es unter gewissen Umständen gewiss für möglich halte, dass bei einer Verletzung, namentlich wenn sehr grosse Gefäße durchtrennt werden, Bakterien auch auf diesem Wege fortgeschwemmt werden können, doch geht es absolut nicht an, dies, wie Schimmelbusch und Ricker es gethan haben, als Regel hinzustellen. Lässt ja schon der eine Umstand ihre Hypothese als unwahrscheinlich erscheinen, dass ja bei Blutungen der Blutstrom seine Richtungen nach aussen nimmt und so eigentlich die Bakterien aus der Wunde wegschwemmen müsste.

Wie wichtig diese Verhältnisse für die praktische Chirurgie sind, lässt sich schon aus der Erwägung ableiten, dass ja diese Umstände massgebend für die Überlegung sein müssen, wann und wie lange eine Infection als local betrachtet werden kann, und dass ja z. B. Schimmelbusch gerade aus seinen Resultaten den bedeutsamen Schluss zieht, dass jeder chirurgische Eingriff, selbst die Amputation einer Extremität wenige Minuten nach der Infection mit einem absolut tödtlichen Bakterium vollkommen aussichtslos ist, da ja eben die Bakterien mit dem Blutstrom sofort den inneren Organen zugeführt werden.

Nach meinen Untersuchungen liegen allerdings die Verhältnisse ganz anders.

¹ Hohnfeldt, Ziegler und Nauwerck, Bd. III, S. 343, 1888.

Wenden wir uns nun den Versuchen von Schimmelbusch und Ricker selbst zu, und sehen wir, ob die Folgerungen, die sie ziehen, eine Berechtigung haben.

Wenn wir ihre Versuche etwas übersichtlich zu ordnen versuchen, so ergeben sich folgende Tabellen.

Versuchsthier: Maus.

Bakterium	Art der Infection	Frühester Nachweis in den inneren Organen gelang nach
<i>Anthrax</i>	Hautmuskeltwunde	30 Min. bei Plattenculturen. 2 ³ / ₄ St. bei Verimpfung der Organe auf weisse Mäuse.
	subc. Verreibung	4 Stunden.
	subc. Injection	2 Stunden.
Rosa Hefe	Hautmuskeltwunde	30 Minuten.

Versuchsthier: Kaninchen.

Bakterium	Art der Infection	Frühester Nachweis in den inneren Organen gelang nach
<i>Anthrax</i>	Hautmuskeltwunde	nach 3 ¹ / ₂ St. noch negativ (4 Versuche).
Rosa Hefe		2 Stunden (1 Versuch)
Pilzsporen		30 Minuten.
<i>Bacillus mycoides</i>		5 Minuten.
	subc. Injection	10 Minuten.
<i>Bacillus pyocyaneus</i>	Hautmuskeltwunde	5 Minuten.

Die Autoren folgern nun aus diesen Versuchen, dass die Bakterien bereits fünf Minuten nach der Infection einer Haut-

muskelwunde von einigen Millimetern Länge und Tiefe in den inneren Organen abgelagert werden.

Der erste Blick auf die obige Zusammenstellung zeigt nun aber, dass diese Behauptung eine viel zu weitgehende ist, denn thatsächlich ist es Schimmelbusch und Ricker, wenn wir zunächst nur die Experimente am Kaninchen betrachten, nur gelungen, diesen Nachweis beim *Bacillus mycoides* und *Bacillus pyocyaneus* zu erbringen. Bei den Pilzsporen gelang es ihnen erst nach einer halben Stunde, bei der Rosahefe nach zwei Stunden, und selbst wenn wir dem letzteren Resultate keine Bedeutung beimessen wollen, da keine Versuche mit kürzeren Intervallen bei der Rosahefe gemacht worden zu sein scheinen, so bleiben doch noch immer die negativen Resultate beim Milzbrand, bei welchem es den Autoren nicht einmal nach $3\frac{1}{2}$ Stunden gelang, seinen Nachweis in den inneren Organen zu erbringen.

Etwas günstiger stehen die Resultate bei der Maus. Aber auch bei diesem kleinen Thiere gelang es Schimmelbusch und Ricker erst nach einer halben Stunde den *Anthrax* in den inneren Organen zu finden, ja bei der Bestimmung durch Einverleibung der ganzen inneren Organe in die Rückenhauttaschen von weissen Mäusen zeigte es sich, dass die Milzbrandbacillen erst $2\frac{3}{4}$ Stunden nach der Infection in den inneren Organen constatirt werden konnten.

Angesichts dieser Thatsache — selbst stundenlang nach der Infection ist der Nachweis bei einzelnen Bakterienarten nicht gelungen — behaupten zu wollen, dass die Bakterien in der Regel auf dem Wege der Blutbahn weitergeführt werden, geht denn doch nicht an.

Der Grundfehler in den Beobachtungen von Schimmelbusch und Ricker liegt also darin, dass sie die einzelnen Bakterienarten nicht individualisirt haben, sondern Thatsachen, die sie an einzelnen gefunden hatten, auf alle übertrugen.

Auch in den Versuchen dieser Autoren scheint man der Pathogenität der betreffenden Bakterien eine gewisse Bedeutung zusprechen zu müssen in Bezug auf die Zeit, wann die einzelnen Bakterien in den inneren Organen nachweisbar werden, indem die unpathogenen Schimmelpilze und der *Bac.*

mycoides und der nur mässig pathogene *Bac. pyocyaneus* sehr rasch, der *Anthrax* aber sehr spät in den inneren Organen erschienen sind.

Wir finden also Verhältnisse, welche unseren Beobachtungen an den Lymphdrüsen ausserordentlich ähnlich sind.

Dass also die Bakterien nicht allgemein auf dem Wege der Blutbahn weitergeschleppt werden, dafür sprechen sowohl meine, als auch die Versuche von Schimmelbusch und Ricker selbst aufs deutlichste, denn sonst müssten die Bakterien immer wenige Augenblicke nach der Infection in den inneren Organen nachweisbar sein.

Bei einzelnen Arten erscheinen sie allerdings schon nach wenigen Minuten in ihnen, und Schimmelbusch und Ricker zogen aus dem Umstande, dass in dieser kurzen Zeit nach ihren Versuchen in den Lymphdrüsen noch keine Keime zu finden seien, den Schluss, dass diese Invasion der inneren Organe daher nur auf dem Wege der Blutbahn vor sich gegangen sein kann.

Nun sind aber ihre Versuche über die Lymphdrüsen, wie ich schon auseinandersetzte, vollkommen ungenügend, und andererseits lehren meine Versuche, dass manche Bakterien (*Bac. prodigiosus*) nach Stichinfection auch in den Lymphdrüsen fast unmittelbar nach der Infection in grosser Zahl nachweisbar sein können.

Es ist also nicht statthaft, im Allgemeinen zu sagen, dass die Bakterien früher in den inneren Organen als in den regionären Lymphdrüsen erscheinen.

Auch ein anderes Moment suchen Schimmelbusch und Ricker für ihre Behauptung heranzuziehen. Sie geben nämlich als beweisend für ihre Ansicht an, dass bei der Muskelinfection, bei welcher die Blutgefässe miteröffnet sind, die Bakterien rascher in den inneren Organen erscheinen als bei subcutaner Einverleibung, wo nur eine Resorption in den Lymphbahnen stattfindet.

Sie folgern also hiebei, dass die Bakterien in der gefundenen Zeit nur auf dem Wege der Blutbahn in die inneren Organe gekommen sein können, da die reine Resorption auf dem Lymphwege (vom subcutanen Gewebe aus) länger dauert

als die kürzeste Zeit, in welcher die Bakterien bereits in den inneren Organen gefunden wurden.

Aber auch dies ist ein Trugschluss, da meine Versuche ergeben haben, dass die Muskelinfection viel günstigere Bedingungen für die Resorption bietet als diese subcutane Verreibung, so dass die Bakterien bei ersterer viel rascher in den Lymphdrüsen erscheinen als bei der subcutanen Verreibung.

Die subcutane Injection allerdings setzt bessere Bedingungen als die Muskelinfection, allein diese können die Autoren nicht im Auge gehabt haben, da sie ja selbst fanden, dass der *Bacillus mycoides* nicht nur bei Muskelinfection, sondern auch bei subcutaner Injection bereits nach wenigen Minuten in den inneren Organen erscheint.

Wenn demnach bei der Muskelinfection die Bakterien rascher in den inneren Organen erscheinen als bei der subcutanen Verreibung, so muss dies nicht auf die Betheiligung des Blutstromes bei ersterer zurückgeführt werden, sondern kann sehr einfach daraus erklärt werden, dass bei der Muskelinfection die Bakterien früher in die Lymphdrüsen resorbirt und in Folge dessen auch früher ins Blut übergeführt werden.

Es sind also die Behauptungen von Schimmelbusch und Ricker einerseits durch ihre eigenen Versuche absolut nicht gestützt, anderseits widersprechen ihnen aber direct die Ergebnisse meiner Untersuchungen.

Wenn wir nun alle diese Beobachtungen und Erwägungen zusammenfassen, so müssen wir uns die Verhältnisse bei der localen Infection im thierischen Organismus ungefähr folgendermassen vorstellen.

Die Bakterien, welche local verimpft sind, kommen vom Orte der Infection durch die Lymphgefässe zur Resorption. Um so rascher, je günstiger ceteris paribus die Art der Infection für die Resorption ist.

Der thierische Organismus besitzt aber Schutzvorrichtungen, welche den Kampf mit den Bakterien aufnehmen.

Diese Schutzvorrichtungen kommen wahrscheinlich bereits an der Stelle der Infection selbst zur Geltung, anderseits aber sicher in den Lymphdrüsen.

Sie bestehen darin, dass die Bakterien auf irgend eine Weise (Phagocytose oder wahrscheinlicher chemische Wirkung der Alexine oder vielleicht eine Combination beider) geschädigt und im Anfange einerseits am Orte der Infection, anderseits, soweit sie resorbirt wurden, in den Lymphdrüsen bewältigt werden.

Ist die Zahl der geimpften Bakterien eine sehr geringe, so gehen sie wahrscheinlich alle schon im Anfange zu Grunde. Ist ihre Zahl grösser, so gewinnen sie die Oberhand und werden dann in den Drüsen nachweisbar.

Das Wichtige bei diesen Verhältnissen ist aber, dass die Schutzorgane durchaus nicht für alle Bakterien in gleicher Weise wirksam sind. Manche werden stärker, manche schwächer, manche vielleicht gar nicht beeinflusst.

Daher kommt es, dass die Bakterien, je nachdem sie stärker oder schwächer oder gar nicht bewältigt werden, nach längerer oder kürzerer Zeit, oder sofort in den Lymphdrüsen nachweisbar werden.

Man kann also aus der verschiedenen Zeit des Auftretens der Bakterien in den Lymphdrüsen nicht ohneweiters schliessen, dass sie in verschiedener Zeit resorbirt werden, d. h. dass sie an der Stelle der Infection verschieden lange zurückgehalten werden, sondern sie mögen ganz wohl resorbirt worden sein, sind aber, da sie in den Drüsen abgetödtet wurden, nicht nachweisbar.

Man hat also vielleicht trotzdem das Recht, die Infection in diesem Stadium noch als rein local zu erklären, da ja die abgetödteten Bakterien in den Lymphdrüsen keine specifischen Erscheinungen mehr hervorrufen können.

Wohl ist dies aber dann möglich, wenn die Bakterien Toxine erzeugen, welche theils vom Orte der Infection resorbirt, theils aber in den Lymphdrüsen selbst aus den abgestorbenen Bakterienleibern entstehen können.

Dies gibt uns die Erklärung für manche klinisch wohl bekannten Bilder, wann z. B. bei einer Phlegmone Fieber, aber keine Lymphadenitis besteht.

Wenn nun am Orte der Infection die Alexine erschöpft sind, findet ein stärkerer Nachschub in die Drüsen statt und die Bakterien lassen sich nun in denselben nachweisen. Sie werden

aber in kürzerer oder längerer Zeit in den Lymphdrüsen wieder getödtet, so dass sie successive an Zahl abnehmen und schliesslich wenige Stunden, nachdem sie in den Drüsen erschienen sind, wieder aus ihnen vollkommen verschwinden. Auch die Alexine der Drüsen wirken für die einzelnen Bakterien verschieden, wofür die Zeit, nach welcher diese wieder vollkommen aus den Drüsen verschwinden und die numerische Stärke, in welchen sie in ihnen nachweisbar sind, einen Anhaltspunkt geben.

Nachdem aber vom Orte der Infection aus verschiedenen Ursachen — vor Allem wegen der dort stattfindenden Vermehrung, besonders der pathogenen Bakterien — stets neue Nachschübe von Bakterien erfolgen, erlahmt schliesslich die Kraft der Alexine der Drüsen und die Bakterien behalten nach einer — ebenfalls wechselnden — Zeit ihre Lebensfähigkeit und können dann wieder nachgewiesen werden.

Auf diese Weise ist das cyclische Auftreten und Verschwinden der Bakterien in den Lymphdrüsen zu erklären.

Nachdem nun die Bakterien die mechanischen Widerstände der Lymphdrüsen überwunden haben, kommen sie mit dem Lymphstrom ins Blut und werden in den inneren Organen abgelagert.

Dies geschieht auch bei den einzelnen Bakterienarten in verschieden langer Zeit, welche eben davon abhängt, ob und in welchem Grade die betreffenden Bakterien von den Alexinen des thierischen Organismus, welche am Orte der Infection und in den Lymphdrüsen wirksam sind, beeinflusst werden.

So werden jene Bakterien, welche gar nicht oder sehr wenig beeinflusst werden, sehr rasch in den Drüsen und sehr rasch in den inneren Organen nachweisbar werden.

Jene aber, welche von den Alexinen in energischer Weise vernichtet werden, kommen erst viel später ins Blut und in die inneren Organe.

Die Zeitunterschiede werden hiebei wahrscheinlich deshalb noch grösser, weil die Bakterien, welche den Alexinen stärker unterliegen, auch im Anfange in den inneren Organen noch vernichtet werden, bis ihr Nachschub ein bedeutenderer ist, so dass sie noch längere Zeit nicht nachweisbar sind.

Nach meinen Versuchen nun scheint für die Energie der Alexine die Pathogenität der Bakterien von Bedeutung zu sein, indem die pathogenen Bakterien viel energischer vernichtet wurden als die nichtpathogenen.

Man müsste sich dann vorstellen, dass die Bakterien die Abwehr der Schutzvorrichtungen um so stärker provociren, je pathogener sie sind. Die nicht pathogenen scheinen aber überall, ohne dass ihnen vom Organismus Schwierigkeiten entgegen gestellt werden, zu passiren und dadurch sehr rasch in die inneren Organe überzugehen.

Ein Beweis für die Richtigkeit dieser Voraussetzung scheint mir ein Befund von Kurt Müller¹ zu sein, welcher constatirte, dass bei der Ratte 4 Stunden nach subcutaner Injection von Milzbrandbacillen die inneren Organe bereits vollständig von den Bacillen überschwemmt waren.

Beim Kaninchen konnten wir erst nach 14 Stunden den Übertritt der Bacillen in die inneren Organe constatiren.

Nun ist aber der *Anthrax*-Bacillus für das Kaninchen stark, für die Ratte sehr schwach oder gar nicht pathogen und es würde daraus resultiren, dass derselbe Bacillus um so später in das Blut übergeht, je pathogener er für das betreffende Thier ist!

Der sichere Beweis für die Richtigkeit dieser Hypothese könnte dann erbracht werden, wenn es gelingen würde, ein pathogenes Bakterium, z. B. *Anthrax* an einem immunisirten Thiere viel rascher zur Resorption in die Lymphdrüsen und ins Blut zu bringen, als dies beim nicht immunisirten der Fall ist.

Die Prüfung dieser Verhältnisse behalte ich mir noch vor.

Bei dieser Deutung decken sich auch meine Resultate vollkommen mit den Versuchsbefunden von Schimmelbusch und Ricker, während sie sich mit ihren Schlüssen nicht vereinbaren lassen.

So können wir verstehen, wie es möglich war, dass die Autoren einzelne Bakterien schon wenige Minuten post infect. in den inneren Organen fanden (den unpathogenen *Bacillus*

K. Müller, Fortschr. der Medicin, 1893.

mycoides und den wenig pathogenen *Bacillus pyocyaneus*), während sie andere (besonders den hochpathogenen *Anthrax*) nicht einmal viele Stunden nach der Infection beim Kaninchen nachweisen konnten, welcher letzteren Befund sie aber bei ihren Schlüssen vollkommen ignorirten.

Von besonderem Interesse für mich war es daher, auch aus den Versuchen Buchner's zu ersehen, dass das Kaninchenblutserum speciell für den *Bacillus pyocyaneus* absolut nicht baktericid wirksam ist, was für die Erklärung, wie ich sie gebe, von grosser Beweiskraft ist.

Es wäre noch interessant, zu untersuchen, ob ein cyclisches Kommen und Verschwinden der Bakterien auch in den inneren Organen zu constatiren ist, so wie wir es bei den Lymphdrüsen gefunden haben.

Es erscheint dies durchaus wahrscheinlich, und es mag hier dem Gedanken Ausdruck gegeben werden, dass dann vielleicht auf diesem cyclischen Auftreten der Bakterien das Fieber bei der Sepsis mit seinen Schüttelfrösten einerseits, mit den Remissionen zur normalen Temperatur anderseits zurückgeführt werden könnte.

Amputationsversuche nach Infectionen mit Milzbrand.

Um den sich aus dem Vorigen mit Sicherheit ergebenden Schluss, dass selbst blutige Infectionen mit manchen Bakterien, z. B. mit *Anthrax* eine gewisse Zeit hindurch als local betrachtet werden können, auf seine absolute Richtigkeit zu prüfen, machte ich noch einige Versuche.

Ich inficirte einige Kaninchen in der gleichen Weise, wie ich es oben angegeben habe, durch zwei Stiche mit einer Nadel, auf welcher eine ganze Öse einer frischen Milzbrandreincultur verstrichen und angetrocknet war.

Die Stiche wurden durch die ganze Dicke des Unterschenkels geführt.

Nach einer gewissen Zeit enucleirte ich nun die Extremität im Schultergelenke.

Das Thier wurde mit Äther narkotisirt und aufgespannt. Die Operationsgegend wurde sorgfältig epilirt und mit Alkohol,

Äther und Sublimat gereinigt. Die Enucleation wurde nun möglichst aseptisch durchgeführt.

Zur Controlle entfernte ich auch die Achseldrüsen.

Nach Ligatur der Gefässe wurde die Haut vernäht und die Nahtlinie mit Celloidin verklebt.

Die Achseldrüsen wurden in diesen Fällen weissen Mäusen in die Rückenhauttasche eingenäht.

Versuch 62. Ein mittelgrosses Kaninchen wird an der linken vorden Extremität durch zwei Stiche mit einer *Anthrax*-Nadel inficirt (3^h 45^m Nachm. 28./IX. 1896).

Um 7^h Abends, also nach 3¹/₄ Stunden wird die Extremität enucleirt und eine Axillardrüse exstirpirt, die letztere einer weissen Maus in die Rückenhauttasche eingenäht.

Das Kaninchen ist am 3./X. Nachmittags, 5 Tage nach der Impfung gestorben.

Die Section ergibt local an der Enucleationsstelle reichlich sulzig-hämorrhagisches Ödem, in welchem, ebenso wie im Herzblute reichlich *Anthrax*-Bacillen gefunden werden. In der Axilla findet sich mitten im Ödem eine aufs Vierfache vergrösserte Drüse.

Die Maus lebt noch nach Wochen.

Ein Controlthier vom selben Wurf wurde mit der gleichen Cultur am selben Tage wie das Versuchskaninchen durch zwei Stiche inficirt und wurde nach 36 Stunden todt aufgefunden.

Section: Typischer Milzbrand.

Versuch 63. Mittelgrosses Kaninchen.

Rechte vordere Extremität, 4^h Nachm. 5./X. 1896, 2 Stiche. 6^h 15^m Abends desselben Tages unter Äthernarkose Enucleation des rechten Beines im Schultergelenke.

Exstirpation der Drüsen und Einnähung derselben in die Rückenhauttasche einer weissen Maus.

17./X. das Kaninchen ganz gesund. Wird getödtet.

Section: Local an der Enucleationsstelle keinerlei Reactionserscheinungen. Milz, Blut vollkommen steril. Die Maus lebt noch nach Wochen.

Versuch 64. Mittelgrosses Kaninchen.

Rechte vordere Extremität 4^h 5^m 13./X. 2 Stiche, starke Blutung aus den Stichöffnungen.

Enucleation der Extremität unter Äthernarkose um 6^h 20^m.
Drüse (normal) wird einer weissen Maus in die Rücken-
hauttasche eingenäht.

18./X. Morgens das Kaninchen todt gefunden (4^{1/2} Tage).
Section: Local keinerlei Eiterung oder Ödem an der
Enucleationsstelle.

Im Herzblut mikroskopisch 0.

In der Leber mikroskopisch 0, ebenso aus dem subcutanen
Gewebe der Operationsstelle.

Culturell: Leber, Milz, Blut steril.

19./X. Maus todt. Kein *Anthrax*, weder local, noch in Leber,
Milz, Blut culturell etwas nachweisbar.

Ein Kaninchen von derselben Brut ist am 19./X. unge-
impft gestorben.

Versuch 65. Mittelgrosses Kaninchen.

Rechte vordere Extremität 2 Stiche um 5^h 25^m Nachmittags
14./X. 1896. Starke Blutung aus den Stichöffnungen.

Enucleation unter Äthernarkose 8^m 5^m Abends.

Zwei Axillardrüsen (stark hämorrhagisch) einer weissen
Maus in die Rückenhauttasche eingenäht.

Das Kaninchen und die Maus leben noch nach Wochen.

Meine früheren Versuche mit Milzbrandinfection haben
gezeigt, dass es bei musculärer Infection eines Kaninchens
nicht möglich ist, die Bacillen vor 2^{1/2} Stunden in den Drüsen
zu finden.

Ich folgerte daraus, dass bis zu dieser Zeit der Process
als localer zu betrachten ist, d. h. dass die Bacillen noch nicht
in lebensfähigem Zustande in die Lymphdrüsen oder in die
inneren Organe gekommen sein können.

Dem entsprechend musste ich auch annehmen, dass nach
Entfernung dieses localen Herdes das Thier vom
Tode gerettet werden kann.

Gelingen diese Versuche, so ist damit der Beweis erbracht,
dass meine Voraussetzung richtig ist. Denn es ist als sicher
anzunehmen, dass ein Kaninchen zu Grunde gehen muss,
wenn einmal die Resorption von virulenten Milzbrandbacillen
ins Blut und in die inneren Organe stattgefunden hat.

Meine Versuche ergaben nun mit Sicherheit, dass die Verhältnisse wirklich so liegen, wie ich angenommen habe, denn von den vier Kaninchen, welche ich an der Extremität durch zwei Stiche inficirte, erkrankte nur eines an Milzbrand, und zwar jenes, welchem $3\frac{1}{4}$ Stunden nach der Infection die Extremität enucleirt wurde.

Der Tod dieses Thieres an allgemeinem Milzbrand erfolgte erst nach fünf Tagen, während das Controlthier bereits nach 30 Stunden an Milzbrand zu Grunde gieng.

Es war also hier eine auffallende Lebensverlängerung zu bemerken, doch will ich selbstverständlich aus diesem einen Falle keine Schlüsse ziehen, da es ja bekannt ist, dass Kaninchen nicht immer in der gleichen Weise auf Milzbrand reagiren und dass der Tod auch unter normalen Verhältnissen eventuell erst fünf Tage nach der Infection erfolgen kann. (Frank und Lubarsch.)

Hervorheben möchte ich aber, dass derartig negative Resultate nicht sicher beweisend sind, da ja bei der Operation trotz aller Sorgfalt doch leicht eine Infection des Operationsfeldes eintreten kann und dann das Thier zu Grunde gehen muss, während es vielleicht ohne diese secundäre Infection erhalten hätte bleiben können.

In diesem Falle aber erfolgte die Amputation $3\frac{1}{4}$ Stunden nach der Infection, also zu einer Zeit, wo bereits eine Resorption in die Lymphdrüsen stattgefunden hat, was, wie die früheren Versuche ergeben haben, schon nach $2\frac{1}{2}$ Stunden der Fall ist.

Es konnte also ein Erfolg von Haus aus nicht mehr erwartet werden, und es erfolgte in der That die Infection, wie die Section zeigte, von einer zurückgebliebenen Axillardrüse aus.

Möglich, dass die fast viertägige Lebensverlängerung dem Controlthiere gegenüber darauf zurückgeführt werden kann, dass die in der Drüse bei der Enucleation bereits vorhandenen spärlichen Bacillen längere Zeit von der Drüse bewältigt wurden, bevor sie die Oberhand gewannen und sich so stark vermehren konnten, dass ihr Übertritt ins Blut nicht mehr aufzuhalten war.

Bei einem anderen Kaninchen wurde die Enucleation nach $2\frac{1}{4}$ Stunden vorgenommen. Das Thier blieb am Leben.

Ein drittes Kaninchen ging aber, obwohl $2\frac{1}{4}$ Stunden nach der Infection die Extremität in der Schulter enucleirt und die Drüsen exstirpirt wurden, nach $4\frac{1}{2}$ Tagen zu Grunde.

Die Section ergab jedoch mit Sicherheit, dass Anthrax als Todesursache auszuschliessen war, indem weder an der Operationsstelle irgend eine Reaction, noch in den inneren Organen und im Blute Bacillen trotz mehrfacher genauer Cutivirungsversuche gefunden werden konnten.

Das Thier dürfte daher an einer intercurrenten Krankheit zu Grunde gegangen sein, wofür auch der Umstand spricht, dass Tags darauf ein ungeimpfter Stallgenosse desselben ebenfalls verendet war, wobei auch in diesem Falle kein Anthrax nachgewiesen werden konnte.

Ich bin nach alledem berechtigt, auch diesen Versuch als positiv zu betrachten, nachdem das Versuchsthier $4\frac{1}{2}$ Tage nach der Infection keine Spur von Anthrax zeigte.

Es gelang übrigens noch in einem Falle, das Thier am Leben zu erhalten, wo die Enucleation der vorderen Extremität erst $2\frac{3}{4}$ Stunden post infectionem vorgenommen wurde.

Diese Versuche stehen nicht vereinzelt da. Es finden sich in der Literatur mehrere Mittheilungen über ähnliche Versuche, und es liegt ja auch in der That bei dem grossen chirurgischen Interesse, das diese Verhältnisse besitzen, der Gedanke an die Prüfung derselben sehr nahe.

Die Resultate sind jedoch verschieden. Neben vielen günstigen Erfolgen finden sich auch Angaben über negative Resultate, als deren Ergebniss dann die Erfolglosigkeit jedes chirurgischen Eingriffes von den Autoren abgeleitet wird. Wie wir sehen werden, mit Unrecht.

Colin¹ inficirte Kaninchen an der Spitze der Ohrmuschel mit Blut, welches von an Anthrax zu Grunde gegangenen Thieren gewonnen wurde. In einer »gewissen Distanz« von der Infectionsstelle amputirte er dann das Ohr. Er fand, dass die Thiere rettungslos zu Grunde gehen, wenn man längere Zeit als höchstens $4\frac{1}{2}$ Minuten mit der Amputation wartet.

Nun leugnete aber Colin bekanntlich die bakterielle Natur des Anthrax, und es ist als sicher anzunehmen, dass bei diesen

¹ Colin, Bull. de l'Acad. de méd., 1873.

Anschauungen seine Versuche nicht in einer ideal aseptischen Weise vorgenommen wurden, sondern dass, wie Schimmelbusch selbst annimmt, dabei einfach eine neuerliche Infection in der Amputationswunde beigebracht wurde. Wir können also diese Versuche ruhig unberücksichtigt lassen.

Rodet¹ inficirte Kaninchen mit einer Lanzette ebenfalls am Ohr und amputirte dann dieses nach verschiedenen Zeiten.

Er konnte von 41 Thieren nur 7 am Leben erhalten, und zwar gestalteten sich seine Versuche folgendermassen:

Am Ohre geimpft	Ohr abgeschnitten, in Stunden	
	leben	starben
8 Kaninchen	1, 3, 7, 10	2, 5, 6, 9
9	3, 5, 6	1, 2, 4, 7, 8, 9
12	—	3
12	—	3/4
		} alle 24 todt

Rodet konnte also nicht einmal nach $3/4$ Stunden die Thiere mit Sicherheit durch Amputation des Ohres retten.

Doch sind die Versuche Rodet's wegen des Mangels an Protokollen in seiner Arbeit nicht genau zu controliren, und es scheint mir jedenfalls die Möglichkeit einer neuerlichen Infection bei der Amputation ausserordentlich wahrscheinlich.

Frank und Lubarsch² hatten bei vier Kaninchen, bei welchen sie ebenfalls die Amputation des Ohres nach Infection mit Milzbrand ausführten, nur Misserfolg.

Das ist aber erklärlich, da sie 3—24 Stunden nach der Infection die Amputation vornahmen und wir gesehen haben, dass bereits $2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Infection die Bacillen mit dem Lymphstrom weitergeschleppt werden.

In neuester Zeit hat Schimmelbusch³ eine grosse Versuchsreihe mit weissen Mäusen angestellt. Er impfte in eine am peripheren Ende des Schwanzes gesetzte Wunde

¹ Rodet, Compt. rend., Bd. 94, 1882, p. 1060.

² Frank und Lubarsch, l. c.

³ Schimmelbusch. Fortschr. d. Medicin, 1893.

Anthrax-Bacillen in Reincultur oder das von an Anthrax eingegangenen Thieren gewonnene Blut.

Er amputirte dann den Schwanz und constatirte, dass selbst 10 Minuten nach der Injection die Amputation erfolglos ist, da die Thiere sicher nach dieser Zeit eingingen. Die Amputation erfolgte unter möglichst aseptischen Verhältnissen mit dem Thermokauter.

Jedoch sind auch diese Versuche durchaus nicht einwandfrei und nicht so beweisend, als man auf den ersten Blick zu glauben geneigt sein könnte.

Denn erstens muss hervorgehoben werden, dass die Versuche an Mäusen gemacht wurden. Schimmelbusch verimpfte in verhältnissmässig grosse Wunden bei diesen so enorm für Milzbrand empfänglichen Thieren eine relativ gewiss sehr grosse Menge (einen Theil einer Öse).

Man denke aber nur an das Verhältniss des Körpergewichtes einer Maus und eines Menschen und denke nun, welch geradezu unheimliche Massen von Milzbrand-Reinculturen beim Menschen verimpft werden müssten, um ein ähnliches Verhältniss zu bekommen, wie es eine Öse voll dem Körpergewicht der Maus gegenüber darstellt!

Nun ist aber doch die Menge der Bakterien, welche in den Organismus gelangen, durchaus nicht gleichgiltig, selbst für die locale Reaction.

Es darf daher durchaus nicht Wunder nehmen, wenn die Schutzorgane des Körpers, welche an der Stelle der Infection nach unseren früheren Ausführungen in Wirksamkeit treten, einer so enormen Übermacht von Bakterien nicht gewachsen sind, so dass diese nicht ganz zurückgehalten werden können, sondern bald in den Lymphstrom und ins Blut gelangen.

Dazu kommt aber, dass Schimmelbusch nur 2 *cm* oberhalb der Infectionsstelle den Schwanz der Mäuse abbrannte, und da ist doch das Bedenken vorhanden, ob er nicht überhaupt noch im Bereiche der localen Ausbreitung des Virus amputirte.

Wir können also auch diese Versuche absolut nicht als beweisend hinstellen, jedenfalls aber aus ihnen keine Anwendung auf die Verhältnisse beim Menschen machen.

All diesen eben besprochenen negativen Erfolgen bei der Amputation des inficirten Körpertheiles stehen aber manche positive Befunde gegenüber.

So konnte Davaine¹ von 10 Kaninchen, an welchen er frische Wunden mit Milzbrand inficirte, sieben retten, und zwar jene, bei denen er die Infectionsstelle $\frac{3}{4}$ —3 Stunden nach der Infection energisch mit dem Glüheisen cauterisirte.

Gewiss ein sprechender Beweis dafür, dass der Milzbrand in dieser Zeit als locale Infection anzusehen ist.

Nissen² inficirte ebenfalls das Ohr von Kaninchen. Die Amputation rettete die Thiere, wenn sie kürzere Zeit als 2—3 Stunden nach der Infection vorgenommen wurde.

»Der Fall, dass ein Kaninchen, bei welchem $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Impfung das Ohr abgesetzt wird, an Milzbrand zu Grunde geht, steht unter allen Beispielen einzig da.« Vielleicht handelt es sich aber auch in diesem Falle wieder um eine secundäre Infection bei der Operation.

Es stimmen also die Versuche von Davaine und von Nissen vollkommen mit meinen überein, während die negativen Resultate der anderen Autoren alle absolut nicht einwandfrei sind.

Sie sind ein sicherer Beweis dafür, dass eine Infection, selbst wenn eine blutende Wunde inficirt wurde, eine gewisse Zeit — bei Milzbrand etwa $2\frac{1}{2}$ Stunden — local bleiben kann, und sie beweisen zur Genüge, dass die Ansicht von Schimmelbusch und Ricker, dass die Bakterien auf dem Wege der Blutbahn von der Infectionsstelle den inneren Organen zugeführt werden, nicht haltbar ist.

C. Die pathologischen Veränderungen der Lymphdrüsen.

Dieser Theil meiner Untersuchungen beschäftigt sich mit den pathologischen Veränderungen der Lymphdrüsen, welche in den Anfangsstadien einer Infection zu finden sind.

¹ Davaine, Oeuvre complet, cit. nach Koch, Milzbrand und Rauschbrand, S. 115.

² Nissen l. c.

Auch diese gewiss in mancher Hinsicht interessante Frage ist bisher nicht Gegenstand einer eingehenderen Untersuchung gewesen.

Es erscheint vor Allem die Frage wichtig, wann zuerst solche Veränderungen in den regionären Drüsen nachweisbar sind, nachdem eine in ihren Bereich fallende locale Infection mit einem Mikroorganismus vorgenommen wurde.

Weiterhin wird die Untersuchung in dem Sinne vorgenommen werden müssen, dass die Art der pathologischen Veränderungen studirt wird und es muss gezeigt werden, in welcher Weise und in welcher Zeit sich dieselben von den leichten zu den schweren Graden steigern.

Von Interesse ist aber auch das Verhalten der Bakterien, mit welchen die locale Impfung an der Extremität vorgenommen wurde.

Es wird sich die Frage aufwerfen, in welchen Theilen der Lymphdrüse die Bakterien besonders abgelagert werden, ob sich gewisse gesetzmässige Verhältnisse in der Art ihrer Ablagerung nachweisen lassen und schliesslich, ob sie zu den zelligen Elementen irgendwelche Beziehungen eingehen.

Was die Frage des histologischen Verhaltens der Bakterien in den Lymphdrüsen in den Anfangsstadien einer Infection betrifft, so findet sich fast gar nichts darüber angegeben.

Die meisten Autoren schreckten schon von Haus aus wegen der Aussichtslosigkeit, die Bakterien nachzuweisen, von derartigen Untersuchungen zurück. So sagt z. B. Nissen:¹ »Von einer mikroskopischen Untersuchung der Lymphdrüsen war bei der starken Verdünnung, in welcher die Keime in denselben vorhanden sein mussten, a priori nichts zu erwarten«.

In Folge dessen wurden auch die histologischen Untersuchungen der Lymphdrüsen in den Anfangsstadien einer Infection vernachlässigt.

Was nun diese letzteren betrifft, so werden wir natürlich je nach der Wirkungsweise der betreffenden Bakterien verschiedene Befunde erwarten müssen.

Von den unpathogenen Bakterien werden wir selbstverständlich keine hochgradigeren Veränderungen des Lymphdrüsengewebes erwarten. Ausgenommen hievon ist aber der Fall, dass diese Bakterien in grosser Menge eingeführt werden, wo sie dann durch ihre Toxine schädlich auf das Gewebe einwirken können. Wir können hiefür schöne Beispiele am Verhalten des *Bacillus prodigiosus* und der *Sarcina aurantiaca* bringen.

Die pathogenen Bakterien hinwiederum werden sich wahrscheinlich so äussern, wie sie auch im Allgemeinen das Gewebe des betreffenden Thieres beeinflussen.

Für die Wirkung der Eitercoccen in den Drüsen werden wir demnach die Verhältnisse bei einer localen Eiterung an einer Impfstelle des Körpers als wahrscheinliches Beispiel vor Augen haben.

Für die Diphtherie ist es z. B. nach den Untersuchungen von Örtel,¹ Bulloch und Schmorl,² Barbacci³ bekannt, dass die durch dieses Virus bedingten pathologischen Veränderungen der Lymphdrüsen im Wesentlichen mit den anderweitig durch den Diphtheriebacillus verursachten Processen übereinstimmen, namentlich was die Form des Exsudates betrifft.

Ich habe mir nun im Anschlusse an meine Thierversuche auch die Aufgabe gestellt, die pathologischen Veränderungen der regionären Lymphdrüsen etappenweise von den ersten Anfängen zu studiren.

Ich habe demnach nach der Exstirpation der Drüse immer nur die eine Hälfte zur culturellen Bestimmung, die andere aber zur mikroskopischen Untersuchung derselben verwendet.

Die Drüse kam stets sofort in ein Gefäss mit 95% Alkohol. Nach vollkommener Entwässerung durch mehrmaliges Wechseln des Alkohols wurde das Präparat nach einigen Tagen in Äther und dann nach 24 Stunden in Celloidin gebracht.

Wegen der ausserordentlichen Kleinheit des zur Verwendung kommenden Materiales konnten leider verschiedene

¹ Örtel, Experm. Untersuchungen über Diphtherie. Leipzig, 1871.

Bulloch und Schmorl, Ziegler's Beiträge, Bd. XVI, S. 247—255.

Barbacci, Centralbl. für path. Anat., VII, 1896.

Härtungsmethoden nicht vorgenommen werden, obwohl dies gewiss wünschenswerth gewesen wäre. So aber konnte nur die Alkoholhärtung beibehalten werden, was ja mancherlei Nachtheile hat.

Von jedem Präparate wurden Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin und nach Weigert, respective bei jenen Bakterien, welche diese Färbung nicht annehmen, nach Löffler gefärbt.

Schon makroskopisch zeigen die Drüsen oft fast unmittelbar nach der Infection deutliche Veränderungen.

Man findet sie nämlich häufig geschwellt und in ihrer Farbe verändert, so zwar, dass sie anstatt ihrer normalen grau-weißen Farbe eine mehr oder minder deutliche Röthung, welche bis ins Tiefrothe gehen kann, zeigen. Manchesmal findet sich die Drüse an ihrer Oberfläche roth gesprenkelt.

Was nun die Schwellung betrifft, so muss man sich darüber klar sein, dass hiefür die Ursachen ganz verschieden sein können. Einmal wird sie durch eine Hypertrophie des Gewebes bedingt, und hier werden wir eine Zunahme des lymphoiden Gewebes und eine Vermehrung des Stromas zu unterscheiden haben. Dann kann die Schwellung durch ein Exsudat bedingt sein. Schliesslich — und dies ist sehr häufig — einfach durch Resorption von Flüssigkeit. Hier kommt die Injectionsflüssigkeit bei der subcutanen Injection in Betracht und vor Allem das bei der Infection durch Verletzung der Gefässe austretende Blut. Dieses letztere erscheint fast unmittelbar nach der Verletzung in den Lymphdrüsen.

Müller¹ fand, dass 40 Minuten nach subcutaner Durchtrennung der Art. tibialis eines Hundes das Blut reichlich in den Inguinaldrüsen zu finden ist.

Nach meinen Befunden ist selbst diese Zeit von 40 Minuten noch zu hoch gegriffen, denn ich konnte das Blut fast unmittelbar nach der Verletzung nachweisen, was sich bereits makroskopisch in der Röthung der Drüsen kundgibt.

Welche Ursachen für die Schwellung der Lymphdrüsen im einzelnen Falle vorliegt, das lässt sich nicht ohneweiters

¹ Müller, Untersuchungen über das Verhalten der Lymphdrüsen bei der Resorption von Blutextravasaten. Göttinger Dissertation, 1879.

makroskopisch entscheiden und es müssen dann die histologischen Bilder zu Hilfe genommen werden.

Die histologischen Veränderungen wollen wir bei den einzelnen Bakterienarten gesondert durchgehen.

Staphylococcus aureus.

a) Subcutane Injection.

15 Min. (Vers. 42). Keine histologischen Veränderungen am Gewebe. Viel Blut in den Sinussen (vom Nackenschlag Hämatome).

1 $\frac{1}{2}$ St. (Vers. 2).	} Nichts Pathologisches, bis auf Ödem (Injectionsflüssigkeit).
2 $\frac{1}{2}$ St. (Vers. 1).	
3 $\frac{1}{4}$ St. (Vers. 44).	

4 St 20 Min. (Vers. 42). Viel Blut in den Sinussen (Hämatome). In denselben auch viele polynucleäre Leukocyten, welche auch phagocytäre Erscheinungen zeigen, indem sie Chromatinsubstanz von zerfallenen Zellen in sich aufgenommen haben. Zum Theile liegt dieses Chromatin frei in den Sinussen.

7 St. (Vers. 43). Massenhafte polynucleäre Leukocyten in den Sinussen, zum Theil auch in den Randzonen der Follikel. Zerfallene Zellen, deren Chromatin theils frei in den Sinussen, theils in Zellen eingeschlossen ist. Zunahme der lymphoiden Zellen in Follikeln und Strängen.

24 St. (Vers. 46). Viel Blut in den Sinussen. Wenig polynucleäre Leukocyten, spärliche Chromatinreste von zerfallenen Zellen. Starke Vermehrung der lymphoiden Zellen in den Follikeln und Strängen.

b) Subcutane Verreibung.

4 $\frac{1}{4}$ St. (Vers. 10). Nichts Pathologisches.

5 $\frac{1}{4}$ St. (Vers. 21). In den Sinussen mässig reichlich polynucleäre Leukocyten.

9 $\frac{1}{2}$ St. (Vers. 35). Viel polynucleäre Leukocyten in den Sinussen. Wucherung und Desquamation der Endothelzellen der Sinusse. Ödem. Fibrin. Chromatin theils frei, theils in den polynucleären Leukocyten eingeschlossen.

- 15 St. (Vers. 33). Leichte Schwellung der Follikel und Stränge. Viel Blut und viele polynucleäre Leukocyten in den Sinussen.
- 49 St. (Vers. 35). Wenig Leukocyten in den Sinussen. Einzelne Chromatinreste. Ein Blutherd in einem Follikel.
- 10 Tage (Vers. 26). Starke Schwellung der Follikel und Stränge. Vermehrung des Stromas, welches ein zellreiches, junges Bindegewebe darstellt. In den Sinussen keine polynucleären Leukocyten, sondern nur ziemlich grosse Endothelien und altes Blut.

c) Stich.

- 8 St. 10 Min. (Vers. 20). Reichlich polynucleäre Leukocyten in den Sinussen. Feinfädige Gerinnsel in den Sinussen (Ödem). Auch ödematöse Quellung des Reticulums.
- 10 St. (Vers. 19). Reichlich polynucleäre Leukocyten in den Sinussen. Leichtes Ödem.
- 11 St. 45 Min. (Vers. 18). Mässig reichliche polynucleäre Leukocyten in den Sinussen.
- 15 St. (Vers. 33). Viel Blut in den Sinussen, welches in Leukocyten eingeschlossen ist (blutkörperchenhaltige Zellen). Dadurch die Sinusse ausgedehnt. Reichlich polynucleäre Leukocyten und zerfallene Zellen in den Sinussen.
- 20 St. (Vers. 17). Nicht sehr reichlich Blut, polynucleäre Leukocyten und Zellreste in den Sinussen.
- 25 St. (Vers. 16). Sinusse voll von Blut. Viele blutkörperchenhaltige Leukocyten. Viele polynucleäre Leukocyten mit Chromatineinschlüssen in den Sinussen, aber auch an der Randzone der Follikel.
- 49 St. (Vers. 16). Blut in den Sinussen, starke Schwellung der Follikel und Stränge. Keine polynucleären Leukocyten.
- 72 St. (Vers. 18). Starke Schwellung der Follikel und Stränge. Verdickung des Stromas, sonst nichts Pathologisches.
- 96 St. (Vers. 19). Schwellung der Follikel und Stränge, Verdickung des Stromas, sonst 0.
- 10 Tage (Vers. 26). Sehr starke Vermehrung der lymphoiden Substanz, Vermehrung des Stromas, sonst 0.

Wenn wir diese Beobachtungen zusammenfassen, so finden wir, dass etwa 3—4 Stunden, nachdem die ersten Coccen in

den Drüsen nachweisbar waren, deutlichere Veränderungen im histologischen Bilde der Lymphdrüsen wahrzunehmen sind.

Dieselben bestehen aus entzündlichen Erscheinungen, welche sich theils in einem Ödem, theils aber in der Anhäufung von polynucleären Leukocyten in den Sinussen manifestiren

In den hochgradigeren Fällen findet ein Zerfall dieser Leukocyten statt, so dass dann nur die chromatischen Bestandtheile des Kernes nachweisbar sind, welche theils frei in den Sinussen liegen, theils aber als Einschlüsse von polynucleären Zellen erscheinen. Sie sind von verschiedener Grösse und Form, gewöhnlich aber rund, glänzend und stark gefärbt.

Neben diesen Veränderungen geht eine Wucherung der Sinusendothelien einher, welche sich auch abstossen und die Sinusse erfüllen. Es ist dies der Zustand, welchen Schüppel als Katarrh der Sinusse bezeichnet.

Diese Erscheinungen halten aber alle nur ungefähr 1 Tag lang an, um dann successive abzuklingen, so dass nach 48 Stunden keine polynucleären Leukocyten mehr zu finden sind und auch die übrigen beschriebenen Veränderungen sich wieder bereits zurückgebildet haben, ohne im weiteren Verlaufe nochmals aufzutreten.

Dagegen ist in den späteren Stadien und zwar schon von 24 Stunden post infect. an eine deutliche Vermehrung der lymphoiden Substanz und in viel geringerem Grade auch des Stromas zu constatiren, welche sich makroskopisch in einer bedeutenden Schwellung der Drüsen, mikroskopisch in einer Schwellung der Follikel und Follicularstränge einerseits, im Auftreten von jungem, zahlreichen Bindegewebe in den Trabekeln anderseits kundgibt.

Yeo,¹ welcher die Veränderungen der Lymphdrüsen bei Entzündung am Pankreas Aselli der Katzen, jedoch erst von 2 Tagen nach der Infection angefangen, studirte, findet ebenfalls, »dass die Fäden des Netzwerkes der Lymphsinusse dicker werden, besonders die Knotenpunkte, in welchen zwei oder mehrere scharf gezeichnete Kerne auftreten, welche auch verfetten. Im Centrum der Drüsenfollikel sind die Capillaren

¹ Yeo, Wr. med. Jahrbücher, 1871.

verdickt, fettkörnchenhaltig«. Nach 10 Tagen fand er normale Verhältnisse.

Orth¹ kann die Schwellung der Balken nicht constatiren, doch will er eine gewisse Quellung des Reticulums nicht leugnen.

Streptococcus pyogenes.

a) Subcutane Injection.

- | | |
|---|--|
| 9 ¹ / ₂ Min. (Vers. 7). | } Leichtes Ödem, sonst keine pathologischen Erscheinungen. |
| 32 Min. (Vers. 5). | |
| 50 Min. (Vers. 5). | |
| 1 St. (Vers. 3). | |
- 2 St. 25 Min. (Vers. 3). Vereinzelt polynucleäre Leukocyten in den Sinussen, sonst keine pathologischen Erscheinungen.

b) Subcutane Verreibung.

- 3 St. 25 Min. (Vers. 44). Follikel geschwellt, Wucherung und Desquamation des Endothels der Sinusse. In diesen polynucleäre Leukocyten.
- 4 St. 15 Min. (Vers. 45). Lymphräume durch viel Blut stark ausgedehnt, in ihnen reichliche polynucleäre Leukocyten, auch in den Randpartien der Follikel. Fibrin in den Sinussen.

Diplococcus Fränkel-Weichselbaum.

a) Stich.

- 1 St. (Vers. 38). Fibrin in den Sinussen, Blut besonders im Randsinus.
- 1 St. 30 Min. (Vers. 41). Nichts Pathologisches.
- 3 St. 20 Min. (Vers. 41). Blut in den Sinussen, Ödem.
- 24¹/₂ St. (Vers. 39). Stellenweise polynucleäre Leukocyten und zerfallene Zellen in den Sinussen. Ebenso Blut daselbst. Leichte Schwellung der Follikel und Stränge.

¹ Orth, Lehrb. der pathol. Anat. S. 51.

b) Subcutane Verreibung.

- 1 St. (Vers. 38). Blut in den Sinussen, sonst nichts Pathologisches.
- 2 St. (Vers. 40). Blut in den Sinussen und blutkörperchenhaltige Leukocyten.
- 24¹/₂ St. (Vers. 39). Blut in den Sinussen, Schwellung der Follikel und Stränge, spärliche polynucleäre Leukocyten in den Sinussen.

Es decken sich also diese nur spärlichen Untersuchungen bei Infectionen mit dem *Streptococcus pyogenes* und mit dem *Diplococcus* Fränkel-Weichselbaum im Wesentlichen mit den Befunden beim *Staphylococcus aureus*.

Anthrax.

a) Subcutane Injection.

- 10 Min. (Vers. 48). } Ödem von der Injectionsflüssigkeit, sonst
30 Min. (Vers. 48). } keine pathologischen Veränderungen.

b) Subcutane Verreibung.

- 5 St. (Vers. 28). Normal.
- 9 St. (Vers. 30). Blut in den Sinussen, sonst normal.
- 11 St. (Vers. 34). Blut in den Sinussen, sonst normal.
- 17 St. (Vers. 31). Strom verdickt, Follikel und Stränge geschwellt. In den Follikeln ausgedehnte Hämorrhagien. Zellen vielfach zertrümmert. Viele polynucleäre Leukocyten, zum Theil mit Einschlüssen. Das Centrum der Follikel ist weniger betheilig. Die Sinusse sind vollkommen von Bacillen überschwemmt, etwas weniger die Follikel.

c) Stich.

- 5 St. (Vers. 28). Normal bis auf resorbiertes Blut.
- 5³/₄ St. (Vers. 24). Epitheldesquamation und polynucleäre Leukocyten in den Sinussen.
- 7 St. (Vers. 29). Normal. Resorbiertes Blut.
- 9 St. (Vers. 30). Resorbiertes Blut in den Sinussen, starke Epitheldesquamation in den Sinussen, sonst normal.

- 11 St. (Vers. 34). Blut in den Sinussen, sonst normal.
- 14 St. (Vers. 37). Erweiterung der Sinusse, theilweise geronnene Lymphe in ihnen. Ferner sind in den Sinussen einige extracellular gelegene *Anthrax*-Ketten und polynucleäre Leukocyten zu sehen.
- 17 St. (Vers. 31). Hämorrhagien in der Follicularsubstanz. Polynucleäre Leukocyten und unzählige *Anthrax*-Bacillen in den Sinussen und in den Follikeln. Die Zellen der letzteren sind grossentheils zertrümmert, nur die Centren der Follikel sind etwas besser erhalten.
- 22 $\frac{1}{2}$ St. (Vers. 32). Dasselbe Bild wie nach 17 Stunden.

Wir finden, dass bei der Milzbrandinfection mit Ausnahme eines einzigen Falles, wo eine Ansammlung von polynucleären Leukocyten und Epitheldesquammation (nach 5 $\frac{3}{4}$ Stunden) in den Sinussen vorhanden war, die Drüsen ein normales Verhalten bis gegen 14 Stunden post infectionem zeigen.

Um diese Zeit werden Bacillen in den Sinussen nachweisbar und polynucleäre Zellen treten in grösserer Menge auf.

Von dieser Zeit an aber entwickelt sich in rapider Weise ein enormer Destructionsprocess in der Drüse, so dass bereits 3 Stunden später die Drüse die hochgradigsten Veränderungen erlitten hat.

Vor Allem ausgebreitete Hämorrhagien, welche regellos in den Follikeln sitzen und in die Sinusse hineinreichen.

Orth¹ macht aufmerksam, dass bei heftigen acuten Infectionskrankheiten, wie Anthrax, Diphtherie, Pocken Hämorrhagien in den Drüsen vorkommen und dann hauptsächlich in der Follicularsubstanz sitzen.

Wir finden dann weiter hochgradige Verwüstungen in den Follikeln, deren Zellen zum Theile fragmentirte Kerne aufweisen, zum grösseren Theile aber zertrümmert sind, so dass nur noch die besser färbbaren Kernreste, die zum Theil frei, zum Theil in Leukocyten eingeschlossen sind, sichtbar bleiben.

Diese Veränderungen betreffen fast den ganzen Follikel, nur die centralen Antheile zeigen noch besser erhaltene Zellen.

¹ Orth, l. c.

Die ganze Drüse, besonders aber die Sinusse sind von Bacillen überschwemmt.

Diese Veränderungen halten bis zum Tode an.

Sarcina aurantiaca.

Stich.

- | | |
|---------------------|--|
| 30 Min. (Vers. 53). | } Blut in den Sinussen, sonst nichts Pathologisches. |
| 1 St. (Vers. 52). | |
| 1½ St. (Vers. 53). | |
- 2 St. (Vers. 54). Blut in den Sinussen und viele polynucleäre Leukocyten.
- 2 St. 35 Min. (Vers. 53). Blut in den Sinussen. Viele blutkörperchenhaltige und polynucleäre Leukocyten.
- 2 St. 40 Min. (Vers. 53). Blut in den Sinussen und reichlich polynucleäre Leukocyten.
- 4 St. (Vers. 51). Normal.
- 24 St. (Vers. 51). Normal.

Bacillus prodigiosus.

- 4 St. (Vers. 57). Blut besonders im Randsinus. Reichlich polynucleäre Leukocyten in den Sinussen.
- 5½ St. (Vers. 58). Dasselbe.
- 8 St. (Vers. 59). Sehr viel polynucleäre Leukocyten in den Sinussen. Dasselbst Fibrinnetz.
- 23 St. (Vers. 59). Viel Blut in den Sinussen. Sehr viele polynucleäre und blutkörperchenhaltige Leukocyten in den Sinussen, auch am Rande der Follikel. Fibrin.

Bei einer Einverleibung von nichtpathogenen Bakterien hätte man a priori erwartet, dass in den regionären Lymphdrüsen wahrscheinlich gar keine Veränderungen nach der Resorption zu constatiren sein würden. Um so überraschender war es, als ich bei den Infectionsversuchen mit *Sarcine* und *Bacillus prodigiosus* recht bedeutende pathologische Veränderungen in den Drüsen vorfand.

Dieselben bestanden zwar nur in einer bedeutenden Ansammlung von polynucleären Leukocyten in den Drüsen, aber diese war hochgradiger, als wir sie nach Infection mit den

eigentlichen Eitererregern, dem *Staphylococcus*, *Streptococcus* und *Diplococcus* Fränkel-Weichselbaum finden konnten.

Es drängte sich also naturgemäss der Gedanke auf, ob nicht diese beiden allgemein als unpathogen angenommenen Bakterien in unserem speciellen Falle vielleicht doch pathogen waren, und ich wurde in diesem Gedanken dadurch bestärkt, als auch local an der Infectionsstelle längs des Stichcanales Infiltrationen zu sehen waren.

In einem Falle (bei der *Sarcine* Versuch 55) exstirpirte ich diese als Infiltration imponirende Stelle und im mikroskopischen Schnitte zeigte sich in der That eine mächtige intramusculäre Ansammlung von zum Theil in Zerfall begriffenen polynucleären Leukocyten.

Nach Weigert gefärbt gelang es mir jedoch nicht, auch nur ein Bakterium nachzuweisen.

Zur Entscheidung, ob es sich nun thatsächlich in meinen Fällen um pathogene Abarten der sonst unpathogenen Bakterien handelt, impfte ich nun Kaninchen intraperitoneal.

Ich legte frische Culturen an und machte nun sowohl mit *Sarcine* als mit dem *Prodigiousus* dichte Aufschwemmungen in Fleischbrühe.

Ich impfte mit beiden Bakterien Kaninchen intraperitoneal, und zwar eines mit $\frac{1}{2} \text{ cm}^3$, ein zweites mit einem ganzen Kubikcentimeter dieser Aufschwemmung.

Die Thiere blieben ganz gesund.

Nach 48 Stunden tödtete ich das Kaninchen, welchem 1 cm^3 der *Prodigiousus*-Aufschwemmung einverleibt worden war. In der Bauchhöhle fanden sich Spuren eines fadenziehenden Exsudates, welches mikroskopisch keine Bacillen, wohl aber Eiterkörperchen erkennen liess. Culturen, welche mit diesem Exsudate, ferner mit Theilchen der Milz, Leber und des Herzblutes angelegt wurden, blieben vollständig steril. Ebenso war auch die mikroskopische Untersuchung dieser Organe negativ.

Das Kaninchen, welchem $\frac{1}{2} \text{ cm}^3$ injicirt worden war, wurde nach 4 Tagen getödtet. Derselbe negative Befund, sowohl mikroskopisch, als culturell aus allen obigen Geweben.

Die Thiere, welchen die *Sarcine* verimpft worden war, blieben andauernd gesund, so dass ich sie nicht tödtete.

Diese Versuche ergaben, dass die beiden Bakterien in der That zu den nichtpathogenen zu rechnen sind, insoferne als sie sich im Körper des Thieres nicht vermehren, sondern nach einer gewissen Zeit zu Grunde gehen und verschwinden.

Dagegen scheinen sie Toxine auszuscheiden, welche, wenn sie in grösserer Menge in den Organismus kommen, durch ihre chemotaktische Wirkung eine Eiterung hervorzubringen im Stande sind.

Und erst nachträglich finde ich, dass Buchner¹ dies speciell gerade ausser für andere Saprophyten auch für die *Sarcina aurantiaca* und den *Bacillus prodigosus* nachgewiesen hat, indem er durch subcutane Injection von durch Siedehitze abgetödteten Culturen dieser Bakterien Eiterung erzeugen konnte.

Wir müssen uns also auch in unseren Fällen vorstellen, dass die in die Drüsen sehr rasch und in grosser Menge resorbirten Keime daselbst durch Abspaltung ihrer Toxine eine auf positiver Chemotaxis beruhende grössere Ansammlung von polynucleären Leukocyten hervorzubringen im Stande sind.

Was nun den Nachweis der Bakterien durch specifische Färbungen in den Schnitten der Drüsen betrifft, so ist das Ergebniss ein sehr prekäres.

In enormer Zahl wurden nur Milzbrandbacillen dann gefunden, wann der Process in der Drüse bereits ein sehr vorgeschrittener war. Die Drüsen waren in diesen Fällen vollkommen überschwemmt von Bacillen und es machte den Eindruck, als wenn die Centren der Follikel weniger stark von ihnen durchsetzt wären, als die Sinusse und die Randportionen der Follikel. Auch bei diesen hochgradigen Processen wurde niemals eine intracelluläre Lagerung der Bacillen wahrgenommen.

In den Anfangsstadien der Infection fanden sich die Bacillen nur höchst selten, ebenso konnte der *Staphylococcus* nur einmal mit Sicherheit (Versuch 16, Stich, 49^h) nachgewiesen werden.

In diesen Fällen lagen die Bakterien in den Sinussen, und zwar in jenen der Marksubstanz. Sie lagen extra-

¹ Buchner, Berl. klin. Wochenschr. 1890.

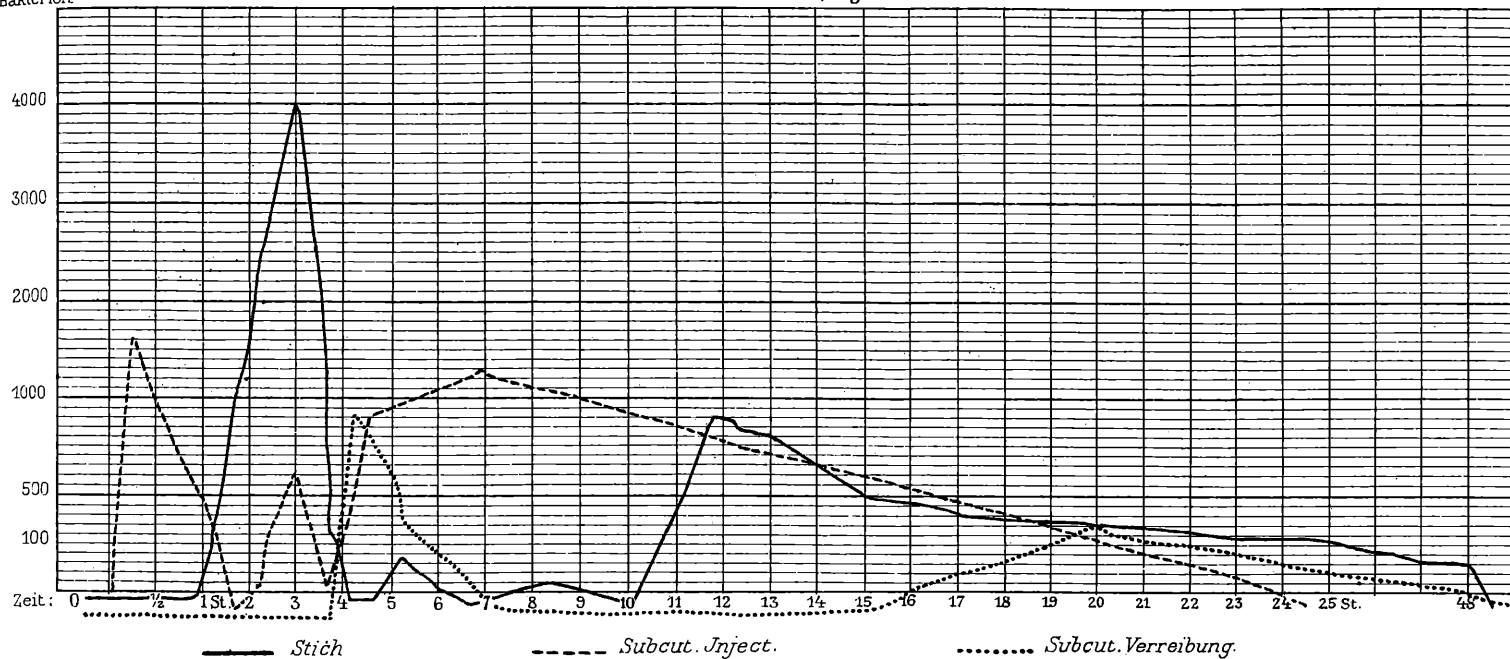
cellulär, der *Anthrax* gewöhnlich in Ketten geordnet, der *Staphylococcus* in einer kleinen Gruppe. Ein besonderes Verhalten der Leukocyten zu den Bakterien konnte nicht constatirt werden, auch nicht in dem Sinne, als ob vielleicht die Zellen sich um die Bakterien in besonderem Masse anhäufen würden.

Diese spärlichen Befunde sind offenbar auf eine sehr starke Vertheilung der Mikroorganismen in den Drüsen zurückzuführen.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Anton Weichselbaum sage ich für die Anregung zu dieser Arbeit, wie für die vielfache Unterstützung bei der Ausführung derselben meinen wärmsten Dank.

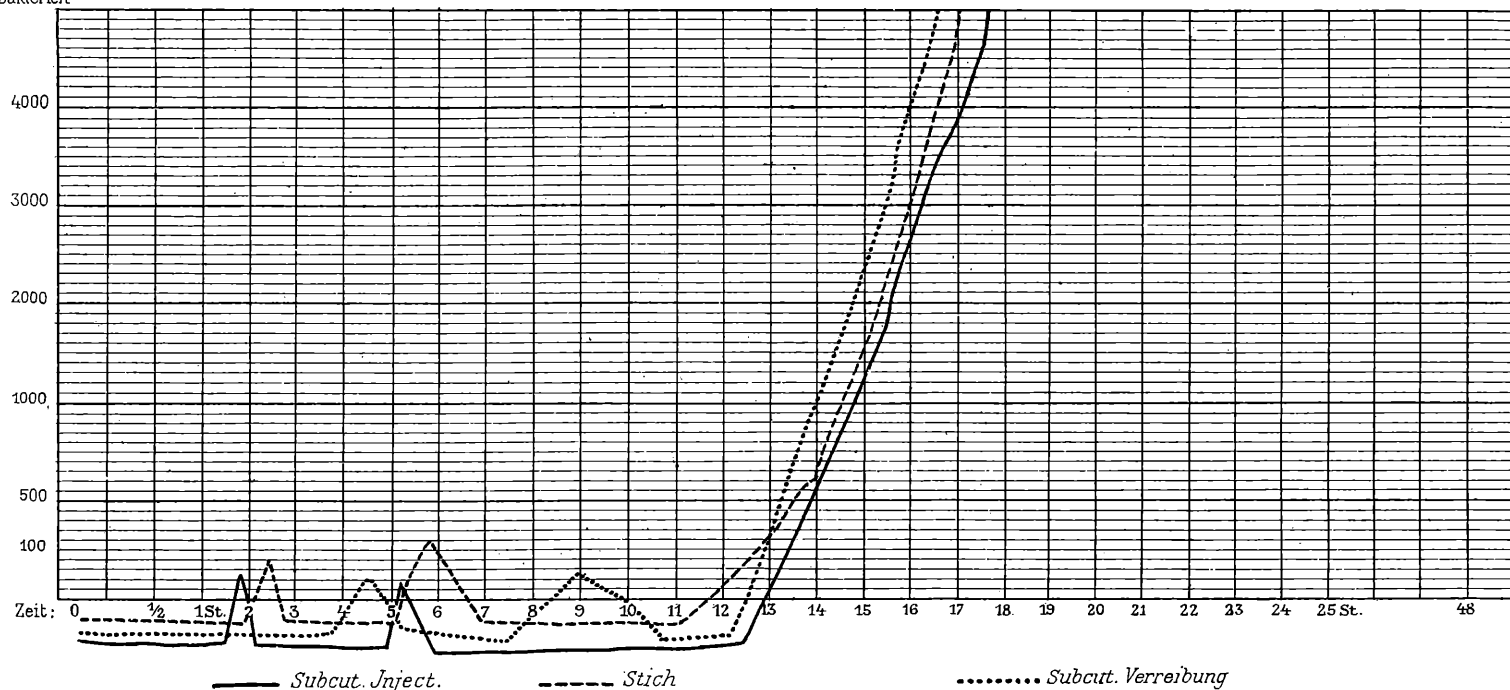
Zahl der Bacterien

Infection mit Staphylococcus.



Zahl der Bacterien

Infection mit Anthrax.



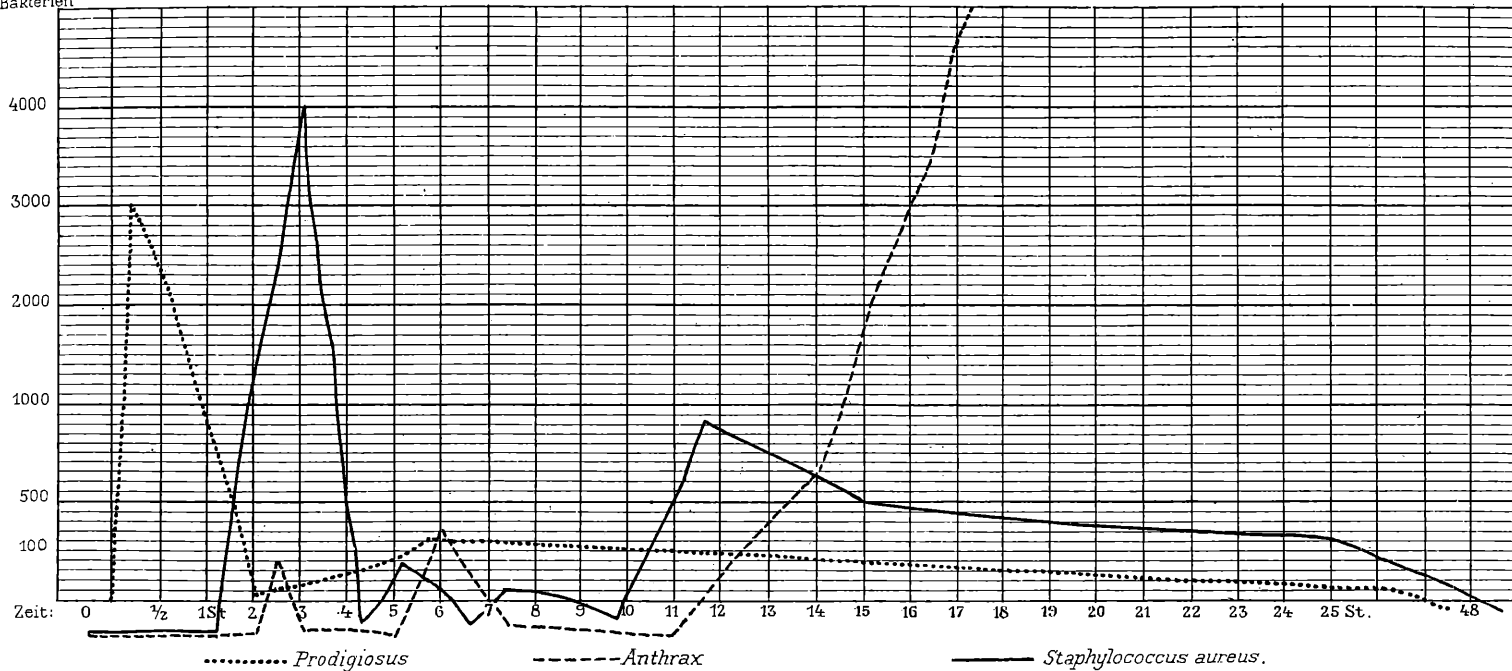
Autor del.

Lith. Anst. v. Th. Bannwarth, Wien.



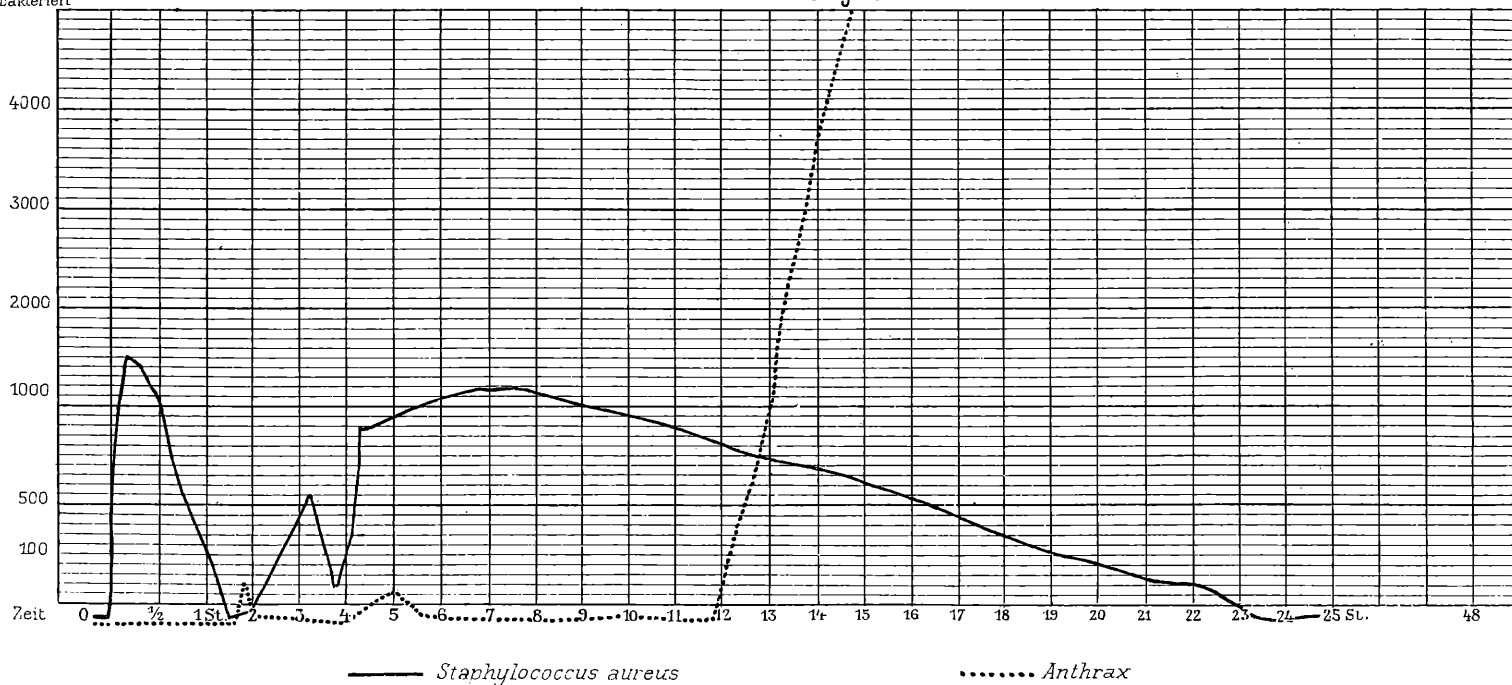
Zahl der
Bakterien

Stich-Infektion.



Zahl der
Bakterien

Subcutane Injection.



Autor del

— Staphylococcus aureus

..... Anthrax

Lith. Anst. v. Th. Bannwarth, Wien