

# ACTA

LITTERARUM AC SCIENTIARUM REG. UNIVERSITATIS HUNG. FRANCISCO-JOSEPHINAE

Sectio: MEDICORUM.

Redigunt: N. JANCsó — L. JANKOVICH.

TOM. III.

## ARBEITEN AUS DEM PATH.-ANATOMISCHEN UND PATHOHISTOLOGISCHEN INSTITUT DER KÖNIGL. UNGAR. „FRANZ JOSEF“ UNIVERSITÄT IN SZEGED

(Direktor: E. v. BALOGH, o. ö. Prof., dz. in Budapest),

DURCHGEFÜHRT

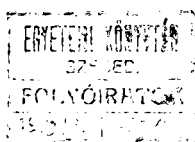
IN DEN JAHREN 1926/1927 MIT UNTERSTÜTZUNG DER KÖNIGLICHEN  
UNGARISCHEN STAATLICHEN STIFTUNG ZUR FÖRDERUNG DER  
NATURWISSENSCHAFTEN.

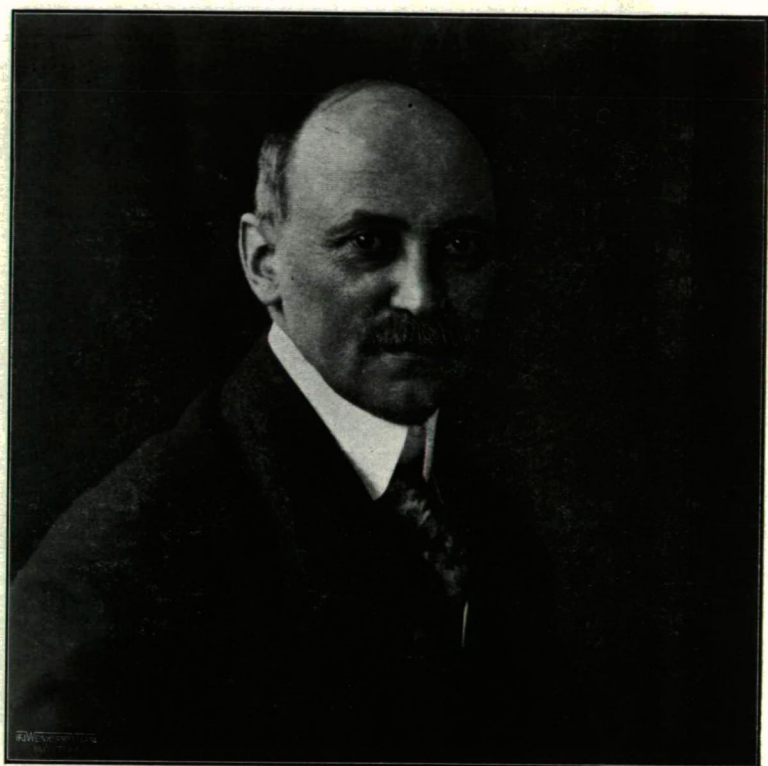
### IN DESIDERII VESZPRÉMI MEMORIAM.

KIADJA: A M. KIR. FERENCZ JÓZSEF-TUD. EGYETEM BARÁTAI-NAK EGYESÜLETE.

EDITOR: SODALITAS AMICORUM UNIVERSITATIS FRANCISCO-JOSEPHINAE.

SZEGED,  
SZEGED VÁROSI NYOMDA ÉS KÖNYVKIADÓ R.-T.  
1929.





Veszpreim

# ACTA

LITTERARUM AC SCIENTIARUM REG. UNIVERSITATIS HUNG. FRANCISCO-JOSEPHINAE

Sectio: MEDICORUM.

Redigunt: N. JANCsó — L. JÁNKOVICH.

TOM. III.

## ARBEITEN AUS DEM PATH.-ANATOMISCHEN UND PATHOHISTOLOGISCHEN INSTITUT DER KÖNIGL. UNGAR. „FRANZ JOSEF“ UNIVERSITÄT IN SZEGED

(Direktor: E. v. BALOGH, o. ö. Prof., dz. in Budapest),

DURCHGEFÜHRT

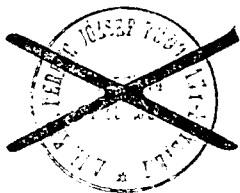
IN DEN JAHREN 1926/1927 MIT UNTERSTÜTZUNG DER KÖNIGLICHEN  
UNGARISCHEN STAATLICHEN STIFTUNG ZUR FÖRDERUNG DER  
NATURWISSENSCHAFTEN.

IN  
DESIDERII VESZPRÉMI  
MEMORIAM.

KIADJA: A M. KIR. FERENCZ JÓZSEF-TUD. EGYETEM BARÁTAINAK EGYESÜLETE.

EDITOR: SODALITAS AMICORUM UNIVERSITATIS FRANCISCO-JOSEPHINAE.

SZEGED,  
SZEGED VÁROSI NYOMDA ÉS KÖNYVKIADÓ R.-T.  
1929.



50283



*Dem Andenken meines tragisch hingeschiedenen Vorgängers  
an der Lehrkanzel für path. Anatomie und Pathohistologie der  
Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szeged — mit meinen  
Mitarbeitern in pietätvoller Erinnerung gewidmet.*

*E. v. BALOGH.*

## I N H A L T,

1. Prof. E. de Balogh M. D.: The importance of the H-ion Concentration in the Colour-Preservation of Museum-Specimens	p.	5
2. A. v. Kálló: Untersuchungen über das histologische Verhalten des Leber-Glykogens unter normalen und pathologischen Verhältnissen, mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen „bakterogenen“ Vergiftungen	— — — — — S.	17
3. J. Putnoky: Durch Typhusbazillen verursachte Eiterungen	— S.	30
4. J. v. Kup: Zur Histologie des Brustdrüsenkrebses des Mannes	S.	43
5. Prof. E. v. Balogh: Zur Aetiologie und Pathogenese der Mischinfektionen bei tuberkulösen Meningitiden	— — — — — S.	51
6. J. v. Kup u. F. Gerlei: In vivo durchgeführte bakteriologische Blutuntersuchungen zur Beurteilung der Häufigkeit chronischer allgemeinen Mischinfektionen bei Tuberkulose	— — — S.	64
7. J. Putnoky: Die Einwirkung der Milchsäure auf die experimentelle Tuberkulose der Meerschweinchen	— — — — — S.	78
8. J. v. Kup: Über die Beeinflussung der experimentellen Meerschweinchentuberkulose mit Cholesterin-Fütterung	— — S.	93
9. A. v. Kálló: Studien über die Anaphylaxie	— — — — — S.	106
10. F. Gerlei u. v. Dubrauszky: Beiträge zur morphologischen Pathogenese des chronischen runden Magengeschwürs	— — S.	117

## **The importance of the H-ion concentration in the colour-preservation of museum specimens.\*)**

By

**Prof. ERNEST de BALOGH M. D.**

(Royal Hungarian „Pázmány” University in Budapest), Formerly Director  
of the Institute for Pathological Anatomy and Histology at the Royal Hungarian „Francis Joseph” University of Szeged.

„Our cells are washed with the water of the eternal ocean“. Abderhalden employs this poetical simile in one of his books, when referring to identity of the salt-concentration of the tissue-fluids of the body and of sea-water. The phenomenon thus described was perhaps first of all noticed by those who attempted to preserve the colour of specimens containing blood, and perceived that in this respect no success could be attained by means of the simple hypotonical formaline-solution. They paid practically no attention to the further physico-chemical properties of the fixatives and preservative fluids. Accordingly we find no reason to gainsay the opinion of some biochemists who say that the methods employed in colour-preservation have from the chemists point of view scarcely reached more than that attained by cooking. — Indeed, if we think of potassium nitrate, long ago used as a meat-preservative and one of the ingredients of the mixture of salts used in the fixatives, or if we consider the Talajew procedure of embedding the specimens in gelatine — a process, which has been adapted in various places during the last 10 years — or the practice of preservation in a 50% sugar-solution which has recently again come into fashion — we must allow that there is more or less truth in the above mentioned dictum.

It seems, that the preservation of organs in approximately natural colours under conditions approaching the natural or-

\*) Work in part undertaken on behalf of the Hungarian Research Fund for Science.

ganic ones, is a problem only to be solved by means of some fluid medium for hitherto we have not been able to preserve the form and the customary degree of transparency of the organs by any other means, such for example, as the uncommon and therefore favoured Talalajew method for embedding the organs in gelatine or in agar. Convincing proof of this is supplied by the dull-brown specimens presented by Talalajew himself to Aschoff's collection in the Freiburg museum.

The solutions, however, have likewise their own „internal life“, characterised by physico-chemical phenomena; by changes in their structure and appearance which proceed with the regularity of natural law. Can it be doubted that these labil systems exercise an effect on dead organs placed in them for a period longer than the duration of a man's life? I have visited 45 different Pathological Institutes in Europa and America, and have looked through a large number of their specimens, collected since the so-called colour-preservation procedure first came into general use — let us say over a period of 30 years — and I have come to the conclusion, that standardisation has evidently not been achieved. Faded, discoloured specimens lead us to suppose that the preservative solutions have also their own „internal life“. And perhaps also we may suppose that in these dead organs we have to reckon with a continuation of biological processes.

What can be the change, the „internal life“ of these preservative fluids, and of the organs they surround, which destroys the colour of specimens which have been prepared with so much care, trouble and expense? Is it not possible to determine any conditions of equilibrium in the fluids and the organs they contain, that will give us a favourable standard for the preservation of colour? In what follows, my aim will be to provide an answer to these questions.

The Kaiserling- procedure most generally employed consists, as is well-known, of three phases. If, with the lapse of time, specimens subjected to this process have lost their colour, this change may be ascribed to all three of these phases, or only to one or two of them. The first possibility seems to be excluded, because it is well-known that, with the Kaiserling process, specimens have been prepared, even if in very few cases,



which have successfully retained their colour. I myself have found that, if after phase II. of the alcohol treatment I enclosed a number of specimens, [all without exception of the same bright colour and all treated at the time in exactly same manner] in separate glass jars, only some of the specimens retained their colour, while the majority became faded or discoloured, after a period of less than ten years: although all were placed in hermetically closed vessels containing Kaiserling III. preservation fluid of precisely the same composition. As the specimens which retained their colour and those which lost it had been treated in exactly the same way in the first two phases of the Kaiserling method, it seemed safe to conclude that the loss of colour was not due to the first two phases, but only to phase III. that is, to changes in the preservative fluid.

Would it be possible to find differences in the fluid preserving these specimens, some of which retained while others lost their colour, although all were treated at the same time and in exactly same manner? And if so, what might be the cause of these differences? The desire to find an answer to these questions urged me to perform the work, which I now describe.

I started with the investigations of the unpleasant, acid-smelling preservative fluid of the old Kaiserling specimens, which had become completely faded and discoloured. The character of the odour itself leads one to suppose a marked acid reaction, developed in the old solution, since there is never any such odour to observe in the fresh one. The determination of the H-ion concentration presented a suitable method of observing the changes due to any acid reaction.

This I performed colorimetrically. — Here, as also in the cases when I examined the coloured specimens, I obtained, on an average, very satisfactory results with three indicators: methyl-red (pH 4.4—6), bromcresol-purple (pH 5.4—6.4), and bromthymol-blue (pH 6—7.2). Among these the methylred and the bromthymol-blue especially proved to be most useful for the sharp determination of the transitions which were of most frequent occurrence (pH 5.2—5.6—5.8 respectively pH 6—6.2—6.4—6.6—6.8). As standard buffer-solutions of comparison I employed a freshly prepared scale of Sørensen's primary and secondary phosphate-mixtures. By means of a pipette on every

occasion thoroughly washed with distilled water and provided with a small rubber bulb- I transferred 10 cm<sup>3</sup>. of the preservative fluids to test-tubes of equal width. To the 10 cm<sup>3</sup>. of fluid I added the indicators in the following quantities: methyl-red (0.02% solution) 0.3 cm<sup>3</sup>., bromchresol-purple (0.04% solution) 0.5 cm<sup>3</sup>., and bromthymol-blue (0.04% solution) 0.5 cm<sup>3</sup>. For the investigations I employed only preservative fluids which were perfectly clear and transparent. I took care to choose only those specimens of which the preservative fluid had not been changed and which therefore had always remained in the original solution. The tests were always made and the records noted by daylight.

With the bromthymol-blue, I found the H-ion concentration for the Kaiserling preservative-fluid (water-glycerin-potassium acetic-mixture, briefly „K<sub>a</sub> III.“, made freshly with distilled water in the prescribed manner) to be on an average about pH 6.8. However I had the opportunity, in the Pathological Institute of the Boston City Hospital, to examine K<sub>a</sub> III.-fluid, which had stood unused for a longer period, more than one year — in a half-closed bottle, and this showed pH 6.2—6.4. But here we have to take into account the effect of the air and its CO<sub>2</sub> contents — an effect which is practically excluded in the case of specimens in hermetically-closed bottles and glass-jars.

Examining the preservative fluid of some discoloured specimens in the Pathological Institute of Professor Mallory in Boston, I found that the fluid of the completely faded specimens nearly always showed an H-ion concentration of pH 5.0—5.4. I made similar observations in the case of old discoloured Kaiserling specimens in the Pathological Institute No. I. of the Budapest University. It appears from these results that in comparison with the hydrogen-ion concentration (about pH 6.8) of freshly prepared K<sub>a</sub>. III. fluid, the K<sub>a</sub>. III. fluids in which faded specimens have stood, disclose an H-ion concentration of pH 5.0—5.4. —

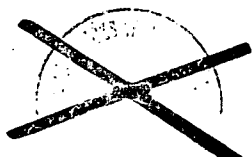
In the case of faded specimens, especially on the freshly made cut-surface of larger parenchymateous organs, I frequently observed that the structure had quite disappeared, and that there was, moreover, a softening in the centre accom-

panied with complete absence of colour. When viewed microscopically, the characteristic histomorphological changes of autolysis were present.

Desiring to follow the changes in the H-ion concentration in the course of the Kaiserling fixation process, I used as specimen for this purpose a freshly amputated femur sarcoma in the Pathological Institute Professor Turnbull of the London Hospital. — I placed this specimen, after cutting through its length, in the original Kaiserling I. salt-formalin solution (at 12<sup>30</sup> p. m. on June 9, 1925). This fixative had a fairly constant pH 6.0–6.2. My observations are summarised in the following table:

Day of examination	VI. 19. 1925.	VI. 10. 1925.	VI. 11. 1925.	VI. 12. 1925.
pH of the Fluid	4. p. m. pH=5.8–6.0	10. a. m. pH 6.0–6.2	9.45. a. m. pH = 6.2–6.4	10. a. m. pH = 6.8.
Correction of the pH approximately to the neutral point, and other remarks:	4.30 p. m. with circa 400 ccm. n/10 Na OH. pH=cca 7.0.	10.30 a. m. with cca 200 ccm. n/10 Na OH. pH = 7.0. 5 p. m. pH = 6.2. 5.30 p. m. with 300 ccm. Na OH.: pH=7.0.	1. p. m. I cut the muscles in several sections and rinsed with water 4. p. m. with 160 ccm. n/10. Na OH.: pH = 7.0.	3.30 — 4. p. m. abs. alcohol 4. p. m. Ka. III. which showed ph 6.8.

It appears from this Table that especially in the case of larger organs, the Kaiserling I.-fixative proved to be constant by preliminary tests, can undergo a change in the sense that its H-ion concentration continually increases, even if, from day to day, or twice in one day, we corrected the pH-value approximately to the neutral point, for instance by the use of  $\frac{n}{10}$  NaOH. Although during the investigation, after the manipulations exhibited in the Table given above a number of deeper incisions were made in the specimen, we were able to make the following noteworthy observations. From different layers of the specimen we cut pieces of about the size of a small finger-joint. These portions of muscle we placed separately in test-tubes, each containing 10 ccm. of distilled water, and after 15 minutes we



examined the above distilled-water for its H-ion concentration. The examination showed that the H-ion concentration of the water surrounding those pieces of muscle which appeared to be best fixed, was about pH 6.6, while the H-ion concentration of the water above the apparently quite raw, unfixed portions of muscle, showed pH 5.6. — The former excised pieces of muscle were very well coloured, but the latter were faded and grayish.

The remarkable results obtained by the observations described above, may be summarised as follows.

The H-ion concentration of the preservative fluid of faded Kaiserling specimens increases considerably. This begins in the first phase of the Kaiserling-process (during the fixation) and it is then of a progressive character. In spite of this occurrence we may obtain a bright red colorisation for a longer or shorter time on the superficial layers of many specimens treated with alcohol (during the so called II. stage of the Kaiserling-treatment and later). In the „III. stage“ however, when the specimen is placed in a relatively small quantity of preservative fluid, it may in the course of time increase very considerably. In the case of such small quantities of preservative fluid their H-ion concentration may under unfavorable conditions approach pH5.0; chiefly as a result of autolytic changes.

Let us now turn to the examination of the Ka. III. fluid of specimens with their colour preserved by the Kaiserling process. The colour of the organs, if we consider only the colour of the organ itself and the colour due to its blood-contents, may be said to be of a highly complicated character. Kaiserling seems to find a statement for Takayama's spectroscopical observations in the formaline + alcohol treatment of animal-blood. Kaiserling described namely that using human-blood (obtained at autopsy) in phases I.—II. of his fixing process, „kathemoglobin“ ( $\lambda$  567—556 and  $\lambda$  546—516) is developed, under the effect of the succeeding treatment with the alcohol, from the formaline-methemoglobin.

According to Hoppe-Seyler, in the organs of dead bodies, or at least on the surface of them, hemochromogen is also developed, under the influence of the alcohol. Pick does not in reality come into conflict with Hoppe-Seyler when he, Pick,

assumes that under the influence of the alcohol after the salt-formalin fixation, there is a formation of alkaline-hematin. According to Kaiserling there is also a formation of oxyhemoglobin in the case of the Jores-method of fixing with salt-formalin-chloral-hydrat, which I could also perceive — at least in my spectroscopical examinations of sheep's blood. There can, however, be no doubt that spectroscopical examinations carried out with blood only, in vitro, cannot be accepted, without further consideration, as also applicable to the colour of the organs. It might perhaps be best to attempt the spectrum-analysis of light reflected from the cut-surface of the organs. But this gives such a complicated and confused spectrum that even Dr. Bovie (Boston) has considered its exact analysis to be quite hopeless. One may recall in this connection Hyrtl's cynical remark: „Colour still remains imperfect light“.

My investigations carried out with the colourmetric method of determining the H-ion concentration, extended to more than 100 different museum-specimens, hermetically inclosed in separate glass-jars. From the point of view of colour-preservation I can summarise the results hitherto obtained with specimens of different origin, by stating that I did not find, among the specimens which had to any extent retained their colour a single one whose preservative fluid showed the high degree of H-ion concentration (that is, the pH 5.0, found in the case of discoloured specimens). The value of the H-ion concentration for the Ka. III. solutions of more or less coloured specimens, was pH 6.2—6.4, and in the case of specimens which showed the colour of the blood, through darker, in bright shades, this value was pH 6.4—6.6. On the other hand, the preservative solution of the best-preserved specimens of bright colour proved consistently to be of about

pH 6.8!

For reasons mentioned above I could not complete the spectroscopical analysis of all these specimens and therefore I cannot yet say to what extent the „Kathaemoglobin“, the hemochromogen, or the oxyhemoglobin played a role in the composition of their colours. But apart from this, I should now like only to emphasise the fact that, according to my observations, the colour given to an organ by the blood it contains can

only be preserved if the H-ion concentration of the preservative fluid does not increase to much more than pH 6.0. Further I should like to point out particularly that, according to my observations, the Kaiserling III. fluid in which the specimens most approximately retained their natural pretty colour, was characterised by a H-ion concentration of  $\text{pH} = 6.8$ , or, in other words, such a *H-ion concentration which Michaelis determined to be the isoelectrical point not only of the reduced hemoglobin but also of the oxyhemoglobin, the conditions are such that both are at the same time least dissociable and least soluble.*

According to my observations bearing on coloured specimens I can corroborate the conclusions indirectly given above, namely that a discolouration of Kaiserling specimens takes place in the course of time there is a marked increase in the H-ion concentration of the Ka. III. fluid. In the development of this acid reaction the autolysis (as indicated histomorphologically, especially in the centre of the organs) may, *ceteris paribus*, play a very considerable and, as it seems, important role. In consequence of the autolysis — as also proved by H. G. Wells (Chicago) — organic acids may develop; and autolysis of tissues proceeds furthest in a pH range between 5.0 and 6.0.

How could this autolysis be prevented? First of all, by getting the organs for preservation in the freshest possible condition, before the autolytic process has begun in them. But this in itself is not sufficient, as is shown by the experiment I made with the perfectly fresh femur-sarcoma. It is also necessary that the organ shall be saturated in every part by the fixative, a postulate best attained by injecting the fluid through the blood-vessels. Otherwise, we cannot count on perfect fixation with the Ka. I. salt-formalin solution, especially in the case of the more bulky specimens; neither therefore on the prevention of all sorts of fermenting processes in the interior parts of the organs. Talalajew, for instance, having embedded in formol-gelatine a specimen of „peribronchitis-tuberculosa“, which had previously stood for 25 years in formalin solution, perceived, six month after its embedding, that the gelatine had become peptonised. He says: „In the specimens which contained elements of inflammatory products of different origin, there finally sets a liquefaction of the gelatine, in spite of its formalinisation“.

But we also want to emphasise the experiences of other investigators in connection with the autolysis. Among these I would now only mention an observation made by Bradley who pointed out that even a slightly alkaline reaction (pH 7.4—7.8), approximately equal to that of blood, almost completely prevents autolysis. Thus we can understand the advantage of the Jores (pH 7.4—7.6) or of the Pick (pH 8.2—8.4) salt-formalin-mixtures, using them instead of the Kaiserling I. fixative (ca pH 6.2—6.4). Perhaps this would also partly account for the circumstance that there exist, as I perceived, so many well-preserved coloured specimens in Professor Pick's Pathological Institute (at Berlin-Friedrichshain-Hospital) although some of them are of a deeper red colour than the organs have been in nature. — Pick's fixative (1000 ccm. distilled water 50 ccm. conc. formalin + 50 gr. artificial Carlsbad salt) is strongly alkaline. As Pick says: „The high contents of the artificial Carlsbad salt in sodium-bicarbonate appears especially favourable to the formation of the stabile alkaline hematin“; to which I would add that this is undoubtedly the reason why it can act so effectively against the autolysis. After the organs have been placed either in the Jores or in the Pick fixatives, the fluid may undergo a change, but nevertheless the H-ion concentration of the fluid does not increase to the same extent as that of the Kaiserling I. mixture. Although I myself observed that in Pick's Museum at Friedrichshain there are very many beautifully coloured specimens, yet, as others before me, I could see that in spite of the treatment either with the Jores or with the Pick fixing agents the specimens had in many cases become discoloured. Therefore I believe it would be advisable to resort also in this case to the help of Nature, „the greatest of all instructors“. Nature preserves the bright red colour of the oxyhemoglobin during the life. Nature controls and keeps the acidbase-equilibrium of the blood with marvellous regularity. Could we not attempt to apply the same for our preservation-process?

The attempts I made in this direction — which would furnish an answer to the second question proposed in the introduction to this paper viz. the question of the possibility of finding such equilibrating conditions for the preservative fluids, were

closely connected with the investigations mentioned above and therefore spontaneously suggested making use of the „Buffer-solutions“. During my work I read that E. L. Judah had already in 1922. recommended taking care of the neutralisation of the Kaiserling — fixative by means of litmus. But this procedure which, was at an earlier date also already employed by Dr. Julius Schuster, (formerly Assistant of the Psychiatric Clinic of the University of Budapest) in his histological work, could not be regarded as a method for the determination of hydrogen-ion concentration. On the other hand it has been suggested, by the authors above cited for the „neutralisation“ of the formaline-fixatives and not for the standardisation of preservative fluids, which was our purpose to do.

For standardising the H-ion concentration of the Ka. III. fluid at pH 6.8 which my own experiences had shown to be the best I took as most the suitable the Sørensen primary and secondary phosphate-solutions. If from these we take the  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in its anhydrous form, we must take 50 ccm. of each of the normal solutions in order to obtain a Buffer-system, corresponding to pH 6.8. As I found that the m/15 solutions were just as effective as the m/1 and m/2 solutions, I dispensed with the latter.

I carried out my preliminary experiments with small portions of organs in test-tubes. In the Kaiserling three-stages-process, instead of Ka. I, I used the Jores mixture. After my experience this is composed somewhat like a Buffer system. Perhaps in this way is also favourable in contrast to the formaline which tends continually to increased H-ion concentration. But the chloral-hydrat as a compound in the Jores mixture seems to be of good effect in other ways, and especially in preventing the hemolysis. However, I consider that it is much more important — a point not mentioned by any other investigators — to add to the final Ka. III. preservative fluid, after correcting its H-ion concentration to pH 6.8, a mixture of equal parts of n/15 Sørensen phosphate-solutions in the proportion of 100 : 25. The colours of specimens thus treated, proved to have hitherto kept satisfactorily after the lapse of two years. — The Sørensen standard solutions are sufficient to account for the lasting condition of equi-



librium in the Kall. fluid: In these experiments I obtained the desired state of equilibrium for the specimens by taking the material which I desired to preserve in small portions  $\frac{1}{2}$  cm. in thickness and only a few. cc. in volume, and these small portions were thoroughly penetrated not only with the fixative but also with the buffered preservative fluid. The stabilisation of bigger specimens and of entire organs can, I believe, be best secured by treating the organs in the above manner, but either the organs must be cut in thin sections [cca.  $\frac{1}{2}$  ccm. thick], or, if treated as a whole, the fixing mixture and the preservative fluid, saturated with the Sørensen standard-solutions after phase II., must be injected into the bloodvessels etc. and the specimens kept protected from sunlight in glass jars hermetically sealed. The specimens which I prepared by adopting this method have hitherto remained well-preserved.

I am of opinion that if we carefully adhere to the perscriptions of Kaiserling and Pick in every technical details and supplement them with the details I have mentioned above, we shall not have to be content with the putrid, discoloured specimens in our museums which have for generations demanded so much work, perseverance, material sacrifice in their preparation, we shall obtain well-preserved coloured specimens which will be of real value in medical education. If the modest work which I have performed on my own initiative should to any small extent contribute to the hoped for successful solution of the problem, this would indeed be only an indication of the small value which is at present attached to its wider theoretical interest.

I wish to express my best thanks to Prof. F. B. Mallory, of Boston, Mass., and to Prof. H. Turnbull, of London, for their extreme kindness in enabling me by placing at my disposal the necessary chemicals to carry out a great of this work.

### Literature :

- C. Kaiserling*: Berl. klin. Wochenschrift. 1896.
- C. Kaiserling*: Virchow's Archiv 1897. Vol. 147. p. 389.
- C. Kaiserling*: Virchow's Archiv 1922. Vol. 237.
- C. Kaiserling*: Die Herstellung anat. Sammlungspräparate (in Abderhalden's Hb. d. Biolog. Arbeitsmethod. Abt. VIII. Part. I. 1924. pp. 675—696).
- W. Talaljev*: Centralblatt f. allgem. Path. u. path. Anat. 1924. Vol. 34. No. 11. p. 281.
- E. v. Balogh*: Feldärztl. Bl. d. k. u. k. II. Armee. 1917.
- E. v. Balogh*: Orvosképzés, Vol. XVII. p. 67. 1927. (Budapest.)
- W. M. Clark*: The Determination of Hydrogen-ions. (Williams v. Wilkins Comp. Baltimore. 1925.), 2nd edit.
- Takayama*: Beiträge z. Toxicologie unger. Med. Stuttgart. 1905.
- Hoppe-Seyler*: cit. in Thierfelder — H. S.: Handbuch d. phys. u. path. chem. Analyse (A. Hirschwald. 1903.) pp. 275—276.
- L. Pick*: Berl. klin. Wochenschrift 1900. No. 41. and 42.
- L. Pick*: Anleitung z. Konservierung u. Aufstellung d. Sektions materials (vide in C. Nauwerck's „Sektionstechnik“ G. Fischer: Jena, 1921. 6th Ed. pp. 206—243.)
- L. Jores*: Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellschaft. 1913.
- L. Jores*: Münch. med. Wochenschrift 1913. No. 18. p. 976.
- L. Michaelis and Takahashi*: Biochem. Zschr. Vol. 29. p. 439.
- L. Michaelis and H. Davidson*: ibid. Vol. 41. p. 102.
- L. Michaelis and Z. Bien*: ibid. Vol. 67. p. 198.
- H. G. Wells*: Chemical Pathology. (W. B. Saunders Co. Philadelphia and London) 4th edit.
- Bradley*: cit. after Wells (cit. above. p. 83).
- Melnikoff—Raswedjenkow*: Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat. Vols. 8. and 9.
- Puppe*: Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. 1899.
- E. L. Judah*: „Personal modifications in the technique of the Kaiserling Method of Colour preservations“. Bulletin No. VIII. of the International Association of Medic. Museums. (M. E. Abbouth, Montreal) 1922. p. 62.

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szeged. (Direktor: Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

## Untersuchungen über das histologische Verhalten des Leber-Glykogens unter normalen und pathologischen Verhältnissen, mit besonderer Berücksichtigung der experimentellen „ikterogenen“ Vergiftungen<sup>1,\*)</sup>

Von

Dr. A. v. KÁLLÓ,

Assistent im obigen Institut.

Die hier mitgeteilten Untersuchungen — über deren grössten Teil in der ungarischen Literatur schon früher berichtet wurde\*\*) — befolgen folgenden Zweck: Vor allem wollten wir das histologische Verhalten des Leberglykogens im menschlichen und tierischen Organismus sowohl unter normalen Verhältnissen als auch während des Hungerns untersuchen. Auf diese Weise wollten wir uns über die normalen Verhältnisse unmittelbar unterrichten, um so die eben auf das Leberglykogen ausgeübte Wirkung einzelner ikterogenen Gifte, sowohl an sich als auch nach deren Beeinflussung mit Traubenzucker, richtiger beurteilen zu können.

Die grossen Unterschiede, welche unter den Angaben der verschiedenen sich mit dieser Frage befassenden Autoren zu finden sind, sind — nach *Lubarsch* — nicht letzten Endes auf die Verschiedenheiten der angewandten Technik zurückzuführen. Wir versuchten daher die etwaigen Mängel der bisher üblichen Technik so gut wie möglich auszuschalten, bzw. durch andere auch allgemein verwendbare Verfahren zu ersetzen.

Das Material zu unseren Untersuchungen lieferten uns teils Leichen, teils noch lebende Organismen. Ausgenommen das aus menschlichen Leichen stammende Material, wurden

\*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.

\*\*) S. Vortrag in der ärztl. Sektion d. Ges. d. Universitätsfreunde in Szeged am 30. IV. 1927. (Ref. Orvosi Hetilap, 1927 Nr. 21, S. 597.)

sämtliche zur Untersuchung gelangenden Körperteile entweder sofort nach Eintreten des Todes, oder sofort nach der Exstirpation aus dem lebenden Tiere in die Fixierungsflüssigkeit gelegt. Bei der Untersuchung der Leber aus menschlichen Leichen verstrichen zwischen dem Eintreten des Todes und dem Fixieren 3—96 Stunden; (s. auch weiter unten). Zum Fixieren wurde stets chemisch reiner absoluter Alkohol der Firma Merck in mehr als zehnfacher Volummenge des entsprechenden Gewebestückchens verwendet. Bei diesem Vorgehen kam es niemals zu einer Trübung der Fixierungsflüssigkeit.

Anfangs verwendeten wir auch 96%-igen Alkohol, bemerkten aber, dass es dann zu einer eigenartigen Opaleszenz der Fixierungsflüssigkeit kam, die von Fall zu Fall verschiedene Intensität aufwies. Diese Erscheinung wurde stets als Misslingen der Fixierung betrachtet.

Die Untersuchungen wurden soweit als möglich an gleichen topographischen Teilen der verschiedenen Lebern ausgeführt. Bei Exstirpationen aus den lebenden Organismen gelangten nämlich notwendiger Weise stets Teile der Randpartien der Leber u. zw. meist aus der Umgebung des Lig. falciforme hep. zur Untersuchung. Bei der Anfertigung der Schnitte aus Leichenlebern hielten wir uns ebenfalls stets an das Lig. falciforme hep., insbesondere wurden die mittleren Partien der an der rechten Seite des Ligaments gelegenen Leberteile untersucht. Die Dicke der herausgeschnittenen Leberstückchen betrug nie mehr als 2—3 mm.

Die Wasserempfindlichkeit des Glykogens kann auch nach der Fixierung weiterbestehen und hört eigentlich erst nach der Einbettung in Zelloidin auf, die Fixierung des Glykogens ist also sozusagen erst mit der Zelloidin-Einbettung beendet.

Bei Glykogen-Untersuchungen ist es ratsam entweder „Stabilite“ aus Glas oder aber möglichst gerbsäurefreie Holzklötzchen zu benützen. Die letzteren werden dann auch bloss während des Schneidens verwendet; die „Zelloidin Blöcke“ sind ohne Stabilität in möglichst konzentriertem (96%) Alkohol aufzubewahren. Das in Alkohol aufbewahrte und noch mehr das in Zelloidin eingebettete Material, soll nach den meisten Glykogen-Forschern unbegrenzt haltbar sein.

Nach eigenen, an einem genügend grossen Material und seit genügend langer Zeit erlangten Erfahrungen können wir sagen, dass der Glykogengehalt der Gewebe weder durch die Zelloidin-Einbettung, noch durch die Karminreaktion vor dem Zerfall sicher bewahrt ist. Wir konnten an mehreren Präparaten, in denen im frischen Stadium Glykogen zu finden war, nach Monaten eine Abnahme des Glykogengehalts wahrnehmen. Derlei Veränderungen waren nach einem Jahr mehrweniger an allen unseren Präparaten zu beobachten.

Die grosse Empfindlichkeit des Glykogens lässt sich zwar in gefärbten und gut verschlossenen Präparaten auf ein Minimum reduzieren, tatsächlich kann sie aber auch bei Verwendung chemisch reiner Reagenzien und Kanadabalsam nicht ganz ausgeschaltet werden. Ein Zeichen der nachträglichen Veränderung der in Blöcken und Schnitten aufbewahrten Präparate ist stets der extreme Glykogenreichtum der Randpartien der Schnitte. Obzwar sozusagen alle in Frage kommenden Veränderungen vom praktischen Standpunkte aus oft vernachlässigt werden können, ist es bei exakten Untersuchungen dennoch notwendig, das Glykogenbild am frischen Material so rasch als möglich nach der Verarbeitung zu fixieren. Die im Laufe unserer Versuche in Betracht kommenden histologischen Bilder wurden bei jedem Material innerhalb eines Monats nach der Entnahme abgelesen. Glykogen ist in Schnitten bloss mit Hilfe gewisser elektiven Färbeverfahren nachweisbar. Von den vielen bisher bekannten Methoden — die wir während unserer Versuche fast alle anwendeten — wollen wir zwei Verfahren auch fernerhin empfohlen wissen. Es sind dies erstens die Jodreaktion, unter Einhalten der bekannten Kautelen und zweitens die von *Best* ausgearbeitete Karminfärbemethode, welche sich wegen ihrer Haltbarkeit sehr gut bewährte.

### **I. Untersuchungen unter normalen Umständen und beim Hungern.**

Die hier angeführten Untersuchungen über Leberglykogen zerfallen in drei Gruppen: a) Untersuchungen an lebensfrischen Menschen- und Tierleben bei normaler Nahrungsaufnahme, u. b) beim Hungern, c) Untersuchungen an menschlichen und tierischen Leichenlebern bei verschiedenen pathologischen Zuständen.

a) *Untersuchungen an lebensfrischen Menschen- und Tierlebern unter normalen Ernährungsverhältnissen.*

Das Material zu den hier folgenden Untersuchungen stammt entweder von Menschen, denen bei der aus anderen Ursachen notwendigen Operation in der Narkose ein Teilchen der Leber mittels Keilschnitt entfernt worden war, oder von Tieren, bei denen die Organteile sofort nach erfolgter Tötung exstirpiert und fixiert wurden.

Das Untersuchungsmaterial stammt von 68 tierischen und 5 menschlichen Lebern. Unter den Versuchstieren befanden sich 4 Hunde, 6 Kaninchen, 5 Meerschweinchen, 15 weiße Ratten, 1 graue Ratte, 10 weiße, 2 graue Mäuse, 4 Rinder, 4 Schweine, 4 Schafe, 4 Pferde, 2 Truthühner, 1 Gans, 2 Enten, 3 Hühner, 1 Taube. Die zur Untersuchung der menschlichen Lebern notwendigen Teile wurden bei Operationen nach Unglücksfällen (Ruptur parenchymatöser Organe, intraabdominelle Blutung usw.), also bei sonst gesunden und normal ernährten Individuen exstirpiert.\*)

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über normale Verhältnisse lassen sich kurz im folgenden zusammenfassen:

Unter normalen Verhältnissen zeigt das Glykogen in der Leber wie auch sonst stets intrazelluläre Anordnung. In keinem der oben angeführten Fälle war das Glykogen extrazellulär anzutreffen, weshalb wir auch diese Anordnung als pathologisch oder als technischen Fehler ansehen müssen. Innerhalb der Zellen erscheint das Glykogen je nach dessen Menge in der Form von Körnchen, Tröpfchen oder Schollen, fallsweise auch in wechselnder Konzentration. Glykogen ist fast stets vor allem im Plasma zu finden, doch kann es — zwar selten — auch unter normalen Verhältnissen im Kern vorkommen.

Bezüglich der histotopographischen Verteilung des Glykovorrates der Leber konnten wir feststellen, dass unter normalen Verhältnissen die histotopographische Verteilung des Glykogens in der Leber vor allem und stets eine reguläre ist, d. h. sie bezieht sich auf gleiche Organteile, dass sie ferner je

---

\*) Das operative Material wurde uns in freundlicher Weise von Herrn Unterarzt Dr. Bugyi (Neues St. Johannis-Spital in Budapest) überlassen.

nach den physiologischen Schwankungen diffus ist, oder aber sich auf die mittleren Partien der Läppchen beschränkt, d. h. dass sie zentroazinös ist. Unter normalen Verhältnissen findet sich Glykogen in der Leber niemals irregulär verteilt oder bloss in den Randpartien der Läppchen, d. h. azinoperipherisch. Die beiden letzterwähnten sowie die extrazelluläre Lokalisation sind nach unseren Erfahrungen stets als ein frühes morphologisches Zeichen der pathologischen Veränderung des Glykogen-Stoffwechsels anzusehen.

Bei der Durchsicht unserer 73 Fälle lässt sich ferner feststellen, dass die Leber des Menschen und der Tiere unter normalen Verhältnissen im allgemeinen stets in grossen Mengen Glykogen enthält u. zw. die Leber der pflanzenfressenden Tiere mehr als die der fleischfressenden, der Omnivoren und des Menschen. Bei dreien der 5 untersuchten Lebern menschlichen Ursprungs war das Glykogen zentroazinös angeordnet.

Mehreren der an Tieren ausgeführten Untersuchungen scheinen dafür zu sprechen, dass Aether und Morphin in bei der Narkose üblich verabreichten Mengen keine mikroskopisch wahrnehmbare Veränderung des Leberglykogens verursachen.

#### *b) Untersuchungen an lebensfrischen Tieren- und Menschenlebern während der Hungerns.*

Der Einfluss des Hungerns wurde an 12 tierischen und 3 menschlichen Lebern untersucht. Unter den Tieren befanden sich 7 weisse Ratten, 3 Meerschweinchen und 2 Kaninchen. Wir liessen die Tiere 6 bis 120 Stunden hungern.

In den drei Fällen, bei denen die menschliche Leber untersucht wurde, handelte es sich zweimal um ein inoperables Oesophaguscarcinom, einmal um einen stark vorgeschrittenen Krebs der Mundhöhle, so dass in beiden Fällen mit dem längeren Bestehen einer stärkeren Unterernährung zu rechnen war.

Aus den hier angeführten Untersuchungen liessen sich folgende Schlüsse ziehen: Die infolge des Hungerns bzw. der Unterernährung aufgetretene Leberglykogen-Evakuierung zeigte sich bloss in ihrem örtlichen, histotopographischen Verlauf einheitlich, während ihr zeitlicher Verlauf grosse Unterschiede aufwies. Auf Grund der Leberglykogenbilder aus den ersten Stunden des Hungerns (6 Fälle) und dem Glykogenbild aus der

einen menschlichen Leber konnte festgestellt werden, dass der Glykogenschwund bzw. die Glykogenentleerung sich — histotopographisch — in allen unseren Fällen von den Randteilen der Läppchen gegen deren Mitte hin vollzieht.

Über den zeitlichen Verlauf dieser Glykogenevakuuation konnten wir jedoch an unseren 15 einschlägigen Fällen keinerlei Gesetzmässigkeit finden. Während nämlich in zwei Fällen die Entleerung des Glykogens schon in der 8-ten bzw. 12-ten Stunde des Hungerns auch die intermediäre Zone der Läppchen überschritten hatte, war dieser Grad der Entleerung in zwei anderen Fällen erst in der 36-ten bzw. 40-ten Stunde anzutreffen.

Unsere Fälle, bei denen das Hungern längere Zeit dauerte bzw. Inanition vorlag (Versuchtiere — Ratten —, welche 120, 112 bzw. 80 Stunden hungerten, ferner die drei Krebskranken), lassen darauf schliessen, dass ein Teil des Leberglykogens sozusagen stark resistent ist, denn in keinem der hier angeführten Fälle kam es zur totalen Glykogenevakuuation.

Es ist erwähnenswert, dass wir im Verlaufe der infolge des Hungerns aufgetretenen Glykogenevakuuation mehrfach extrazellulär angeordnetes, ferner von hämatogenen und histiogenen Wanderzellen phagozytirtes Glykogen antreffen konnten.

### *c) Untersuchungen an verschiedenen Menschen- und Tierleichenlebern.*

Unsere Untersuchungen erstreckten sich auch auf ein grösseres Leichenmaterial. Es wurde das Glykogenbild der Leber von 5 weissen Ratten-, 4 Meerschweinchen-, 6 weissen Mäuse und von 36 menschlichen Leichen untersucht. Das Material gelangte zu den verschiedensten Zeiten (3—96 Stunden) nach dem Tode zur Untersuchung. Die Ergebnisse seien hier kurz erwähnt:

Für die postmortale hydrolytische Umgestaltung des Glykogens liess sich weder bezüglich des zeitlichen noch des topographischen Ablaufs eine Regelmässigkeit feststellen. Einerseits fanden wir schon 3—5 Stunden post mortem (insbesondere in pathologischen Fällen) vollständigen Glykogenschwund (10 Fälle, 8 Menschen, 1 weisse Ratte, 1 weisse Maus),



andererseits war in 5 Fällen (3 Menschen, 2 Tiere) auch 70—96 Stunden nach dem Tode in der Leber noch reichlich Glykogen zu finden. Der vollständige Glykogenmangel war demnach auch am Leichenmaterial nur bei gleichzeitig vorhandenen pathologischen Zuständen mit mehrweniger ausgeprägter Degeneration der Leber zu erwarten.

## **II. Untersuchungen über das Leberglykogen bei verschiedenen — insbesondere ikterogenen — Vergiftungen.**

Schon bei früheren Forschungen auf dem Gebiete der Pathologie der Gelbsucht fiel es manchmal auf, dass die Leber der Tiere, die einer mit Gelbsucht einhergehenden Vergiftung erlegen waren, fast kein oder gar kein Glykogen enthielt. In Anlehnung an diese vereinzelt älteren Angaben richtete sich unsere Aufmerksamkeit bei Versuchen, die wir innerhalb vier Jahren an 51 Hunden auch in anderer Richtung ausführten, auch auf die Erforschung dieser Frage. Die Hunde wurden stets unter gleichen äusseren Umständen, zum grösseren Teile mit Toluylendiamin, zum kleineren Teile mit Phenylhydrazin bzw. mit Phosphor vergiftet. Die histologischen bzw. Glykogen-Untersuchungen wurden auch bei diesen Tieren stets entweder an lebenfrischen oder an durch die Laparotomie gewonnenen Organenteilen vorgenommen, die ebenfalls in chemisch reinem Alkohol Merck fixiert wurden. Unsere Präparate stammen von verschiedenen Stadien der Giftwirkung, so dass es möglich war, auch den zeitlichen Verlauf der histotopographischen Veränderungen des Gewebs-Glykogens zu beobachten. Aus dem grössten Teile unserer Fälle geht hervor, dass es auf die Einwirkung der Gifte zu einer vollständigen oder fast vollständigen Glykogenevakuuation kommt. (15 Fälle). Uns interessierte bei diesen — sowie auch bei den anderen — Versuchen vor allem der räumliche und zeitliche Ablauf dieser Glykogenevakuuation. Der räumliche Ablauf lässt sich an unseren Präparaten von den ersten Erscheinungen bis zur vollständigen Evakuuation deutlich verfolgen; weniger aber der zeitliche Ablauf. Wie auch aus den weiteren Ausführungen zu sehen sein wird, folgen die feineren Einzelheiten der Veränderungen des Gewebsglykogens so rasch nacheinander, dass wir diese auch an unserem nicht geringen

Material bloss in einem kleinen Teile der Fälle systematisch verfolgen konnten. Neben der meist rasch vor sich gehenden Glykogen-Evakuuation spielt auch die individuell stark verschiedene Widerstandskraft der einzelnen Tiere gegen die Gifte eine grosse Rolle. Unsere weiter unten angeführten Versuchsergebnisse beziehen sich auf den Zeitabschnitt zwischen den beiden Endpunkten der morphologisch erfassbaren Glykogenevakuuation, nämlich auf die histotopographischen Bilder, welche in den Zeitraum zwischen der ersten Mobilisierung und der vollständigen Evakuuation des Glykogens fallen.

Die Gewebsveränderung, welche auf die Giftwirkung zuerst zu beobachten ist und sozusagen anzeigt, dass sich der Glykogenvorrat in Bewegung setzt, zeigt sich darin, dass die bisher normale reguläre Anordnung des Glykogenehaltes der Leber zu zerfallen beginnt, statt der regelmässigen, gleichmässigen bekommt man eine unregelmässig fleckige Verteilung zu sehen. Diese auf die Einwirkung des Giftes sozusagen regellos einsetzende Anfangsbewegung des Glykogenvorrates kann so früh auftreten, dass wir sie an unserem ziemlich grossen Material bloss dreimal, 4—5 Stunden nach erfolgter Toluylendiamin-Vergiftung, in der Leber beobachten konnten. Allenfalls kann diese Veränderung allen anderen später regelmässig vor sich gehenden Veränderungen zuvorkommen und kann tiefergreifende Gewebsveränderungen ankünden. Dieses Inbewegensetzen des Glykogenvorrates geht rasch in die Glykogenevakuuation über, die von den mittleren Partien der Läppchen nach deren Peripherie hin abläuft. Die zentrale Anfangsevakuuation tritt bei den verschiedenen Giften zu einem verschiedenen Zeitpunkt ein, stets aber früher als alle anderen Veränderungen und stets geht der Ablauf vom Zentrum zur Peripherie rasch vor sich. Diese anfänglichen Veränderungen bewirken im Endergebnis sehr bald eine Umgestaltung des Glykogenvorrates der Leber, die sich in dessen azinoperipherischer Verschiebung — je nach dem Grade der Entwicklung in den verschiedensten Formen — kundgibt. Diese Mobilisation des Leberglykogens von der irregulär beginnenden zentralen Evakuuation bis zu den extremen azinoperipherischen Bildern geht so rasch vor sich, dass ihre stufenweise Beobachtung auch bei einem grossen Material sozusagen unmöglich ist. Das Endstadium dieser Gewebsverän-

derungen ist die vollständige Evakuation des Glykogenvorrates der Leber. Diese trat bei unseren Fällen zu verschiedenen Zeiten ein: In einem Fall von Toluyldiamin-Vergiftung schon nach 12 Stunden, in einem Fall von Phenylhydrazin-Vergiftung nach 20 Stunden, in einem Falle nach Phosphorvergiftung am 5. Tage. Bei den übrigen Fällen kam es durchwegs später zur vollständigen Evakuation u. zw. von 150 Stunden bis zu 10 Tagen. Die vom Zentrum zur Peripherie verlaufende Glykogenabwanderung stellt wie gesagt eine Veränderung vor, die alle anderen tiefgreifenden-Gewebsveränderungen zuvorkommt und die bekannten pathologischen Veränderungen der ikterogenen Gifte vorankündigt. Erst nachdem der azinozentrale Zerfall des Leberglykogens weit vorgeschritten ist, treten die bisher bekannten spezifischen Veränderungen infolge der Giftwirkung auf. Es sind dies in zeitlicher Reihenfolge: Die Erythrozytenphagozytose, hochgradige Hämosiderose, diffuse und miliare Cholangiektasien, Thrombosen der Gallenwege, Hyperchromasie der Kernmembrane, parenchymatöse Degeneration, fettige Entartung mit Vakuolenbildung, hochgradige Anhäufung von Gallenfarbstoff anfangs in den Leberzellen später in den Kupfferschen Zellen, zentrale Läppchennekrosen. Aus unseren einschlägigen Fällen geht hervor, dass die Glykogenevakuuation mit den ebenfalls vom Zentrum aus nach der Peripherie fortschreitenden regressiven Gewebsveränderungen zu mindest parallel verläuft, oder aber schon vor Eintreten dieser vollentwickelt ist. Nach Auftreten der Gelbsucht und der diese begleitenden degenerativen Gewebsveränderungen konnten wir in keinem unserer Fälle noch Glykogen histologisch nachweisen.

Bei der vom Zentrum zur Peripherie schreitenden Glykogenevakuuation konnten wir auch extrazellulär angeordnetes Glykogen antreffen, was wir — wie weiter oben ausgeführt wurde — an sich schon als abnorme Erscheinung ansprechen müssen.

### **III. Die Wirkung des Traubenzuckers auf die durch ikterogene Gifte hervorgerufenen Leberglykogen-Veränderungen.**

In 5 Fällen wurde den Versuchstieren gleichzeitig mit der Vergiftung bzw. während des Verlaufes der Giftwirkung Traubenzucker verabreicht. Die histologischen Präparate dieser Ver-

suchsreihe sprechen dafür, dass der Traubenzucker das Auftreten der oben beschriebenen Gewebsveränderungen verzögern oder auch teilweise verhindern kann.

Die Traubenzucker-Behandlung ändert nichts an dem Ablauf der Giftwirkung und am Typus des Ablaufes der histomorphologischen Glykogenevakuation, sie verursacht bloss eine zeitliche Verzögerung. Bei einem mit Phenylhydrazin vergifteten und gleichzeitig mit Traubenzucker behandelten Versuchstiere fanden wir erst in der 192. Stunde den Grad der Glykogenevakuation vom azinoperipherischen Typus wie wir ihn ohne Traubenzucker schon 8 Stunden nach der Vergiftung finden konnten. Wir versuchten die aktive glykogenbildende Wirkung des Traubenzuckers auch bei normalen Versuchstieren nachzuweisen. Da aber die Leber der meisten Versuchstiere auch unter normalen Verhältnissen regulär-diffus angeordnetes Glykogen enthält, konnten wir bloss nach den Konzentrationsverhältnissen des Glykogens keinerlei weitgehende Schlüsse ziehen.

\* \* \*

Nach obigen Ausführungen scheint es, dass sich die vom Zentrum nach der Peripherie schreitende frühe und progressive Evakuierung des Glykogenvorrates der Leber eine der am frühesten nachweisbaren histomorphologischen Veränderungen, darstellt welche auf die Einwirkung ikterogener Gifte entstehen. Die von anderen Forschern bei gewissen Vergiftungen beobachtete Hyperglykämie dürfte mit dieser Glykogen-Mobilisation zusammenhängen. In einigen Fällen suchten wir durch Bestimmungen des Blutzuckerspiegels in dem Blutumlauf der Leber auf diese Frage einiges Licht zu werfen. In zwei Fällen zeigte bei histologisch nachgewiesenem Beginn der Glykogenevakuation das Blut der Vena hepatica bedeutend höhere Werte als das der Pfortader.

### **Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.**

Der Glykogengehalt der Gewebe (im besonderen der Leber) ist durch Einbettung in Zelloidin und auch sogar nach der in den Schnitten ausgeführten Karminreaktion nach *Best* vor weiteren Veränderungen nicht vollkommen geschützt. Zeichen

solcher Veränderungen sind: in den Schnitten extremer Glykogengehalt in den Randpartien der Schnitte.

Bei den Glykogen-Untersuchungen ist es ratsam „Stabilität“-Klötzchen aus Glas, oder in Ermangelung dieser sorgfältigst von Gerbsäure befreite Holzklötchen (letztere für die Zeit des Schneidens) zu verwenden.

Die Leber enthält Glykogen unter normalen Verhältnissen sowohl bei Tieren als auch beim Menschen in nahezu diffuser Anordnung. Die Leber der Pflanzenfresser ist *ceteris paribus* stets etwas reichhaltiger an Glykogen. Die Verteilung des Glykogengehaltes in der Leber zeigt unter normalen Verhältnissen azinozentralen Typus.

Die irreguläre oder azinoperipherische Anordnung ebenso wie extrazelluläres oder phagozytiertes Glykogen sind stets der Ausdruck eines pathologischen Zustandes.

Die Glykogenevakuierung während des Hungerns verläuft stets von der Peripherie zum Zentrum der Läppchen. Der zeitliche Ablauf der Hunger-Glykogenevakuierung ist unregelmässig.

Die postmortale hydrolytische Umgestaltung des Glykogenvorrates der Leber verläuft sowohl räumlich als auch zeitlich unregelmässig.

Unter normalen Verhältnissen erwies sich ein Teil des Glykogengehaltes der Leber in unseren Präparaten, welche sowohl von Leichen als auch von Lebenden stammten als ziemlich beständig.

Bei ikterogenen Vergiftungen (Toluylendiamin, Phenylhydrazin, Phosphor) beginnt sehr bald, früher als jede andere Gewebsveränderung, die progressive Evakuierung des Glykogenvorrates der Leber u. zw. hier vom Zentrum der Läppchen nach der Peripherie. Dieser Vorgang führt früher oder später zur vollständigen Evakuierung des Glykogenvorrates der Leber. In unseren Fällen war zum Zeitpunkt, da auch andere Gewebsveränderungen zu finden waren die Evakuierung stets schon vollendet. Auch bei dieser Evakuierung war keine Regelmässigkeit im zeitlichen Ablauf nachzuweisen.

Traubenzucker, gleichzeitig mit den Giften verabreicht, brachte eine zeitliche Verzögerung der vollständigen Evakuierung des Leberglykogens. Man kann die Möglichkeit einer

praktisch genommen vollständigen Verhinderung der Evakuierung durch Schonung oder Ersatz annehmen. Eine endgültige Klärung in dieser Beziehung liess sich durch unsere histologischen Untersuchungen bisher noch nicht erzielen.

Der ungeschädigte Glykogengehalt der Leber ist auch ein Ausdruck des ungestörten Verlaufes des Stoffwechsels. Die Leber reagiert auf äussere Einwirkungen mit einer Verschiebung ihres Glykogengehaltes, die Ursachen dieser Reaktion sind sehr mannigfaltig und äusserst empfindlich jedoch nicht spezifisch. Im allgemeinen darf man annehmen, dass alle den Stoffwechsel des Organismus schädigenden (toxischen) Einflüsse gleichzeitig zu Störungen im Glykogengleichgewicht der Leber führen können.

Dem Herrn Unterarzt Dr. St. Bugyi spreche ich auch an dieser Stelle für die lebenswürdige Überlassung des operativen Materialis meinen innigsten Dank aus.

#### Literatur:

*Arndt, H. J.:* Vergl. hist. Beitr. zur Kenntnis des Leberglykogens. Virch. Arch. Bd. 253.

*Best:* Über Karminfärbung des Glykogens und der Kerne. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie. Bd. 23. 1906.

*Derselbe:* Die Bedeutung path. Glykogengehaltes. Zentrbl. f. allg. Path. Bd. 18.

*Claude Benard:* De la matière glykogène. Journ de la Phys. II. 1859.

*Cramer:* Beiträge zur Kenntniss des Glykogens. Zeitschr. f. Biol. Bd. 24. S. 36.

*Fischer:* Über das Verhalten des Glykogens. Zieglers Beitr. 1904.

*Fränkel:* Studien über Glykogen. Pflügers Arch. Bd. 52. 1893.

*v. Gierke:* Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Zieglers Beitr. Bd. 37. 1905.

*Derselbe:* Physiologische und path. Glykogenablagerung. Lubarsch Ostertag's Ergebnisse Jg. XI. 1907.

*Gross und Neuhaus:* Über den Einfluss von Hunger und Speicherung auf den Stoffwechsel des Lebergewebes. Zieglers Beitr. Bd. 77. S. 304.

*Grube:* Über die Verteilung des Glykogens in der Leber. Pflüger's Arch. Bd. 107. 1905.

*Katsurada:* Über das Vorkommen des Glykogens unter path. Verhältnissen Zieglers Beitr. 1902.

*Konikoff:* Über den Einfluss gewisser Agentien auf die Menge des Glykogens in der Leber. Jahresber. der Tierchemie. 1876.

*Lubarsch:* Glykogen degeneration. Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse. I. 1895.

*Manwaring*: Leberzellen bei exp. Phosphorvergiftung. Zieglers Beitr. Bd. 47. S. 339.

*Pflüger*: Glykogen. Pflügers Arch. Bd. 96. 1903.

*Rosenberg*: Histol. Untersuch. über d. Leberglykogen. Zieglers Beitr. Bd. 49. S. 284.

*Rosin*: Zieglers Beitr. Bd. 153.

*Saake*: Studien über Glykogen, Zeitschrift f. Biol. Bd. 29.

*Saikowsky*: Virch. Arch. Bd. 34. Seite 79. 1865. (Beschreibung des Verschwindens des Leberglykogens bei mit Phosphor vergifteten Kaninchen.)

*Wolff*: Ein Versuch zur Lösung des Glykogenproblems. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51. 1904.

---

## Durch Typhusbazillen verursachte Eiterungen. \*)

Von

Dr. JULIUS PUTNOKY.

Der Typhusbazillus kann im menschlichen Organismus gelegentlich Eiterungen verursachen. In der Literatur gibt es für diese in allgemein praktischer Beziehung seltene Komplikation Beispiele zur Zeit der Rekonvaleszenz und auch noch später, Tage<sup>18, 8</sup>, Monate<sup>15</sup> oder Jahre<sup>16, 29</sup>, selbst 21 Jahre<sup>13</sup> nach dem Überstehen der Krankheit. Der Eiterherd kann sich sozusagen in jedem parenchymatösen Organ<sup>13, 9, 1, 2</sup>, doch geradeso im Knochensystem<sup>7, 8, 29, 4</sup>, in der Muskulatur<sup>27</sup>, im subkutanen Bindegewebe<sup>16, 17, 32</sup> usw. befinden. Somit kann auch unser Fall nicht als ungewöhnlich betrachtet werden, bei dem die am 24. III. 1926 ausgeführte Sektion in der linken Niere einen haselnussgrossen Abszess ergab. Die 27 jährige Kranke wurde 3 Wochen vor ihrem Tode fieberfrei. Ihre typhöse Erkrankung dauerte 44 Tage lang. Die typischen klinischen Symptome wurden auch durch die bakteriologische und serologische Blutuntersuchung bekräftigt. Bei der 6 Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion waren die Stellen der geheilten typhösen Geschwüre im unteren Ileumabschnitt, im Coecum und im Colon ascendens durch pigmentierte Flecken angedeutet. Im unteren Ileumabschnitt waren noch zwei linsengrosse, gereinigte typhöse Geschwüre gelagert. Mesenterialdrüsen geschwollen. Milzgewicht 85 g. In der Herzmuskulatur schwere, trübe Schwellung, in der Leber fettige Degeneration. In den unteren Lungenlappen beginnende katarrhalische Entzündung. An der Valvula bicuspidalis verruköse Endokarditis. Die linke Niere zeigte folgende Veränderung. Nach Abziehung der Kapsel war an der dem Hilus gegenüber liegenden grössten Nierenkonvexität eine 2 : 2 cm. grosse, viereckige Einziehung zu sehen. Bei der

---

\*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.



Inzision zeigte sich unter der Einziehung eine Abszesshöhle, aus der sich gelblicher Eiter entleerte. Die Schnittfläche der Niere war im ganzen dunkelrot, mit verwaschener Zeichnung. In der Rindensubstanz befand sich unter der von aussen ersichtlichen Einziehung eine haselnussgrosse Abszesshöhle. Aus dem Eiter des Abszesses sind an gewöhnlichen Agarplatten Gram-negative Bazillen in Reinkultur gewachsen, die sich auf Grund der Untersuchung ihrer biologischen und serologischen Eigenschaften als Typhusbazillen erwiesen (bakt. Prot. Nr. 39/1926).

In den aus der unmittelbaren Nachbarschaft des Abszesses exzindierten und histologisch verarbeiteten Nierenteilen waren in den Gefässen weder die histologischen Anzeichen der von *Oppenheim*<sup>23</sup> beschriebenen, bis zum vollständigen Verschluss führenden typhösen Endophlebitis, noch die der von *Ceelen*<sup>5</sup> vor kurzem hervorgehobenen Intimaveränderungen nachweisbar. In Ermangelung derselben vermeinen wir mit Wahrscheinlichkeit annehmen zu können, dass der Nierenabszess durch die Vereiterung eines nach Embolie zustande gekommenen Infarktes verursacht worden war, wozu die bei der Sektion beobachtete Endocarditis verrucosa den Anlass geben konnte. Die Infarktbildung hat wohl für die auf dem Wege der Zirkulation in die Niere gelangten Typhusbazillen einen Locus minoris resistentiae geschaffen, wodurch diese ihre pyogene Wirkung leicht ausüben konnten.

Der Typhusbazillus kann somit unter gewissen Umständen eine eitererregende Wirkung ausüben. Es lohnt sich, die Frage kurz zu streifen, weshalb dieser Bazillus verhältnismässig so selten eitrige Prozesse hervorruft. Nach *Johan*<sup>13</sup> besteht die unmittelbare Ursache einer in irgendeinem Gewebe entstandenen lokalen Eiterung in der positiven chemotaktischen Wirkung der dort befindlichen Bakterien oder ihrer Derivate, eventuell anderer Substanzen. Nach der Ansicht von H. G. Wells<sup>33</sup> ist zum Zustandekommen der Eiterung das Zusammenfallen von drei Vorgängen erforderlich; diese sind: die Nekrose der Zellen, die lokale Vermehrung der polynukleären Leukozyten und die durch Enzyme hervorgerufene Lyse der abgestorbenen Zellen, des Fibrinexsudates und der Gewebs-elemente. Die an der Eiterungsstelle befindlichen Bakterien und

auch sonstige, dem Organismus fremde Substanzen werden von den sich dort ansammelnden gelapptkernigen weissen Blutkörperchen phagozytiert. Die polynukleären Leukozyten des Eiters rühren von dem zirkulierenden Blute her (s. auch die Möllendorfs Behauptungen entkräftigenden neuesten Untersuchungen von Fischer-Wasels<sup>34</sup>), wohin sie aus dem Knochenmark gelangen. Zählt man bei Eiterungen die Leukozyten des kreisenden Blutes, so ersieht man, dass sich diese mehr oder weniger immer vermehren, wobei der Überschuss in erster Reihe durch die neutrophilen polynukleären Leukozyten gebildet wird. Die Vermehrung der letzteren im kreisenden Blute dient als ein Zeichen der gesteigerten Knochenmarksfunktion. Die Ursache dieser gesteigerten Funktion liegt entweder darin, dass der Organismus die während der Bekämpfung der Bakterien zugrunde gegangenen Eiterzellen zu ersetzen sucht, wobei die Regeneration übertrieben wird, oder darin, dass die die Eiterung hervorrufenden Faktoren eine unmittelbare Reizwirkung auf das Knochenmark ausüben (Johan). Forscht man nun danach, weshalb der Typhusbazillus verhältnismässig selten Eiterungen verursacht, so kommen diesbezüglich zwei Möglichkeiten in Betracht: entweder vermag dieser Bazillus keine positive chemotaktische Wirkung auszuüben, oder die Knochenmarksfunktion wird durch die Toxine des Bazillus nicht nur nicht gesteigert, sondern eventuell auch gelähmt. Die erste Möglichkeit ist zu verwerfen, denn die Untersuchungen von Gabritschewsky, Buchner und Petterson haben den Nachweis darüber erbacht, dass der Typhusbazillus eine genügend starke positive chemotaktische Wirkung ausüben kann. Betrachtet man dagegen die Funktion des Knochenmarks, so sieht man, dass am 2. oder 3. Tag des Unterleibstyphus mässige Leukozytose eintritt (*Reichmann*), doch vermindert sich die Zahl der weissen Blutzellen bereits vom nächsten Tage an in bedeutendem Masse; die sich solcherart entwickelte Leukopenie erreicht erst in der 5. Woche, nach dem Aufhören des Fiebers, die normale Zahl. Stellt man die Verhältniszahl zwischen den myeloiden und lymphoiden Elementen zur Zeit der Leukopenie fest, so kann man relative Lymphozytose beobachten; d. h. nur die Zahl der durch das Knochenmark produzierten Zellformen nimmt ab, die der aus dem Lymphsystem stammenden

Zellen jedoch nicht. *E. Bauer*, der Typhuskranken subkutan Terpentinjizierter, konnte weder Eiterung noch die Vermehrung der weissen Blutkörperchen im Blute beobachten. Als jedoch die Kranken fieberfrei geworden waren, entstand an der Injektionsstelle ein Abszess. *Limbeck, Halla, Rieder, Türk, Bauer* und andere beobachteten, dass im Blut in dem Falle, wenn sich an den Typhus eine entzündliche Erkrankung anschliesst, keine Leukozytose entsteht. Nach *Kast* und *Güttig* tritt dann, wenn sich zu einem schweren Typhusfall Lungenentzündung zugesellt, keine Leukozytose auf. Bei Typhus-Schutzimpfungen entsteht sogleich nach der Injektion eine mässige Leukozytose, die 24 Stunden lang dauert; nachher nimmt die Leukozytenzahl ab, so dass am 5.—6. Tage nur noch 4—5000 weisse Blutzellen vorhanden sind (*Johan*). Das qualitative Blutbild zeigt in solchen Fällen relative Lymphozytose. Das Blutbild weist erst nach 1—1½ Monaten wieder normale Verhältnisse auf. *Johan* beobachtete, nachdem er Typhuskranken *Besredka's* sensibilisierte Typhusvakzine [d. h. sensibilisierte, aber lebende Bakterien] subkutan injiziert hatte, dass an der Impfstelle öfters kleine Knötchen zurückblieben. Mehrere dieser Knötchen vereiterten unerwarteterweise, als die Kranken fieberfrei geworden waren. Auf Grund dessen können wir mit Recht annehmen, dass der Typhusbazillus unter normalen Umständen aus dem Grunde keine Eiterung auslöst, weil er die leukozytenbildende Tätigkeit des Knochenmarks lähmt; weiterhin besitzen selbst die verhältnismässig geringzähligen gelapptkernigen Leukozyten, die im Verlaufe der Typhus-Erkrankung aus dem Knochenmark ins Blut gelangen, vielleicht krankhafte Eigenschaften, namentlich ist möglicherweise ihr Vermögen zum Ausüben der Phagozytose abgeschwächt und sie reagieren auch auf chemotaktische Reize träger. Nach dem Abklingen der als Unterleibstyphus bezeichneten Krankheit, wobei indes im Körper noch Typhusbazillen zurückblieben, wird die Virulenz derselben durch die im Organismus entstehenden Schutzstoffe stark vermindert, so dass ihre Toxine das Knochenmark nicht mehr lähmen können. Somit erlangt das Knochenmark seine normale Funktion wieder und produziert gesunde, lebenskräftige Leukozyten. In solchen Fällen könnte man also theoretisch annehmen, dass die zurückgebliebenen Bazillen die

Abszessbildung bes. an ihrem Aufenthaltsort ungehindert in Gang zu setzen befähigt werden. Es scheint jedoch notwendig zu sein, dass im Zustandekommen des eitrigen Prozesses auch der Entkräftung und der verminderten Widerstandsfähigkeit des Organismus sowie irgendeinem präformierten *Locus minoris resistentiae* eine grosse Rolle zufällt; letzterer war z. B. im unseren vorliegenden Fall wahrscheinlich durch einen kleinen Infarkt vertreten.

Im Anschluss an diesen Fall versuchten wir die typhöse Eiterung auch bei Tieren zu erzeugen. Unsere gewöhnlichen Versuchstiere erweisen sich dem Typhusbazillus gegenüber als sehr widerstandsfähig; so erkrankten sie z. B. bei einer peroralen Infektion im allgemeinen nicht. Bei subkutaner oder intravenöser Impfung mit einer grösseren Bakterienmenge gehen sie an reiner Septikämie zugrunde und in den Gedärmen ist höchstens eine serös-katarrhalische Entzündung zu beobachten. Orloff<sup>24</sup> konnte indem er Hunden und Kaninchen in die Gelenke, weiterhin subperiostal, intramuskulär oder ins subkutane Bindegewebe Typhusbazillen injizierte, rundzellige Infiltration und in seltenen Fällen Eiterung beobachten. *Mya* und *Belfanti*,<sup>22</sup> die die Bouillonkultur von Typhusbazillen Meerschweinchen und Kaninchen subkutan einspritzten, sahen niemals Eiterungen. Injizierten sie dagegen Typhusbazillen intravenös, worauf sie das Perikard und die Herzmuskulatur der Tiere mit einer feinen Lanzette verletzten, so beobachteten sie in jedem Falle schwere Perikarditis, in einzelnen Fällen mit eitrig-blutigem Exsudat. *Muscatello*<sup>21</sup> verabreichte Hunden und Kaninchen je 1 ccm der Bouillonkultur der Typhusbazillen ins subkutane Bindegewebe, wobei er Abszessbildung beobachtete. *Colzi*,<sup>7</sup> der Kaninchen intravenös Typhusbazillen einimpfte, sah Eiterung nur dann, wenn er vor jeder Impfung einen Knochen zerbrach. In solchen Fällen entstand an der Stelle des Knochenbruchs ein Abszess. Im Anschluss an all diese Untersuchungen führten die Verfasser keine histologischen Untersuchungen aus.

Wir verwendeten zu unseren Versuchen hauptsächlich aus materiellen Gründen — weisse Ratten, obzwar es uns bekannt war, dass diese Tiere experimentellen Einwirkungen gegenüber, so auch den bakteriellen Infektionen, in bedeutendem

Masse widerstandsfähig sind. Zur Bekämpfung dieser Resistenz wandten wir eine Milchsäurebehandlung an. *Much, Vaillard, Vincent, Himmel* und *Freund* fanden nämlich, dass der tierische Organismus durch Milchsäure gegenüber bakteriellen Infektionen (*Bac. tetani*, *Ducrey-Bazillus*, *Bac. subtilis*, *Bac. proteus*, *Bac. X. 19*, *Bac. mycoides* und *Bac. sarcina*) auf eine eigentümliche Art umgestimmt wird. Demzufolge verhält sich das mit Milchsäure behandelte Tier künstlichen Infektion gegenüber ganz anders als das nicht mit Milchsäure behandelte. Auf Grund dieser Erfahrung verabreichten wir bei unserer ersten Versuchsreihe zwei weissen Ratten (Nr. 1 und 2) je 1 ccm. 1%-ige Milchsäure intraperitoneal; sodann spülten wir die 24 stündige Schrägagarkultur des in obigem Fall aus dem Nierenabszess gezüchteten Typhusbazillus mit 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung ab und injizierten von dieser Emulsion je 1 ccm unter die Bauchhaut der Tiere. Ein drittes Tier (Nr. 3) wurde kontrollhalber ohne Milchsäurebehandlung, bloss mit obiger Typhusbazillenmenge, gleichfalls unter die Bauchhaut geimpft. Bei dem einen mit Milchsäure behandelten Tiere (Nr. 1) entstand eine die äusseren Schichten der Bauchhaut zerstörende Eiterung. Es gelang uns, die Typhusbazillen aus dem Eiter fast in Reinkultur zu züchten. Bei den zwei anderen Tieren entstand keine Eiterung.

Im weiteren Verlauf unserer Voruntersuchungen wollten wir uns auch darüber orientieren, ob auch mittels Typhusbazillen sonstiger Herkunft, die also von keinem Abszess herrühren, auf experimentellem Wege gleichfalls Eiterung erzeugt werden kann. Zu diesem Zwecke verimpften wir zwei weissen Ratten (Nr. 4 und 5) je 1 ccm 1%-ige Milchsäure intraperitoneal, worauf ein Drittel einer 24 stündigen Schrägagar-Kultur eines aus dem Blut eines Typhuskranken gezüchteten, mit I. Sz. bezeichneten Typhusbazillenstammes beiden Tieren unter die Bauchhaut eingespritzt wurde. Einem dritten Tier (Nr. 6) injizierten wir kontrollhalber bloss Typhusbazillen. Nach den Daten unseres Versuchsprotokolls trat 7 Tage nach der Impfung bei dem mit Milchsäure behandelten Tier Nr. 4 eine die Bauchhaut zerstörende Eiterung auf. Aus dem Eiter konnte der Typhusbazillus ohne jedwede Schwierigkeit gezüchtet werden. Dieser Versuch erbrachte uns den Nachweis darüber, dass die

eiterbildende Eigenschaft nicht speziell einem gewissen Typhusbakterienstamm eigen ist.

Im Laufe unserer dritten Versuchsreihe verwendeten wir zu unseren Versuchen von neuem drei weisse Ratten (Nr. 7, 8 und 9). Von diesen behandelten wir zwei Tiere (Nr. 7 und 8) vier Tage lang täglich mit je 1 ccm 1%-iger Milchsäure intraperitoneal. Dem dritten Tier (Nr. 9) wurde keine Milchsäure verabreicht. Da es sich an Hand unserer zwei ersten Versuchsreihen annehmen liess, dass die Bauchwändeiterung durch die bei der intraperitonealen Impfung eventuell auch unter die Haut gelangte geringe Milchsäuremenge begünstigt werden konnte, injizierten wir die Typhusbazillen bei unserer dritten Versuchsreihe unter die Haut des rechten hinteren Oberschenkels. Die Bazillen wurden aus der Gallenblase eines an Typhus verstorbenen Individuums gezüchtet (bakt. Prot.-Nr. 129/1927.). Die zur Injektion verwendete Menge betrug ein Drittel einer 24 stündigen Schrägagar-Kultur. Dieselbe Bakterienmenge wurde auch dem Kontrolltier Nr. 9 unter die Haut des rechten hinteren Oberschenkels eingespritzt. Eine die Haut durchbrechende Eiterung kam nicht zustande, sondern die Haut trocknete bei beiden mit Milchsäure behandelten Tieren (Nr. 7 und 8) an der Impfstelle des Oberschenkels, in einem hellergrossen Gebiet ein, und fiel einer Nekrose anheim. 15 Tage nach der Impfung mit Typhusbazillen nahmen wir an dem rechten hinteren Oberschenkel des Tieres Nr. 7, an der Impfstelle, eine Inzision vor. Unter der pergamentartig eingetrockneten Hautoberfläche war eine hellergrosse Eiteransammlung zu sehen. Der Eiter war *zähe, stark klebrig*. Die aus dem Eiter gezüchteten Bakterien erwiesen sich als sich nach *Gram* nicht färbende, stark bewegliche Stäbchen; sie liessen die dextrosehaltige Bouillon nicht vergären, färbten die Nährböden nach *Conradi-Drigalsky* und Endo nicht rot, und wurden durch ein die Typhusbazillen sicher agglutinierendes Serum — selbst bei einer Verdünnung von 1 : 12.800 — agglutiniert. Anlässlich der am Tier Nr. 8 ausgeführten Inzision war kein Eiter zu finden. Beim Tier Nr. 9. zeigte sich an der Impfstelle keinerlei Veränderung. Es wurde aus dem Herzblut aller drei Tiere auf Nährböden geimpft, doch erfolglos. Letztgenannter Versuch bekräftigte das Ergebnis der vorausgegangenen Versuchsreihe, denn es gelang uns, auch mit

Hilfe eines dritten Bakterienstammes- von den vorherigen weitstehenden Ursprungs, Eiterung zu erzeugen. Dieser Versuch diente auch als Beweis dafür, dass die Milchsäure im Laufe der früheren Experimente im Zustandekommen der Eiterung keine lokale Rolle gespielt hatte. Injiziert man nämlich die Milchsäure in die Peritonealhöhle, die Bakterien dagegen unter die Haut des hinteren Oberschenkels, so tritt die Eiterung nur an der letzteren Impfstelle auf.

Zu unserer folgenden Versuchsreihe verwendeten wir gleichfalls drei weisse Ratten (Nr. 10, 11 und 12). Unter diesen verabreichten wir zwei Tieren (Nr. 10 und 11) vier Tage lang je 1 ccm 1%-ige Milchsäure intraperitoneal. Nach dem Verlauf dieser vier Tage injizierten wir allen drei Tieren unter die Haut des rechten hinteren Oberschenkels ein Viertel der 24 stündigen Schrägagarkultur des beim Versuchstier Nr. 7 aus dem Eiterherd des Oberschenkels gezüchteten Bakterienstammes. Sieben Tage nach der Impfung entwickelte sich an der Impfstelle des Tieres Nr. 11 eine die Haut durchbrechende Eiterung. Die Haut des Tieres Nr. 10 trocknete an derselben Stelle pergamentartig ein. Unter diesem Schorf war beim Einschneiden keine Eiterbildung zu konstatieren, doch war es an den von dieser Stelle angefertigten Schnittpräparaten ersichtlich, dass sämtliche Hautschichten samt dem geringfügigen subkutanen Fettgewebe — zum Zeichen der Nekrobiose — nur hie und da Kernfärbung zeigten. In der unter dem Fettgewebe befindlichen Muskelschicht bestand eine ausgebreitete zellige Infiltration, die aus den später zu beschreibenden Formelementen zusammengesetzt war. Die Impfstelle des Tieres Nr. 12 zeigte keine krankhaften Veränderungen. Die aus dem Gebiete der die Haut durchbrechenden Eiterung gezüchteten Typhusbazillen wurden durch ein agglutinierendes Serum (Dr. Pápaysches Institut für Serumproduktion in Budapest) selbst bei einer Verdünnung von 1 : 12.800 vollständig agglutiniert.

Zu unserer folgenden Versuchsreihe verwendeten wir 4 Tiere (Nr. 13, 14, 15 und 16). Darunter behandelten wir 3 Tiere (Nr. 13, 14 und 15) mit Milchsäure; sodann injizierten wir einem jeden unter die Haut des hinteren Oberschenkels aus dem Eiterherd des Tieres Nr. 11 gezüchtete Typhusbazillen in derselben Menge wie in den früheren Versuchen. Diese Bazillen

machten somit bereits die zweite Passage durch. Alle vier Tiere gingen am 17.—24. Tage nach der Impfung von selbst zugrunde. An der Impfstelle des Tieres Nr. 13 hat sich in der Muskulatur eine ziemlich grosse Eiteransammlung gebildet. Aus dem Eiter wuchsen die Typhusbazillen üppig in Reinkultur. Beim Tier Nr. 14 war an der Impfstelle sowie an der Schwanzwurzel Eiterung zu finden (diese letztere machte den Eindruck eines vereiterten Lymphknotens); ausserdem befanden sich in der Leber drei hirsengrosse Abszesse. Die Typhusbazillen konnten sowohl aus dem Eiter als auch aus dem Herzblut gezüchtet werden. Die Impfstellen der Tiere Nr. 15 und 16 blieben unverändert. Der Typhusstamm, der die bei unserem 5. Versuch verwendeten zwei Tierpassagen durchmachte, tötete also das Tier, doch konnte er gleichzeitig auch Eiterung hervorrufen. Dieser Versuch widerlegt die Ansicht einzelner Verfasser, wonach bloss avirulente Typhusstämmen Eiterungen verursachen können.

In unserer sechsten, siebenten und achten Versuchsreihe wurden 16 Tiere (Nr. 16—31) neben Milchsäurebehandlung mit Typhusbazillen geimpft, während 2 Tieren (Nr. 32 und 33) nur Typhusbazillen injiziert wurden. Wir befolgten dasselbe Verfahren wie in den vorausgegangenen Versuchen, doch mit dem Unterschiede, dass wir die Tiere nicht mit 1%-iger, sondern mit 2%-iger Milchsäurelösung behandelten. Alle Tiere gingen 24 Stunden bis 8 Tage nach der Bakterienimpfung von selbst zugrunde. Unter den 16 mit Milchsäure behandelten Tieren trat bei 12 an der Impfstelle Eiterung auf; bei 2 Tieren entstanden auch Leberabszesse. Bei 4 mit Milchsäure behandelten sowie bei den 2 Kontrolltieren Nr. 32 und 33 blieben die Impfstellen unverändert. In sämtlichen Fällen wurden aus dem Eiterherd, dem Herzblut und der Milz Nährböden geimpft. Aus dem Eiterherd und dem Herzblut konnten die Typhusbazillen stets gezüchtet werden, aus der Milz gelang dies jedoch nur in einem Falle. Diese Erfolglosigkeit kann indes wahrscheinlich auch der angewandten Technik zur Last gelegt werden, insofern die winzige Rattenmilz im vorhinein mit einem glühenden Metallspatel abgebrannt wurde.

Im Verlaufe unserer neunten Versuchsreihe beobachteten wir das Verhalten des qualitativen und quantitativen Blutbildes. Das Resultat können wir im folgenden kurz zusammenfassen.



Die Leukozytenzahl nahm mit der Entwicklung der Eiterung zu. — Die Veränderung des qualitativen Blutbildes bestand darin, dass der Prozentsatz der gelapptkernigen weissen Blutkörperchen und der mononukleären Zellen stieg, die Lymphozytenzahl dagegen abnahm. Auffallend war das Erscheinen der zahlreichen jugendlichen polynukleären Leukozyten im Blute.

Die Impfstelle, die in der Weise exzindiert wurde, dass sie nach Möglichkeit auch die Haut, das subkutane Bindegewebe und die Muskulatur enthielt, wurde sodann histologisch verarbeitet. Bei der histologischen Verarbeitung war mir Herr cand. med. Franz Gerley behilflich. Die sich flächenhaft ausbreitende Eiterung bestand zumeist aus Kerntrümmern, zerfallenen Gewebszellen sowie gelapptkernigen Leukozyten. Es war ferner vielfach eine aus Rundzellen, häufig auch aus grossen, runden Zellkörpern, exzentrisch gelagerten, mit kleinem, rundem Kern versehenen Zellen bestehende Infiltrationszone in den angrenzenden Geweben vorhanden. Letzgenannte Zellen erinnerten in auffallender Weise an die „endothelialen Leukozyten“ (Mallory). Wir konnten gleichzeitig auch solche Kapillaren beobachten, deren Endothelzellen äusserst angeschwollen waren und stellenweise sich in Ablösung befanden. (Unsere histologischen Befunde werden wir bei einer anderen Gelegenheit an anderer Stelle ganz ausführlich beschreiben.)

Wir versuchten festzustellen, in welcher Zeitfolge obige Zellarten erscheinen. Zu diesem Zwecke behandelten wir 8 Tiere mit Milchsäure, infizierten sie mit Typhusbazillen, töteten sodann 24 Stunden nach der Impfung von Typhusbazillen je ein Tier, exzindierten die Impfstelle und verarbeiteten sie histologisch. Unsere Schnittpräparate weisen darauf hin, dass 24 Stunden nach der Injektion der Bazillen eine sehr intensive Hyperämie und grosse Bakterienmengen im Bereiche der Impfstelle ins Auge fallen. Am zweiten Tage nach der Infektion erscheinen die polynukleären Leukozyten, am dritten und vierten Tag die Rundzellen und zuletzt die „endothelialen Leukozyten“.

\* \* \*

Wenn wir die bei unseren Versuchen entstandene Eiterung erklären wollen, so müssen wir die nachfolgenden Umstände berücksichtigen. Bezüglich des Zustandekommens der durch

Typhusbazillen hervorgerufenen Eiterungen scheinen zwei Faktoren die Hauptrolle zu spielen: die verminderte Widerstandsfähigkeit des Organismus und der innerhalb des Organismus an irgendeiner Stelle entstehende *Locus minoris resistentiae*. In unseren Versuchen konnten wir die Resistenz des Organismus durch Milchsäurebehandlung abschwächen. Die diesbezügliche Wirkung der Milchsäure, die neben den eingangs angeführten Verfassern auch wir selbst beobachten konnten, lässt sich zurzeit noch nicht genau erklären. Der den *Locus minoris resistentiae* herbeiführende Faktor wurde in unseren Versuchen eventuell durch den anlässlich der Bakterieneinspritzung ausgeführten Einstichwunden, sowie durch die Spannkraft dargestellt, welche die im Verhältnis zu den Tieren ziemlich grosse Menge der eingespritzten Flüssigkeit auf die Gewebe ausgeübt hatte. Der Umstand, dass nicht nur diese zwei Faktoren vorlagen, geht jedoch auch daraus hervor, dass bei drei Versuchstieren auch Leberabszesse auftraten. Dies lässt sich wahrscheinlich auf einen durch bakterielle Kapillarembolien verursachten *Locus minoris resistentiae* zurückführen. Unsere diesbezügliche Annahme findet eine Stütze darin, dass in diesen Fällen im Herzblute und somit auch im kreisenden Blute Typhusbazillen mittels Züchtung in reichlichem Masse nachgewiesen werden konnten.

Insofern man aus den Resultaten dieser geringzähligen Versuche Schlüsse ziehen kann -- lassen sich diese folgendermassen zusammenfassen:

1. Unter entsprechenden Versuchsbedingungen gelang es uns, bei Versuchstieren mittels Typhusbazillen Eiterungen zu erzeugen und infolgedessen diese krankhafte Veränderung systematischen experimentellen Untersuchungen zugänglich zu machen. Es wurden insgesamt 27 Tiere mit Milchsäure behandelt und mit Typhusbazillen geimpft. Von diesen 27 Fällen war 19-mal, d. h. in 70.4% an der Impfstelle der Typhusbazillen Eiterung zu beobachten. Bei 8 Tieren blieb die Impfstelle unverändert. Einzig allein durch Typhusbazillen oder durch ausschliessliche Milchsäure-Injektionen konnte in keinem Falle eine Eiterung hervorgerufen werden.

2. Die eitererregende Wirkung ist nicht als eine spezifische Eigenschaft an einen gewissen Typhusbazillenstamm gebunden,

denn sie war auch bei der Anwendung von Typhusstämmen verschiedener Provenienz zu beobachten.

3. Nicht nur die avirulenten, sondern auch die den Tod der Tiere binnen kurzer Zeit auslösenden Typhusbazillen können Eiterungen verursachen. Es steht jedoch unzweifelhaft fest, dass der durch die virulenten Stämme hervorgerufene eitrige Prozess um so geringfügiger ist, in je kürzerer Zeit der Tod des Tieres eintritt.

4. Im Laufe der Entwicklung der typhösen Eiterungen nimmt der Prozentsatz der gelapptkernigen und mononukleären Leukozyten im kreisenden Blute zu, während der der Lymphozyten abnimmt. Es erscheinen im Blute zahlreiche jugendliche polynukleäre Leukozyten.

5. Aus den histologischen Bildern geht hervor, dass neben der aus gelapptkernigen weissen Blutkörperchen bestehenden Eiterzone sich oft grosse mononukleäre Zellen ansammeln, die mit den von Mallory als endotheliale Leukozyten bezeichneten Zellen histomorphologisch identisch erscheinen.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> Zbl. f. Bakt. Orig. I. Abt. Bd. 82. H. 7.
- <sup>2</sup> Zbl. f. Bakt. Ref. Bd. 60. S. 194.
- <sup>3</sup> Zbl. f. allg. Path. Bd. 2. S. 241.
- <sup>4</sup> Zbl. f. Bakt. Bd. 61. S. 293.
- <sup>5</sup> Verhandl. d. D. Path. Gesellsch. 21. Tagung 1926.
- <sup>6</sup> Zbl. f. allg. Path. Bd. 5. S. 1011.
- <sup>7</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 2. S. 326.
- <sup>8</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 3. S. 231.
- <sup>9</sup> Zblatt f. Bakt. Ref. Bd. 51. S. 9.
- <sup>10</sup> Zblatt f. Bakt. Ref. Bd. 58. Nr. 22.
- <sup>11</sup> Zblatt f. Bakt. Bd. 58. S. 673.
- <sup>12</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 21. S. 469.
- <sup>13</sup> Zblatt f. Bakt. Orig. I. Abt. Bd. 79. H. 6. S. 340.
- <sup>14</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 29. S. 397.
- <sup>15</sup> Beitr. z. klin. Chir. 1923. Bd. 74.
- <sup>16</sup> Zblatt f. Bakt. Ref. Bd. 59. S. 258.
- <sup>17</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 10. S. 958.
- <sup>18</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 2. S. 238.
- <sup>19</sup> Zblatt f. Bakt. Ref. Bd. 74. S. 38.
- <sup>20</sup> Zblatt f. allg. Path. B. 8. S. 330.
- <sup>21</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 2. S. 239.
- <sup>22</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 2. S. 327.

- <sup>23</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 31. S. 313.  
<sup>24</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 1. S. 746.  
<sup>25</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 2. S. 238.  
<sup>26</sup> Zblatt f. Bakt. Ref. Bd. 75. S. 193.  
<sup>27</sup> Zblatt f. Bakt. Ref. Bd. 64. S. 67.  
<sup>28</sup> Zblatt f. Bakt. Ref. Bd. 51. S. 9.  
<sup>29</sup> Zblatt f. Bakt. Ref. Bd. 51. S. 193.  
<sup>30</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 16. S. 750.  
<sup>31</sup> Société med. des hospitaux. Sitzung v. 24. Jan. 1902.  
<sup>32</sup> Zblatt f. allg. Path. Bd. 27. S. 245.  
<sup>33</sup> *H. G. Wells*: Chemical Pathology W. B. Saunders Co. Philadelphia and London, 4 th. Ed.  
<sup>34</sup> *Fischer—Wasels*: Münchener med. Wochenschrift. 1928. Nr. 48.  
<sup>35</sup> *Werner Gerlach*: Virchows Archiv. Bd. 270. H. 1.  
<sup>36</sup> *Madelung*: Chirurgie des Abdominaltyphus. Stuttgart. 1923.
-

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szeged. (Direktor: Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

## Zur Histologie des Brustdrüsenkrebses des Mannes.\*)

Von  
Dr. J. v. KUP  
Assistent am obigen Inst.

In den letzten 6 Jahren wurden unserem Institut von der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik im ganzen drei von männlichen Brustdrüsen stammende bösartige Geschwülste zur histologischen Untersuchung überwiesen. Bei zweien handelte es sich um Sarkom, der dritte Fall war ein Carcinom.

Die klinischen Daten wurden mir von der chirurgischen Klinik (Prof. Vidákovits) freundlichst überlassen.

Krankheitsgeschichte: 45 J. alter Lehrer machte schon während des Krieges die Beobachtung, dass ihm von Zeit zu Zeit die Brust anschwillt, wobei sich wenig weissliche Flüssigkeit aus derselben entleert. Dieser Zustand hörte im J. 1924 auf; ungefähr um dieselbe Zeit entsteht in der rechten Brust eine erst einhellerstückgrosse harte, einstweilen unempfindliche Geschwulst, die sich kaum über das Niveau der Haut erhebt. Im Mai 1926 beginnt diese Geschwulst stärker zu wachsen, wobei auch die Mamilla nach oben und innen verdrängt wird. Das Leiden wird anfangs verkannt, im Dezember 1926 nimmt aber das Wachstum der Geschwulst auffallend zu; gleichzeitig treten in der rechten Thoraxhälfte diffuse stechende Schmerzen auf, daher Zuweisung an die chirurgische Klinik und Aufnahme daselbst am 8. Dez. 1926.

Die frühere Anamnese ergibt ausser einer im Kriege mitgemachten und seit 1924 symptomlosen Malaria nichts Nennenswertes. Die inneren Organe o. B. Die rechte Brustwarze ist nach oben und innen verzogen, medial von dieser ist eine ca. haselnussgrosse Erhebung zu sehen, über der die Haut dünn und reaktionslos erscheint. Unterhalb der Brustwarze ist eine taubeneigrosse, harte, unebene, mit der Haut und der Brustwarze verwachsene, über ihrer Unterlage verschiebbliche Geschwulst zu tasten, die bei Spannen des Pectoralis fixiert erscheint. In der rechten Achselhöhle einige erbsen- bis bohnen-grosse harte Lymphknoten. Die Geschwulst wird für ein Carcinom gehalten.

---

\*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.

Operation am 10. Dez. 1926 (Prof. Vidákovits). In Lokalanästhesie werden (nach Kocher) die Geschwulst, das Drüsen-Bindegewebe usw., der grösste Teil der Pectoralmuskulatur sowie die Lymphknoten entfernt.

Unserem Institut wird zur histologischen Untersuchung ein 14 cm. langes und 10 cm. breites Stück der Brustdrüse mit der daran haftenden Haut, Brustwarze und Teilen der Muskulatur eingesandt, welches makroskopisch folgendes Bild bietet: Die bräunlich-rote blasse Haut erscheint äusserlich normal; 1 cm. von der Brustwarze entfernt ist eine haselnuss-grosse, halbkugelförmige, mässig erhabene, scharf begrenzte Geschwulst von kompakter Konsistenz zu finden. Unter der Brustwarze ist in den tieferen Schichten ein scharf umschriebener, äusserst harter, ca. nussgrosser Knoten zu tasten. Dieser dringt an Grösse konzentrisch abnehmend durch das Unterhautbindegewebe und das Fettgewebe bis in das Muskelgewebe des Pectoralis maior, ist aber aus dessen oberflächlichen Schichten leicht herauszuschälen. Der Knoten ist äusserlich flachsfarbig, stellenweise bläulich rötlich schattiert, die Schnittfläche zeigt reisigbündelartige Struktur und zahlreiche verstreute rötlich-braune bzw. rötlich-gelbe Fleckchen. Von der Schnittfläche lässt sich wenig Gewebemasse abschaben.

Histologischer Befund: In den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten sieht man in zahlreichen Gesichtsfeldern grössere und kleinere, im allgemeinen inselförmig angeordnete helle Zellgruppen, deren Zellen ein helles breites Protoplasma und runde oder ovale Kerne erkennen lassen. Diese Zellen erinnern dem Aussehen nach an Epithelzellen und sind in Inseln von teils völlig unregelmässiger Anordnung, teils hier und da irregulären Drüsengängen ähnlicher Struktur gruppiert. Die einzelnen Inseln sind voneinander durch zellarme Bindegewebebündel getrennt. Die Zellen, welche die Wand der drüsengangartigen Höhlen bilden, sind an vielen Stellen in mehreren Reihen unregelmässig übereinander gelagert.

Das Geschwulstgewebe ist in das quergestreifte Muskelgewebe der Nachbarschaft (Pectoralis maior) nicht hineingewuchert, erreicht aber die oberflächlichen Muskelbündel, wo auch eine mässige kleinzellige Infiltration zu sehen ist. (s. Fig. 1.)

In anderen Teilen der Präparate sind in ein bis mehreren Reihen angeordnete, teils durch jugendliche, teils durch ältere Bindegewebefasern voneinander getrennte Zellenbündel zu sehen.

An den aus der Gegend der Brustwarze angefertigten, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten sieht man in das Fettgewebe hineinwuchernde Geschwulstzellen, die die kleineren und grösseren Gewebeszwischenräume in der Form von kleinen gedrängten Zelleninseln ausfüllen.

In einem aus der rechten Achselhöhle entfernten Lymphknoten ist die eigene Struktur des Lymphknotens bloss zum Teil erhalten. Das Gesichtsfeld besteht zum grössten Teile aus der soliden Masse wuchernder Geschwulstzellen. (s. Fig. 2.)

Histologische Diagnose der Geschwulst: *Carcinoma adenoides, partim scirrhosum, partim solidum mammae virilis.*

Das Parenchym der Geschwulst zeigt somit ähnliche Veränderungen, wie sie im allgemeinen bei dem Brustdrüsenkrebs der Frauen zu finden sind, in dieser Hinsicht ergibt sich also kein besonderer Unterschied. Anders steht es mit dem Stroma. In den Schnitten des Geschwulstknotens, die nach Unna, Weigert bzw. Mallory auf elastische Fasern gefärbt wurden, sind in dem Stroma, welches die einzelnen Zellgruppen voneinander trennt, insbesondere an Stellen, wo dieses stark angehäuft ist, nach Unna dunkelbraun gefärbte elastische Faserngruppen zu finden, an deren Ende eine Auffaserung zu sehen ist. Ausserdem finden sich zwischen den Bindegewebegebündeln feine elastische Fasern, teils in Gruppen, teils vereinzelt, was als Zeichen einer Neubildung von elastischen Fasern angesehen werden darf. An einzelnen Stellen dringen diese feinen elastischen Fasern auch in die Zellgruppen, manchmal sind sie sogar in deren zentralen Teilen zu finden. An den gröberen elastischen Fasern, die sich zwischen den die Zellgruppen voneinander trennenden Bindegewebegebündeln befinden, ist mit der Immersion vereinzelt körnige Degeneration zu sehen. Aus den Präparaten der primären Geschwulst geht hervor, dass — zwar in geringem Masse — auch in der Wand der Gefässe die elastischen Fasern vermehrt sind. Die Präparate aus der Umgebung der Brustwarze zeigen Drüsengänge in geringer Zahl, deren histologisches Bild keine Abweichung vom Normalen aufweist, die elastischen Fasern sind hier nicht vermehrt.

Borst, Melnikow, Raswedenkow, Goldmann u. a. erklären ausdrücklich, dass es bei dem Mammacarcinom der Frauen nicht zu einer Neubildung elastischer Gewebe käme. Nach Untersuchungen von Orth, Brault, Fischer, Scheel hingegen ist eine Neubildung zu beobachten, die als besondere Reaktion des elastischen Gewebes auf die Wucherung der Carcinomzellen anzusehen sei. Von rund 50 sowohl klinisch als auch makro- und mikroskopisch sicher gestellten exstirpierten carcinomatösen weiblichen Brustdrüsen, die mir in letzter Zeit in unserem Institut zur Verfügung standen, stellte ich bei 10 eine diesbezügliche Untersuchung an. An den nach Unna gefärbten Präparaten konnte ich in 8 von den 10 Fällen einwandfrei eine Vermehrung der elastischen Fasern feststellen. Scheel fand bei seinen Untersuchungen an einem grösseren Material, dass die

Vermehrung der elastischen Fasern in erster Linie in der Wand der Drüsen-Ausführungsgänge, dann in der Wand der Blutgefäße und bloss in geringem Masse im Bindegewebe anzutreffen ist. Aus meinen eigenen Beobachtungen sei hier bloss auf einen Fall hingewiesen (Mammacarcinom einer 54 jährigen Frau, Prot. Nr. 347/926.), bei dem die Vermehrung der elastischen Fasern in der Wand der Drüsenausführungsgänge deutlich zu sehen ist (Fig. 3.) Bei unserem eingangs ausführlich beschriebenen Fall von männlichem Brustdrüsenkrebs ist in den nach Weigert gefärbten Präparaten in der Wand der Ausführungsgänge gar keine Vermehrung der elastischen Fasern zu bemerken, sie sind dort schon im Vergleich zum Bindegewebe und bes. zur Wand der Blutgefäße in verschwindend geringer Zahl zu finden. (Fig. 4.)

In den nach Unna angefertigten Präparaten desselben Falles tritt bei starker (ca. 450-facher) Vergrösserung die Vermehrung der elastischen Fasern in dem interstitiellen Bindegewebe noch deutlicher zum Vorschein. (S. Fig. 5.)

Nach unseren bisherigen Erfahrungen dürfen wir daher bezüglich der elastischen Elemente bei Mammacarcinom sagen, dass die Neubildung der elastischen Fasern bei dem Mammacarcinom der Frauen vor allem in der Wand der Ausführungsgänge der Milchdrüsen, bei dem Mammacarcinom der Männer jedoch in erster Linie im interstitiellen Bindegewebe zu finden ist. Bei letzteren kommen bezüglich solch einer Neubildung die Wände der Blutgefäße nur in zweiter Linie in Betracht, die Ausführungsgänge der Drüsen hingegen *gar nicht*. Zu erwähnen ist noch, dass in unserem hier beschriebenen Fall im Parenchym der Geschwulst auch in der Mitte der Geschwulstzellgruppen feine wellenförmige Fasern zu finden waren, die sich bezüglich der Färbbarkeit wie elastische Fasern verhielten.

Soweit mir die bisherige Literatur zugänglich war, fand ich über unser Thema folgende Angaben: Seit der Mitteilung von *Hourtoupe* aus dem J. 1872 ist das Interesse für den Brustdrüsenkrebs des Mannes erwacht. Nach den statistischen Angaben *Schulthes'* betreffen von Mammacarcinomen 1,39% männliche und 98,6% weibliche Individuen. *Williams* fand unter 15.481 bösartigen Tumoren 2.432 Mammacarcinome, darunter 25 Männer (ca. 1%). *Forque* gibt 6% an. *Schuchardt* fand unter 269 männlichen Brustdrüsengeschwülsten 244 Carcinome und 3 Sarkome, *Kumme* fand unter 832 Mammatumoren 679 Carcinome, von denen 1% Männer betraf. *Ottolia* gibt



für die Häufigkeit des männlichen Brustkrebses 15% an, bisher die grösste Verhältniszahl. Die Verhältnisse in Ungarn sind aus der Statistik von *Berencsy* und *Wolff* zu ersehen, die über 19.908 Obduktionen berichten, wovon 2314 Carcinome waren, von diesen waren 81 weibliche und 1 männliches Mammacarcinom. *Buday* fand (noch s. Z. in Kolözsvár) unter 5530 Obduktionen männliche Mammacarcinome zu 0,56%. *Bejach* fand unter 6808 Obduktionen mit 692 Carcinomen, *Feilchenfeld* unter 5022 Obduktionen mit 507 Carcinomen keinen Fall von Mammacarcinom bei männlichen Leichen. *Reidlich* berichtet über 5002 Obduktionen, davon 496 Carcinome, und fand unter diesen in 0,35% männliche Mammacarcinome; *Reichelmann* findet diese in 0,30% der Krebsfälle. In neuerer Zeit berichtet *Borsos* (aus der I. chirurg. Klinik, Budapest) über das Krankenmaterial von 10 Jahren. Er beschreibt 3 gutartige und 6 bösartige Geschwülste der männlichen Brustdrüse; die letzteren waren alle epitheliale Tumoren und betrugen  $\frac{3}{4}$ % der gesamten Brustdrüsengeschwülste. Erwähnenswert sind zwei Fälle, ein Cc. tubulare, partim cysticum und ein Adenocarcinom.

Was sonst den *Typus* der Geschwülste anlangt, fand *Nachtnebel* (Budapest) in zwei Fällen von männlichem Brustkrebs ein Basalzellencarcinom (47. J. alter Mann) und einen Scirrhus (80 J. Mann). Nach *J. Ewing* ist bei männlichem Mammacarcinom sowohl der Scirrhus als auch der zellreiche Typus anzutreffen. *Williams* findet unter 100 Fällen 89-mal den azinösen Typus.

Die Statistik unseres Instituts berichtet unter 1820 Untersuchungen der letzten 5 Jahre über 371 Carcinome, darunter 50 weibliche und 1 männliches Mammacarcinom.

Nach den Angaben von *Finsterer*, *Hourteloup* u. den meisten Autoren entsteht das Mammacarcinom bei Männern in einem späteren Lebensalter als bei Frauen. Ausnahmsweise wurden allerdings Fälle auch im jugendlichen Alter bei Männern beobachtet (20 J. einmal sogar 12 J. *Williams*, *Douglas*). Im allgemeinen wird die rechte Seite öfter befallen; *Poirier* beschreibt einen doppelseitigen Fall.

Die Entwicklung der Geschwulst geht langsam und schleppend vor sich, nicht selten unter dem Bilde der Gutartigkeit. Auch die vollentwickelte Geschwulst zeigt weniger bösartigen Charakter als bei Frauen, doch sind auch äusserst maligne, foudroyante Fälle bekannt (mündliche Mitteilung von Prof. *Buday*). *Williams* berichtet über eine durchschnittliche Verlaufsdauer von 61 Monaten bei 16 letalen Fällen; von 13 nicht operierten Fällen war der Verlauf bloss in einem Falle stark verkürzt (38 Monate); Rezidive stellen sich verhältnismässig bald ein, in Durchschnitt nach  $9\frac{1}{2}$  Monaten.

Schon aus diesen wenigen statistischen Angaben geht hervor, wie wichtig die Frühdiagnose dieser Krankheit ist, um möglichst bald und in radikalster Weise operieren zu können.

Unter den Tumoren der männlichen Brustdrüse spielen jedenfalls die Carcinome die wichtigste Rolle, so dass andere

Geschwülste bloss in differentialdiagnostischer Hinsicht von Interesse sind. Nach *Hourteloup* und *Jamamoto* kommen teils wiederholte Traumen, teils chronische Ekzeme als *ätiologische Faktoren* in Betracht. *Borsos* berichtet über einen Fall (49 jährig. Schuhmacher), bei dem wiederholte traumatische Mastitiden die Ursache eines später entstandenen Adenocarcinom der Mamma zu sein schienen. Von anderer Seite wird angenommen, dass die abnorme Entwicklung und aktive Funktion der Brustdrüse das Entstehen des Krebses vorbereitet. Bekanntlich sind Fälle beschrieben, bei denen nicht nur das Drüsengewebe der männlichen Brustdrüse in dem Masse, wie bei der Frau, entwiskelt ist, sondern ein funktionierendes Drüsenepithel und Ausführungsgänge besitzt, und auch zum Säugen verwendet werden konnte. (*Humbold* und *Schumann*, 7 Fälle).

In unserem Falle liegt eine Gynaekomastie eigentlich bloss histologisch vor. Makroskopisch erschien die Brustdrüse weder vergrößert, noch zeigte sie dem Aussehen nach weiblichen Charakter. Dass diese Brustdrüse dennoch eine gewisse Funktion ausübte, erhellt sich bloss aus dem Umstand, dass sie bis zum 43. Lebensjahre des Kranken ein milchartiges Sekret ausschied.

Bekanntlich bedarf es bei Frauen dazu, dass aus der morphologisch voll entwickelten Brustdrüse eine funktionstüchtige Drüse werde, eines anregenden Hormons. Es wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, dass auch bei Männern mit Gynaekomastie ein Hormon etwa als Folge einer Störung des innersekretorischen Gleichgewichts entsteht und die — hier für das Individuum schädliche — Funktion anregt.

Bemerkenswert ist, dass bei unserem Kranken solange, als die Brustdrüse ein Sekret ausschied, von einer Geschwulst nichts zu bemerken war, erst als die Drüse aufhörte, zu sezernieren, begann — nach den Angaben des Kranken — auch die Geschwulst zu wachsen.

Wenn wir in unserem Falle ein auslösendes Moment suchen, so können wir weder eine chronische Entzündung, noch ein Trauma, noch ein Ekzem, noch sonst eine chronische Erkrankung der Haut als Ursache annehmen, noch lässt sich an den von *Baumgarten* erwähnten Säugeversuch denken. Sicher ist bloss, dass es sich um eine *Brustdrüse* mit *vermehrtem Drüsengewebe* und mit *abnormer Sekretion* handelt und wir glau-



Fig. 1.



Fig. 2.

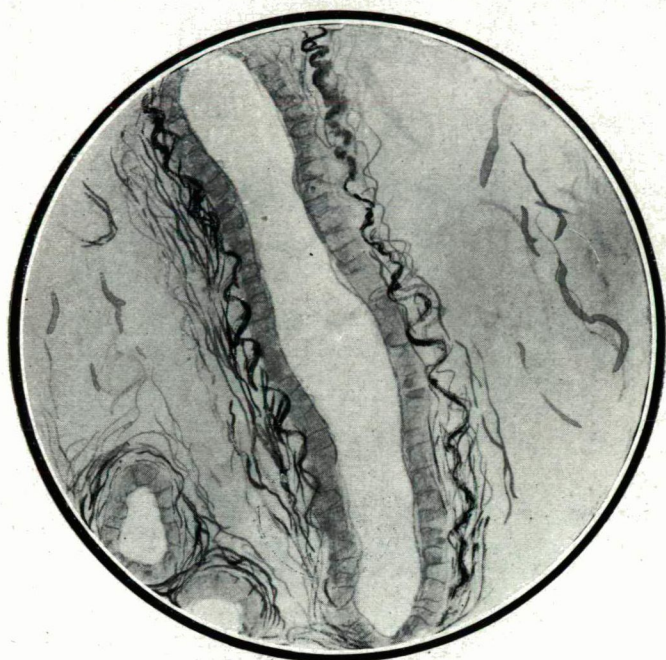


Fig. 3.

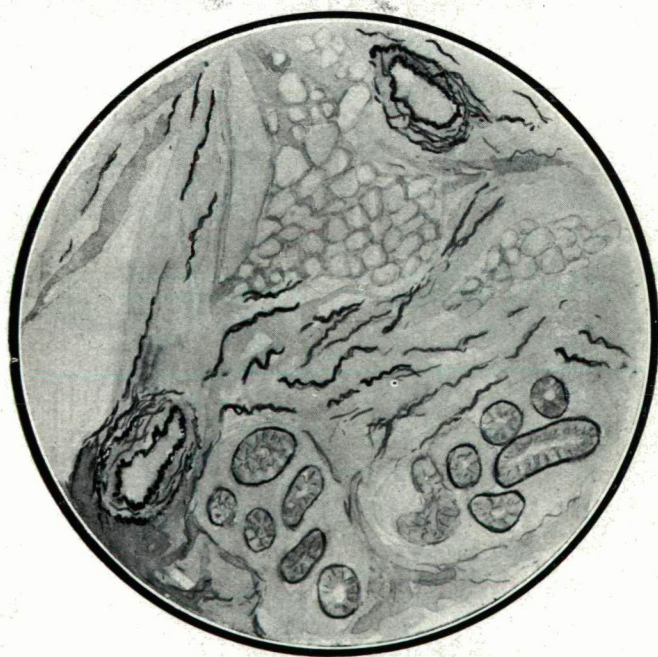


Fig. 4.





Fig. 5.

Dr. J. v. KUP : Zur Histologie des Brustdrüsenkrebses des Mannes.

ben daher, dass wir eher an die Auslösungs-Möglichkeit dieses Umstandes zu denken haben.

In unserem Falle könnte man auch den Gedankengang der Theorie der sog. atreptischen Immunität [Ehrlich] erklärungs- halber zu Hilfe rufen. Man könnte sich vorstellen, dass solange die Sekretionstätigkeit dieser abnormen Brustdrüse andauerte, die zur Erzeugung des Sekrets notwendige chemische Energie von den funktionierenden Drüsenzellen verbraucht wurde. Sobald aber die Sekretion aufhörte, wurde diese regionär beanspruchte und konzentrierte Energie an Ort und Stelle frei und konnte dann der Wucherung der Carciomzellen dienen.

### Literatur.

- Adler:* Deutsche med. Wochenschrift. 1901. H. I.  
*Aschoff:* Verbreitung des Karzinoms in Berlin. Klinische Jahresberichte 1902. Bd. 8.  
*Buday:* Statistik der Karzinome. Obduktionen im Pathologisch-Anatomischen Institut in Kolozsvár 1870—1905.  
*W. M. Baker:* Krebsstatistik des Middlesex Hospitals. Medico-Chirurgical Transactions 45.  
*Bahla:* Geographisch-statistische Methode als Hilfsfaktor der Krebsforschung. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1899. Bd. 22.  
*Berencsy u. K. Wolff:* A rákbetegség elterjedtségéről a székesfővárosi Szent István kórház prosecturáján végzett 19.808 boncolás adatai alapján. (Magyar orvosi Archivum, Bd. XX. 1922. [ungarisch.])  
*Billroth:* Chirurg. Klin. Zürich. 1860—1867. Berlin 1869.  
*Bejach:* Beiträge zur Statistik des Karzinoms. (Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 16. 1917. Heft Nr. 2.)  
*Consten:* Deutsche Zeitschrift f. Chir. 1921. H. 167.  
*Danielsen:* Karzinomen-Statistik nach Befunden des Kieler Path.-Anat. Inst. 1887.  
*Dollinger:* Központi statisztikai hivatal: Rákosbetegségek statisztikája.  
*Ellbogen C. Ad.:* Zur Kenntnis von Pagets disease of the nipple. (H. Chiari's Festschr. 1908.)  
*Fester:* Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. 1922. H. 172.  
*Finsterer:* Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie. 1906. H. 84.  
*Finkelnburg:* Untersuchung über die Ausbreitung und Frequenz d. Krebserkrankungen im Preussischen Staate. (Zentralblatt f. allg. Gesundheitspflege. Jahrg. XIII. Bonn 1894.)  
*Gruppen:* Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1921. H. 183.  
*Holger, Rud.:* Zentralorg. der. Chir. Bd. 19. S. 275.  
*Haggard Williams—Douglass Henry:* Tumor of the breast, The Journal of the American Medical Association. Bd. 80. 1923. Nr. 7.

*Hasse:* Karzinom der männlichen Brustdrüse beim Manne. (Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 45. S. 1536.)

*Kittsteiner:* Sektionsberichte aus dem Münchener Path. Inst. i. J. 1865—74.

*Kückens:* Beitr. z. Path. Anatomie Bd. 80. H. 1.

*Laspeyres:* Ein Beitrag zur Krebsstatistik. (Zentralblatt f. allg. Gesundheitspflege. XX. Jahrg.

*Launois, P. E.:* La mamelle chez l'homme, l'épithélioma de la mamelle. (Archive générale de Médecine No. 12. 1908.)

*Mühleder:* Archiv. f. klin. Chir. 1922. H. 120.

*Mittelstiller:* Deutsche Zeitschrift f. Chir. 1916. H. 134.

*Mikulicz—Fittig:* Über einen, mit Röntgenstrahlen erfolgreich behandelten Fall von Brustdrüsen-Krebs. (Beitr. zur Chirurgie. Bd. 37. 1903. S. 676.

*Schultheiss H.:* Statistische Untersuchungen über die Aetiologie des Mammarkarzinoms. (Beiträge z. Chirurg. Klin. v. Bruns.)

*Schneller:* Arch. f. klin. Chir. 1922. H. 119.

*Salzmann:* Über Fett u. Altmann'sche Granula u. über etwaige beibehaltene spezifische Funktion in den Zellen des Brustdrüsenkrebses. (Zeitschr. für Krebsf. Bd. 14. 1914. H. 1. S. 68.

*W. Rau.:* Eine vergleichende Statistik der in den 5 Kriegsjahren (1914—19) und Friedensjahren (1909—14) seziierten Fälle von Krebs und anderen malignen Tumoren am Pathologischen Institut des Staatskrankenhauses Dresden-Friedrichstadt. Zeitschr. für Krebsforschung. 1921.

*Ottolia:* Contributo alla casistica dei carzinomi della mamella maschile. (Il Polikliniko S. pr. 1909. No. 40. S. 1253.)

## Zur Aetiologie und Pathogenese der Mischinfektionen bei tuberkulösen Meningitiden. \*)

Von

Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor in Budapest,  
gew. Direktor des pathologisch-anatomischen und patho-histologischen  
Instituts der Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szeged.

Obwohl es sowohl den Klinikern als auch den Pathologen wohlbekannt ist, dass im Liquor an „Meningitis tuberculosa“ Erkrankter pyogene Kokken nicht selten nachweisbar sind, werden diese Mischinfektionen in unseren Tagen in allgemeinem keinen eingehenden, systematischen Untersuchungen unterworfen.

Die Pathologen, die die Todesursache in den Hirnhautveränderungen bereits mit freiem Auge erkennen können, befassen sich vielleicht auch in Ermangelung des diesbezüglichen klinischen Interesses mit der Erforschung der feineren pathologischen Nebenerscheinungen der tuberkulösen Meningitiden gewohnheitsmässig nicht. Darauf lässt sich wohl auch die Diagnose von „Meningitis basilaris fibrinoso-purulenta tuberculosa“ mancher Pathologen zurückführen.

Das Auftreten eines eitrig-fibrinösen Exsudates lässt sich aber mit dem histologischen Charakter der rein tuberkulösen Hirnhautentzündungen schwer vereinbaren. Davon haben mich u. a. auch die in Mallory's über 30-jährigem pathohistologischem Museum befindlichen musterhaften Schnittpräparate überzeugt.

Wir dürfen weiterhin nicht vergessen, dass der Tbk.-Bazillus von niemand zu den Eitererregern gezählt wird, und sich bloss mit Hilfe der gegen die Leukozyten positive Chemotaxis ausübenden Agenzien an Eiterungen zu beteiligen vermag. Auch

---

\*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.



in letzteren Fällen spielt er eher eine passive, als eine aktive Rolle. In den in sich abgeschlossenen, einzig allein durch die Tbk.-Bazillen hervorgerufenen, sogen. „kalten Abszessen“ können wir die massenhaften, polymorphkernigen Leukozyten, sowie die weiteren wichtigen Kennzeichen der echten Eiterbildung (wie z. B. nach H. G. Wells: die fibrinlösenden, — die Biuret-Reaktion gebenden Eigenschaften) — vergeblich suchen.

Es ist eben in der Pathologie seit langem bekannt, dass man in den *eitrig verflüssigten* Lungenkavernen u. ähnlich veränderten tuberkulösen Nieren- und Knochenprozessen etc., ausser den Tbk.-Bazillen auch mit anderen und zwar hauptsächlich mit pyogenen Kokken rechnen muss.

Den tuberkulösen Perikarditiden wird vielfach ein eitrig-fibrinöser Charakter zugeschrieben. Nach dem eben Ausgeführten würde es aber angezeigt sein, solche Fälle auch einer gründlichen Revision zu unterziehen. Wir taten dies mit unseren in den Jahren 1926/27 mit der klinischen Diagnose von „Meningitis tuberculosa“ zur Sektion gelangten Fällen unter welchen sich mehrere am Seziertisch als serös-eitrige oder eitrig-fibrinöse Hirnhautentzündungen erwiesen.

Den verschiedenen Formen der tuberkulösen Prozesse des Gehirns, und der Hirnhäute sind wir bei Obduktionen öfters begegnet. Die serösen bzw. serofibrinösen Meningitiden, — die vielfach die miliären Knötchen vortäuschenden oder die mit den käsigen Enkephalitiden vergesellschafteten Fälle von „Tuberculosis meningum“, — sowie die gewohnheitsmässigen disseminierten Konglomerat — bzw. Solitär tuberkeln der Grosshirn — resp. Kleinhirns substanz, — die relativ selteneren kapillaren Bakterien-Embolien mit konsekutiven punktförmigen Hirnblutungen: sie sind auch in unseren Protokollen der früheren Jahre mehrfach notiert worden. Wir haben bloss diejenigen Veränderungen in den Wänden der pialen Venen vermisst, welche tödliche Blutungen nach sich ziehen können (s. M. Kaup).

Das zu unserer Verfügung stehende Material des Universitätsinstituts in Szeged war aber in den Jahren 1926/27 ebenso zahlenmässig als auch in puncto Mannigfaltigkeit weitgehend eingeschränkt. Die in diesen zwei Jahren zur Autopsie gelangten und bakteriologisch überprüften Fälle haben wir in Tabelle I. zusammengestellt.

Tabelle I.  
Tuberkulöse Hirnhautaffektionen.

Bezeichnung der einzelnen Fälle	Alter und Geschlecht	Hirnhautveränderungen	Kavernen in der tuberkulös veränderten		Anderweitige makroskopische tuberkulöse Veränderungen	Gewicht der Milz	Eiterherde vorgefunden
			linken	rechten			
			Lunge				
Nr. I.	18 Jahre alt ♂	Tuberculosis meningum. Tuberculum conglomeratum corticis cerebri. Meningitis fibronoso-purulenta basilaris.	—	—	Alte, descendierende Nierentuberkulose. Darmgeschwüre. Universelle frische miliare Tuberkulose.	95 gr.	? Paukenhöhlen, cellulae mastoideae und Nasennebenhöhlen frei.)
Nr. II.	17 Jahre alt. ♂	Meningoencephalitis tuberculosus. Meningitis fibrinoso-purulenta basilaris.	—	—	Darmgeschwüre. Universelle subakute miliare Tuberkulose.	130 gr.	? (Otitis media serosa.)
Nr. III.	1 Jahr alt. ♂	Tuberculosis meningum. Meningitis fibrinoso-purulenta basilaris a convexitatem propagans.	—	++	In Milz und Lymphknoten.	20 gr.	Otitis media purulenta lateris dextri resp. serosopurulenta l. s.
Nr. V.	23 Jahre alt. ♂	Tuberculosis meningum. Meningitis fibrinoso-purulenta diffusa.	—	—		110 gr.	Otitis media serosopurulenta (Cystitis diphtherica. Thromboendocarditis recens valvulae tricuspidalis).
Nr. V.	25 Jahre alt. ♂	Tuberculosis meningum. Meningitis fibrinoso-purulenta convexitatis.	+++ (hühnereigrosse mit eitrige n Inhalt).	+++ (mit pyogenem Membran ausgekleidet, beinahe den ganzen Oberlappen des trulierende).	In Darm, Kehlkopf und Niere	280 gr. schlaff septisch.	Eiterung in der Lungen-Kaverne
Nr. VI.	21 Monate alt. ♂	Tuberculosis meningum. Meningitis seroso-purulenta.	—	—	Darmgeschwüre. Universelle subakute miliare Tuberkulose.	25 gr.	Otitis media et mastoiditis purulenta lateris dextri, resp. serosopurulenta l. s.
Nr. VII.	1 Jahr alt. ♂	Meningitis serosa (tuberculosa) convexitatis cerebri. Hydrocephalus acutus internus. Meningitis fibrinoso purulenta praecipue basilaris.	—	—	Universellesubakute miliare Tuberkulose.	50 gr.	Otitis media purulenta gravis lateris sinistri.
Nr. VIII.	20 Jahre alt. ♀	Meningitis serosa acuta (tuberculosa).	—	—	Darmgeschwüre		(Tracheo-bronchitis purulenta)

Fall Nr. VIII. der Tabelle I. (bakt. Prot.-Nr. 35/926) zeigte das Bild einer Meningitis serosa acuta; die bakteriologische Untersuchung wies im subarachnoidealen serösen Exsudat ausschliesslich Tuberkelbazillen nach. Im Fall Nr. VII. erbrachte die bakteriologische Untersuchung gleichfalls den Nachweis dafür, dass in dem an der Hirnkonvexität befindlichen serösen Exsudat Tuberkelbazillen vorhanden waren, doch zeigten sich in diesem Falle an der Hirnbasis auch eitrigfibrinöse Entzündungsprodukte, aus welchen hinwieder — geradeso wie aus dem Eiter der Paukenhöhle — Gram-positive Diplokokken gezüchtet wurden (bakt. Prot. Nr. 77/1926). In den Fällen Nr. I, II, III, IV, V und VI. stellten wir die spezifische tuberkulöse Beschaffenheit der Hirnhautaffektionen im voraus auf Grund der makroskopischen pathologisch-anatomischen Veränderungen unzweifelhaft fest. Die sich den letzteren anschliessenden eiterbildenden bakteriellen Infektionen wurden auch durch die seröseitrige (Fall N. VI.) bzw. eitrig-fibrinöse, exsudative Entzündung der weichen Hirnhäute angedeutet. Diese Vermutung wurde durch die bakteriologischen Untersuchungen bestätigt. In obigen 6 Fällen konnten wir nämlich pyogene Bakterien nachweisen, namentlich Strepto-, Pneumo-, Diplo-bezw. Staphylokokken (bakt. Prot. Nr. 18/1926, 19/1926, 26/1926, 234/1927, 311/1927). Die in dem Exsudate der entzündeten Hirnhäute nachgewiesenen völlig entsprechenden Keime wurden in den Fällen II., III., IV., VI. und VII. aus den Paukenhöhlen-eiterungen (S. Tab. I.) gezüchtet.

Neben den in den Schnitten der eitrig entzündeten Hirnhäute der letzteren Fälle sich bald blässer, bald lebhafter und mitunter noch ziemlich scharf färbenden Fibrinbündeln waren die überaus zahlreichen polynukleären Leukozyten samt den von ihrem Zerfall herrührenden Kerntrümmern auffällig, während die „endothelialen Leukozyten“ (Mallory) und noch mehr die gelapptkernigen eosinophil gefärbten weissen Blutzellen sowie die Erythrozyten in Hintergrund gedrängt wurden.

Die Quelle der pyogenen bakteriellen Infektion war unter den 7 serös-eitrigen bzw. eitrig-fibrinösen Meningitis-Fällen 5-mal mit Sicherheit, und zwar in den Paukenhöhlen nachweisbar. In den Fällen Nr. I. und Nr. V. konnte dies nicht so ent-

schieden festgestellt werden. In dem einen Falle (Nr. V.) wurde die Paukenhöhle infolge äusserer Umstände nicht untersucht. Auch beim eventuellen Fehlen der Otitis media wäre die sekundäre Hirnhautinfektion in diesem konkreten Fall vielleicht mit der Bakteriämie zu erklären. Dies konnte tatsächlich in Betracht kommen, denn es gelang uns, aus der 280 gr. schweren, schlaffen Milz (Sekt.-Prot. Nr. 55/926) Strepto- und Pneumokokken zu züchten (bakt. Prot. Nr. 18/1926). Diese Bakterien konnten eventuell aus den beiderseitigen eitrigen Lungenkavernen in den Blutumlauf und somit zu den Hirnhäuten gelangen. Im Fall I. wurden zwar die Staphylo- und Streptokokken aus der Paukenhöhle, aus dem bloss an der Platinöse haftenden geringen Sekret — sowie aus dem Exsudat der Hirnbasis — gezüchtet (bakt. Prot. Nr. 311/927), doch ist es nicht ausgeschlossen, dass auch der schwere diphtherische Blasenkatarrh dieses Kranken (Sekt. Prot. Nr. 155/927) als Eintrittspforte dienen konnte.

Diese obigen geringzähligen, sozusagen praeliminaren Untersuchungen mögen uns schon aufmerksam machen, dass wir hinter den eitrig-fibrinösen Entzündungsvorgängen der Hirnhäute bei Tuberkulösen auch nach anderen, und zwar nach pyogen-bakteriellen Infektionen forschen müssen. Die andere Konklusion, welche aus unseren obigen Befunden etwa als Novum hervorgeht, würde darin bestehen, dass wir in bestimmten Fällen die Quellen der Mischinfektionen tuberkulöser Meningitiden *vielfach in latenten, eitrigen Mittelohrentzündungen auffinden konnten*. Unsere letzte Feststellung gewinnt für die Klinik noch mehr an Bedeutung, wenn wir hinzufügen, dass unter unseren diesbezüglichen 5 Fällen die behandelnden Ärzte selbst den Verdacht auf „Otitis media“ nicht andeuteten; die Paukenhöhle wurde bei der Sektion stets auf unsere eigene Initiative geöffnet. (Ausserdem scheint es nicht überflüssig zu sein, bei dieser Frage die Aufmerksamkeit der Kliniker auch auf die Beobachtung von M. Stoss zu lenken. Nach ihm würde die Klarheit des bei der Lumbalpunktion erhaltenen Liquors das Vorhandensein einer eitrigen Meningitis nicht ausschliessen.)

Wir sind uns auch selber dessen bewusst, dass eitrige Otitiden in sich allein keinesfalls eine purulente Meningitis zur

Folge haben müssen. Unter anderen können aber auch die vorausgehenden tuberkulösen meningealen Affektionen solche lokalen Praedispositionen schaffen, wodurch die Zirkulation in den angrenzenden Geweben, sowie die Permeabilität der Hirnhäute beeinflusst und die Bahn für das Eindringen der in den Paukenhöhlen sesshaften Eitererreger vorbereitet bzw. eröffnet wird. Die Mischinfektion mit den aus den Otitiden herstammenden Eitererregern konnte somit in unseren Fällen — unseres Erachtens — *sekundär* und zwar an den infolge tuberkulöser Affektionen in ihrer Widerstandsfähigkeit abgeschwächten Meningen entstehen.

Es liegt uns fern, in den eitrigen Mittelohrentzündungen im allgemeinen etwa den einzigen Ausgangspunkt der erörterten Mischinfektionen zu erblicken. In unseren fünf Fällen (Nr. II., III., IV., VI. und VII.) haben uns zu einer Beschuldigung der Otitiden ausserhalb der anatomischen und histologischen Befunde auch die Identität der einerseits aus dem Sekret der Paukenhöhlen und andererseits der aus den meningealen Exsudaten gewonnenen bakteriologischen Untersuchungsergebnisse berechtigt. Aus der Diskussion unserer unter Nr. II. und V. angeführten Fälle geht es aber ausdrücklich hervor, dass wir auch mit anderen Möglichkeiten der Entstehungsweise der meningealen Mischinfektionen, u. a. auch mit einer hämatogenen Abstammung derselben rechnen können.

Zur weiteren Klärung dieser Frage, d. h. um in die Möglichkeiten der hämatogenen Entstehungsweise der Mischinfektionen weitere Einblicke gewähren zu können, möchte ich mich auf die Ergebnisse der an unserem Obduktionsmaterial vorgeführten praeliminaren bakteriologischen Untersuchungen berufen, welche in den folgenden Tabellen: Nr. II., III., IV. und V. zusammengestellt sind.

Tabelle II.  
Bakteriologische Untersuchungen an den Leichen von Phthisikern.  
a) Positive Ergebnisse.

Bezeichnung der einzelnen Fälle	Alter und Geschlecht	Kaverne in der tuberkulös veränderten		Makroskopische tuberkulöse Veränderungen bzw. Eiterungen in anderen Organen	Gewicht der Milz.	Züchtungsergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen ans	
		linken	rechten			Herzblut:	Milz:
		L u n g e					
Nr. 1.	46 Jahre alt. ♀	—	+++ mit eitrigem Inhalt	(Empyema thoracis)	305 g. (schlaff)	Streptokokken.	Streptokokken.
Nr. 2.	14 Jahre alt. ♀	++ mit eitrigem Inhalt.	—	Tuberkulöse Darmgeschwüre	285 g. (schlaff)	Streptokokken.	Streptokokken.
Nr. 3.	21 Jahre alt. ♂	++	++ mit eitrigem Inhalt.	Disseminierte Tuberkeln der Darmschleimhaut. Kehlkopfgeschwüre.	340 g. (schlaff)	Streptokokken.	Streptokokken.
Nr. 4.	26 Jahre alt. ♀	++	+++ mit eitrigem Inhalt.	Tuberkulöse Darmgeschwüre.	365 g.	Gram-positive Kokken.	Negativ.
Nr. 5.	19 Jahre alt. ♀	++ mit eitrigem Inhalt.	+	(Empyema thoracis)	185 gr. (schlaff)	Streptokokken.	(Nicht untersucht.)
Nr. 6.	38 Jahre alt. ♂	—	++	Kehlkopfgeschwüre. Tuberkeln der Darmschleimhaut. (Bronchitis acuta.)	145 g. (schlaff)	Streptokokken.	Streptokokken.
Nr. 7.	50 Jahre alt. ♂	++ mit eitrigem Inhalt.	+++ mit eitrigem Inhalt.		120 gr.	Streptokokken.	Negativ.
Nr. 8.	23 Jahre alt. ♀	—	—	Universelle subakute miliare Tuberkulose Endometritis septica post partum.	300 g. (schlaff)	Streptokokken.	Gram-negative Kokken.

Tabelle III.

Bakteriologische Untersuchungen an den Leichen von Phthisikern.

b) Negative Ergebnisse.

Bezeichnung der einzelnen Fälle	Alter und Geschlecht	Kaverne in der tuberkulös veränderten		Makroskopische tuberkulöse Veränderungen bzw. Eiterungen in anderen Organen	Gewicht der Milz.	Züchtungsergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen aus	
		linken	rechten			Herzblut:	Milz:
		L u n g e					
Nr. 9.	40 Jahre alt. ♂	+++ mit eitrigem Inhalt.	+++ mit eitrigem Inhalt.	Darmgeschwüre. Im Kehlkopf miliare miliare Tuberkeln.	315 g. (schlaff)	Steril.	Steril.
Nr. 10.	43 Jahre alt. ♂	++ mit eitrigem Inhalt.	++ mit eitrigem Inhalt.		108 g. (schlaff)	"	"
Nr. 11.	46 Jahre alt. ♂	++ mit eitrigem Inhalt.	+++ mit eitrigem Inhalt.		180 g. (schlaff)	"	"
Nr. 12.	17 Jahre alt. ♂	+ mit eitrigem Inhalt.	++		165 g. (schlaff)	"	"
Nr. 13.	31 Jahre alt. ♂	+	++	Tuberkulöse Geschwüre der Luftröhre, des Kehlkopfs und Darmes.	160 g.	"	"
Nr. 14.	22 Jahre alt. ♀	+++ mit eitrigem Inhalt.	+++ mit eitrigem Inhalt.		150 g. (schlaff)	"	"
Nr. 15.	42 Jahre alt. ♂	—	—		155 g. (schlaff)	"	"
Nr. 16.	64 Jahre alt. ♂	— Pneumonia gelatinosa + caseosa lobaris.	— Pneumonia gelatinosa resp. caseosa lobaris.		130 g. (schlaff)	"	"
Nr. 17.	21 Jahre alt. ♀	+	—	Tuberkulöse Kehlkopf- und Darmgeschwüre. Endometritis + salpingitis tuberculosa.	145 g. (schlaff)	"	"
Nr. 18.	51 Jahre alt. ♂	+++	+++		100 g. (schlaff)	"	"

Tabelle IV.

Bakteriologische Untersuchungen an den Leichen von Phthisikern.

c) Mit postmortaler bakterieller Invasion vermischte (Fall Nr. 19.) bzw. rein als solche geltende Fälle.

Bezeichnung der einzelnen Fälle	Alter und Geschlecht	Kaverne in der tuberkulös veränderten		Makroskopische tuberkulöse Veränderungen bzw. Eiterungen in anderen Organen	Gewicht der Milz.	Züchtungsergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen aus	
		linken	rechten			Herzblut:	Milz:
		L u n g e					
Nr. 19.	24 Jahre alt. ♂	—	++ mit eitrigem Inhalt.	Tuberkulöse Kehlkopf und Darmgeschwüre.	110 g. (schlaff)	Streptokokken.	Gram-positive Bazillen
Nr. 20.	48 Jahre alt. ♀	—	+ mit eitrigem Inhalt.	Tuberkulöse Kehlkopf- und Darmgeschwüre Disseminierte Tuberkeln in Milz und Nieren.	135 g. (schlaff)	Gram-positive und negative Bazillen und Kokken.	Gram-positive und negative Kokken und Bazillen.
Nr. 21.	30 Jahre alt. ♀	+++ mit eitrigem Inhalt.	—	Tuberkulöse Darmgeschwüre.	220 g. (schlaff)	Gram-positive und negative Bazillen.	Steril.

Tabelle V.

Bakteriologische Untersuchungen an den Leichen von Phthisikern.

d) Saprophyten wurden nachgewiesen.

Bezeichnung des Falles	Alter und Geschlecht	Kaverne in der tuberkulös veränderten		Makroskopische tuberkulöse Veränderungen bzw. Eiterungen in anderen Organen	Gewicht der Milz	Züchtungsergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen aus	
		linken	rechten			Herzblut:	Milz:
		L u n g e					
Nr. 22.	41 Jahre alt. ♂	+++ mit eitrigem Inhalt.	++ mit eitrigem Inhalt.	Tuberkulöse Darmgeschwüre.	145 g.	Tetragenus.	Steril.



Aus diesen orientierenden Untersuchungen wollen wir keine weitgehenden Schlüsse ziehen. Soviel steht aber jedenfalls fest, dass in unserem Autopsiematerial sicherlich auch durch Bakteriaemie gekennzeichnete Mischinfektionen vorkamen.

Diese Behauptung wurde durch die in demselben Krankenhaus (Allgemeines städtisches Spital in Szeged) vorgenommenen Untersuchungen bekräftigt, von wo auch die oben aufgezählten Obduktionsfälle herrührten. Diese am Krankenbett angestellten vorbereitenden, bakteriologischen Blutuntersuchungen bei fiebernden Tuberkulösen hat Herr J. Putnoky (Assistent unseres Instituts) durchgeführt.

Er entnahm wahllos von 10 fiebernden Phthisikern Blut und erreichte damit in Bouillon in 4 Fällen positive Züchtungsergebnisse (bakt. Prot. Nr. 72/926: Streptokokken; Prot. Nr. 86/926: Staphylokokken; Prot. Nr. 75 und Prot. Nr. 76/926: Strepto- und Staphylokokken).

Über ausgedehntere ebenfalls *in vivo* durchgeführte, auch bei den einzelnen und denselben Fällen wiederholten bakteriologischen Blutuntersuchungen werden die Mitglieder unseres Instituts (Herr Dr. J. v. Kup und Herr cand. med. Gerley) berichten.

Zum Schluss möchten wir noch diejenigen unserer Untersuchungen streifen, welche sich auf experimentell hervorgerufene Mischinfektionen bezogen. Meerschweinchen sind teils ausschliesslich mit 3 mgr. Tuberkelbazillen, teils daneben auch mit Staphylokokken ( $\frac{1}{2}$  Schrägagar einer 24-stündigen Kultur) intraperitoneal geimpft. Als weitere Kontrolle dienten noch auch nur mit derselben Staphylokokkenmenge geimpfte Tiere. Durch die intraperitoneale Inokulation der Staphylokokken wurde ein sicherer, gleichzeitig aber ein indirekter Weg für das Eindringen der Keime in die Blutbahn erzielt, welcher uns den natürlichen Verhältnissen näher bringen konnte.

Durch diese praeliminaren Experimente ist es uns nicht geglückt, eine Mischinfektion der Hirnhäute im Sinne einer serös-eitrigen oder eitrig-fibrinösen Meningitis zu erzielen. Aber die Versuche haben gezeigt, dass die mit Staphylokokken und Tuberkelbazillen geimpften Meerschweinchen etwa 13 Tage früher verendeten als die ausschliesslich mit letzteren Keimen, je-

doch mit gleicher Menge geimpften Tiere. Bei den ersteren Tieren waren auch die Veränderungen der inneren Organe (bes. die *der Lungen*) viel vorgeschrittener und ausgedehnter wie das z. B. an einem für unser Museum aufgehobenen Präparat (Nr. „A. 54.“) zu konstatieren ist. Demgegenüber blieben die mit bloss derselben Staphylokokkenmenge gleichfalls intraperitoneal geimpften Meerschweinchen — bis zum spontanen Verenden sämtlicher mit Tuberkelbazillen geimpften Tiere — gesund.

Es ist wohl überflüssig, uns vor Klinikern auf experimentell-pathologische Tatsachen zu berufen. *Brauer und Peters* heben auch u. a. hervor, dass die Mischinfektionen den ungünstigen Verlauf der Tuberkulose unbestreitbar beschleunigen. Andererseits erwähnen sie jedoch auch, dass diese Komplikationen z. B. durch Salizylpräparate günstig beeinflusst werden können. Die Erörterung der Therapie liegt ausserhalb des Rahmens unserer Aufgabe. Wir können auch keine Stellung in der Vakzinebehandlung einnehmen die *Andreatti* empfiehlt, bei der indes *Lafosse* nur in einzelnen Fällen Besserung beobachtete und die nach *Plakonow* geradezu kontraindiziert ist.

Es ist offenbar, dass die Beschäftigung mit der Frage der erörterten Mischinfektionen auch für den Pathologen angezeigt ist. Die diesbezüglichen Forschungen von *Robert Koch* und seiner Mitarbeiter, ferner von *Welch, Sata* usw. wurden eben durch die Pathologen weder allgemein gewürdigt, noch in genügendem Masse weiterentwickelt. *Baumgarten* hielt wohl diese Frage auf der Tagesordnung, — nach einigen Autoren manchmal sogar übertrieben — doch gibt sich in den Prosekturen und gerade unter den Klinikern für diese Frage im allgemeinen kein lebhaftes Interesse kund, obwohl sich eben nach den Angaben von *Brauer und Peters* in etwa 50% der fiebernden Phthisiker „chronische Mischinfektionen“ nachweisen lassen.

Es ist möglich, dass die vorerwähnte hohe Prozentzahl nur für bestimmtes Krankenmaterial von bestimmter Provenienz gilt und im allgemeinen nicht stichhaltig ist (s. *Platonow u. Morosowa*).

Unser Zweck war auf Grund unserer praeliminaren Untersuchungen auf eine etwas vernachlässigte Frage in einheitlicher Beziehung aufmerksam zu machen und darauf hinzu-

weisen, dass der Pathologe zur Bearbeitung dieses in klinischer Hinsicht sehr wichtigen Problems viel Nützliches beitragen kann.

### Literaturverzeichnis.

- Andreatti*, zit. nach Plakonow.  
*Baumgarten*, P. v. Frankf. Zschr. 1923. Bd. 29. S. 430.  
*Brauer* u. *Peters*, Handbuch d. Tuberkulose. Bd. 3. S. 148. (J. A. Barth 1919.)  
*Cornet G.* u. *Kossel H.*, in Kolle-Wassermann, Hbuch. II. Aufl., Bd. 5. S. 487. (Mischinfektion.)  
*Cristea*, Polynukleäre Zellen im Liquor bei tuberk. Meningitis. (Ref. Zschr. f. d. ges. Tbk.-Forschung. (Bd. 26. S. 91.)  
*Fielandt*, Arbeiten aus d. path. Inst. d. Univ. Helsingfors. 1911, Bd. 3, H. 2—4. — (Am 1. Tage d. experimentellen tuberk. Meningitis bei Hunden erscheinen feinkörnige Leukozyten, doch verschwinden sie bald, und erst wenn die „Tuberkeln degenerieren“, wandern sie auf sekundäre Art wieder zurück.)  
*Heile*, Zschr. f. klin. Med., Bd. 55. S. 508. (1904.)  
*Kaup M.* Frankf. Zschr., Bd. 34. H. 1. S. 117—135. (1926.)  
*Koch, R.* Mitteilungen d. Kaiserl. Ges. Amtes. Bd. 2. (1884.)  
*Lafosse*, Soc. Med. d. Hop. Paris. 8. II. 24.  
*Mallory*, Principles of Pathologic Histology. (W. B. Saunders Co. Philadelphia and London.)  
*Manwaring. W. H.* The effects of subdural injections of leukocytes on the development and course of experim. tuberc. meningitis. Journ. Exp. Med., Bd. 17, S. 1—13. (Die artifiziell eingespritzten Leukozyten rufen weder anhaltende Besserung, noch Änderungen in den tuberkulösen Veränderungen hervor).  
*Marchand, Kunz* u. *Neumann*, zit. nach Baumgarten.  
*Petrik O.*, Pathologie d. Tuberkulose. Lubarsch-Ostertag. 1904.  
*Plakonow*, Ref. Zschr. d. ges. Tbk. Forsch. Bd. XXVI. 820.  
*Prudden, F. M.*, New-York Med. Journ. 1894. July 7.  
*Sata, A.*: Über d. Bedeutung d. Mischinfekt. bei d. Lungenschwindsucht. Zieglers Beitr., III. Suppl. Heft. 1899. (Unter Anführung von 83 literarischen Quellen.)  
*Soper* und *Dworski*, Amer. Rev. of Tub., Bd. 11. Nr. 3. S. 200. (Experimentelle tuberkulöse Meningitis und ihre Superinfektion.)  
*Stoss, M.* Jahrb. f. Kinderheilk. 1924, Bd. 105.  
*Stransky E.* Wien. klin. Woch. 1924. Nr. 2. S. 36, (Nach Meningitis cerebrosplin. epid. entstandene Meningitis tuberculosa.)  
*Wells, H. G.* Chemical Pathology Fourth Edition (1920).  
*Wietbold*, Die grossen Exsudatzellen bei Meningitis tub. u. käsiger Pneumonie. Frankf. Zschr. Bd. 26. H. 2. S. 34. 1922.

*Zivago u. Ljubarski*, Ref. Zbl. f. d. ges. Tbk. — Forsch., Bd. XXVI. H. 11—12, S. 677—78. (Im Bauchhöhlenexsudat mit Tuberkelbazillen geimpfter weissen Mäuse und Meerschweinchen wurden die polymukleären Leukozyten von der ersten halben Stunde bis zur 96. — 120. Stunde in den Hintergrund gedrängt (0%—3—10%); sie waren noch in der 2. und 24. Stunde in 20—29% nachweisbar.)

v. *Balogh, E.* „Szegedi Egyetem Barátainak Egyesülete“. Sitzung d. ärztl. Sekt. d. Universit. Ver. in Szeged, am 30. April 1927.

*Derselbe*, Orvosképzés, Jahrg. 1927. Nr. 3. Budapest.

*Platonow u. Morosowa*, Beitr. z. Klinik d. Tub. Bd. 69. H. 6. (Mischinfektion bei Lungentbk. würde nach ihnen selten vorkommen.)

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szeged. (Direktor: Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

---

## In vivo durchgeführte bakteriologische Blutuntersuchungen zur Beurteilung der Häufigkeit chronischer allgemeinen Mischinfektionen bei Tuberkulose.\*)

Von:

Dr. JULIUS v. KUP

Assistent am obigen Institut

und

cand. med. FRANZ GERLEI

\ Praktikant am obigen Institut.

Nach *Jerusalem* kann man an eine Mischinfektion bei Lungentuberkulose ausser auf Grund der bakteriologischen Sputumuntersuchung, auch dann denken, wenn folgender klinische Symptomenkomplex besteht: verstärkte Sekretion, der Eiter ändert seinen Charakter, wird gelbbraun und dickflüssig. Auftreten von Schmerzen mit Temperaturerhöhung, woraus auf die Weiterverbreitung des lokalen tuberkulösen Vorganges zu schliessen ist. Die chronisch verlaufende gutartige Form der Tuberkulose schreitet fort. *Jerusalem* hat daher auch selbst die Wichtigkeit der Bekämpfung der Eiterkokken-Mischinfektionen ausdrücklich hervorgehoben. T. M. *Allison* stellte Studien über den Fieberverlauf der tuberkulösen Kranken an und glaubt, dass das etwa um die Mitte des Krankheitsverlaufes auftretende Fieber von der Menge und Aktivität der Koch-Bazillen abhängt, während die terminalen Temperaturen entweder durch Tuberkulin oder andere Bakterienprodukte hervorgerufen werden. Seine Auffassung stützt er auf das Zahlenverhältnis der Tuberkelbazillen zu anderen ebenfalls im Sputum vorhandenen Bakterien usw. an der Hand von 3 Fällen, die er für beweiskräftig hält.

*Czaplewski* spricht die interessante Behauptung aus, dass

---

\*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.

die Tuberkulose wahrscheinlich infolge der zahlreichen Möglichkeiten einer Mischinfektion einen so stark variierenden Verlauf zeigt.

*Cornet* findet für plötzliche Verschlechterungen bei Lungentuberkulose die Erklärung in der Zerstörung des Lungengewebes durch Streptokokken. Nach *Spengler* verläuft die Lungentuberkulose bloss in einem kleinen Teil der Fälle ohne Komplikationen. Es zeigen nämlich die meisten Fälle Streptokokken-Mischinfektionen, deren aktive Form mit Fieber, deren „passive“ Form ohne Fieber verläuft. *Spengler* stützt seine Auffassung über die Mischinfektion auch auf die Untersuchungen der Sputa.

Die Bevorzugung der Sputumuntersuchungen können wir leicht verstehen, wenn wir daran erinnern, dass man lange Zeit hindurch ausschliesslich die Kavernen für die Ausgangsstelle der Mischinfektion bei Lungentuberkulose gehalten hat. *Sata* vertrat ebenfalls diesen Standpunkt (s. seine Monographie v. J. 1899), da es ihm gelungen war, aus dem Inhalt und auch von der Wand der Kavernen Strepto-, Staphylo-, Pneumokokken und diphtheriebazillenähnliche Stäbchen zu züchten. Das Vorhandensein der Bakterien in der Wand der Kaverne sieht er als unumstrittenen Beweis für die Richtigkeit der Auffassung an, dass die Kaverne die Einbruchspforte der Mischinfektion darstellt. Auch *Veillon* und *Repaci* fanden nur selten Kavernen ohne sekundäre Infektion. Diese beiden Autoren fanden auch anaerobe Bakterien, wie sie von *Buday* bei Lungengangrän beschrieben wurden. Ihres Erachtens rufen diese Bakterien die lokale Gangrän in der Wand der Kaverne im letzten Stadium der Krankheit hervor. Nach *Graeff* bedeutet die unbehandelte Kaverne sehr oft das Todesurteil der Lungenkranken, schon deshalb, weil sie die Eintrittspforte für die oben erwähnte Art der Mischinfektion abgeben kann. Nach *Bacmeister* wird die Bedeutung der Kaverne durch die aus ihr entstehenden Komplikationen bestimmt, von denen im erster Linie die Mischinfektion, ferner Blutungen und Perforationen zu nennen sind, diese wieder können u. A. noch auch als mittelbare Folgen der Mischinfektion auftreten.

Nach *Schmincke* haben wir es je nach der Art der Infektion mit einer sequestrierenden oder abszedierenden (pyoiden)

Kaverne zu tun. An der Wand der Kaverne entscheidet sich die Frage, ob das Virus oder der Organismus der stärkere ist. Die primären, sekundären und terziären Formen der Kavernen entwickeln sich je nach den Phasen der immunbiologischen Prozesse. Unserer Meinung nach ist die pyoide Form nichts anderes, als das erste Produkt einer (der lokalen) Form der Mischinfektion.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen können sie wohl als Einbruchspforten der Mischinfektionen am häufigsten die eitrigen Kavernen (Sata) dienen, aber in bestimmten Fällen können eitrige Entzündungen des Mittelohres (v. Balogh) die der Nebenhöhlen der Nase, sowie andere versteckt gebliebene Prozesse (Tonsillitis?, Darmgeschwüre?) ebenfalls als Infektionsquellen in Betracht kommen.

Schon allein auf Grund dieser Darlegungen könnte man die Sputumuntersuchungen für die Feststellung vorhandener allgemeinen Mischinfektionen nicht verwerten. Für diese Zwecke würde sich unter den bakteriologischen Arbeitsmethoden sicher als das verlässlichste Verfahren: die Hämokultur eignen.

*Canon* und *Pasquale* konnten aus dem Blute an Tuberkulose Verstorbener *Streptococcus pyogenes* züchten. Insbesondere englische Verfasser, wie *Avery*, *Lyall* stellten bei tuberkulösen Kranken Versuche auch mit Blutkulturen an, aber mit negativem Ergebnisse. Diese Untersuchungen stimmten mit den Mitteilungen *Thue*-s aus dem Jahre 1906 überein. *Thue* entnahm nämlich in 16 Fällen Blut von Lebenden. Die Hämokulturen blieben aber alle steril, obwohl von seinen zur Sektion gelangten Fällen drei sich positiv erwiesen. *Pettit* und *Roswell* gelang es in einem Drittel ihrer Fälle Pneumokokken und Streptokokken zu züchten. Bei Blutuntersuchungen raten sie grosse Mengen von Blut zu entnehmen. *Kögel* spricht den Staphylokokken eine grosse Rolle zu, s. E. erscheinen sie jedoch meist vorübergehend, so z. B. nach Lungenblutungen. Gegen Ende der Krankheit werden sie pathogen und verursachen Fieber.

Wie wir aus der uns zugänglichen Literatur ersehen, befassen sich recht viele Autoren mit der Frage der Mischinfektionen, doch fanden wir keine Daten, welche sich auf eine systematische Untersuchung des Blutes beziehen.

Wenn von einigen Forschern bei Blutuntersuchungen ein negatives Ergebnis erzielt worden war, so müssen wir annehmen, dass die Untersuchungen im fieberfreien Stadium ausgeführt und nicht wiederholt wurden. Nach unseren Erfahrungen ist ein positives Resultat nur in fieberhaften Stadien zu erwarten, ferner sind wiederholte Untersuchungen auch bei ein und demselben Falle notwendig.

In folgendem wird über wiederholte bakteriologische Blutuntersuchungen von 100 Tuberkulösen am Krankenbett berichtet, welche wir am Krankenmaterial des Gefängnisospitals in Szeged ausgeführt haben. Da es uns vor allem um die allgemeine Mischinfektion zu tun war, liessen wir die Sputumuntersuchung aus den oben erwähnten Gründen fort.

Wir befolgten folgendes Verfahren: Unter Einhaltung strenger Kautelen sowie peinlichster Asepsis wurden der Kranken je 2—10 cm<sup>3</sup> Blutproben aus der Kubitalvene entnommen und sofort in 100 cm<sup>3</sup> Bouillon gespritzt. Die Bouillon blieb 48 Stunden im Thermostat bei 37°. Aus der Bouillon wurde dann ein Schrägagar beschickt, welcher auf 24<sup>h</sup> in den Thermostat gestellt wurde. Im positiven Falle wurden die Bakterien untersucht, bei negativem Ergebnis jedoch gelangte der Agar neuerdings auf 48<sup>h</sup> in den Thermostat (insgesamt 72<sup>h</sup>) und das Ergebnis erklärten wir erst nach 72 Stunden für endgültig negativ.

Es soll hier besonders darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Untersuchung auf Agar keinesfalls nach 24<sup>h</sup> als negativ abgeschlossen werden darf.

Dieses Untersuchungsverfahren wurde bei allen Kranken wenigstens je zweimal, in zweifelhaften Fällen aber auch öfters ausgeführt.

Insgesamt untersuchten wir, wie oben erwähnt, 100 Tuberkulöse (69 Männer, 31 Frauen). Unsere Ergebnisse sind in folgenden Tabellen zusammengestellt.



Tabelle I.

(Abkürzungen: m = männlich; w = weiblich; Sta: Staphylokokken; Str: Streptokokken; Psdi = Pseudodiphtheriestäbchen; Subt = Bacil. subtilis; Gr. — St = Gramnegative Stäbchen; — = negative Ergebnisse.

Nr.	Geschlecht Alter	Bezeichnung des Hauptleidens	I.	II.	III.	IV.
			Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung
1.	A. S. m. 50	Knochentbk. + Lungentbk.	20. II. Sta.	4. IV. —		
2.	A. J. m. 49	Lungentbk. + Exs. pleur.	23. II. —	4. IV. Sta.	11. IV. —	
3.	A. A. m. 25	Skrophulose	7. IV. —			
4.	B. R. w. 25	"	14. II. Sta.	18. II. Sta.		Anm.: Koch +; jedoch physikalisch Lungen- tuberkulose nicht nach- weisbar.
5.	B. P. m. 25	Skrophulose + Knochen-Lugentbk.	20. II. Psdi.	7. IV. —		
6.	B. L. m. 25	Lungentbk.	20. II. Psdi. + Sta.	4. IV. Psdi. + Sta.		
7.	B. J. m. 21	"	23. II. Sta.	4. IV. —	11. IV. —	
8.	B. J. w. 19	"	27. II. —	5. IV. —		
9.	B. A. m. 21	"	28. III. —	5. IV. Sta.	17. IV. —	
10.	B. A. w. 29	"	30. III. Sta.	2. IV. Psdi.		
11.	B. F. m. 30	"	4. IV. —			
12.	B. L. m. 21	Skrophulose	7. IV. —			
13.	B. I. m. 29	"	7. IV. —			
14.	C. G. m. 34	Nierentbk.	20. II. —	4. IV. —	11. IV. Sta.	

Nr.	Geschlecht Alter	Bezeichnung des Hauptleidens	I.	II.	III.	IV.
			Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung
15.	C. P. m. 33	Skrophulose	7. IV. —			
16.	C. J. m. 28	Skrophulose + Lungentbk.	7. IV. Psdi. + Sta.			
17.	D. L. m. 32	Lungentbk.	15. II. —	31. III. Psdi.	7. IV. —	
18.	É. J. m. 30	Knochentbk.	23. II. —	4. IV. —	11. IV. —	
19.	E. J. w. 32	Lungentbk.	19. III. —	26. III. Sta.	2. IV. —	6. IV. Sta.
20.	F. S. m. 24	"	15. II. Sta.	5. III. Str.		
21.	F. M. m. 24	"	20. II. Sta.	3. III. Psdi.		
22.	F. I. m. 28	"	20. II. —	2. IV. —		
23.	F. J. m. 44	"	26. II. Gr. — St.	5. III. —		
24.	F. I. w. 21	"	23. II. —	5. III. —		
25.	F. I. w. 20	"	23. II. —	1. III. —	8. III. Sta.	
26.	F. G. m. 41	"	27. II. Sta.	5. III. Sta.	26. II. —	
27.	F. J. m. 26	"	9. III. —	17. III. Subt.	23. II. Subt.	27. IV. —
28.	F. F. w. 34	"	5. IV. Psdi.	11. IV. —	18. IV. —	
29.	F. L. m. 44	Knochen-Lungen- tbk. Skrophul.	7. IV. Sta.			
30.	F. R. w. 31	Lungentbk.	25. IV. Sta.			

Nr.	Geschlecht Alter	Bezeichnung des Hauptleidens	I.	II.	III.	IV.	V.
			Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung
31.	G. J. m. 45	Skrophulose	20. II. —	11. IV. —			
32.	G. V. m. 36	Lungentbk.	28. II. —	6. III. —			
33.	G. J. m. 30	"	20. III. —				
34.	G. F. w. 38	"	20. III. —				
35.	G. S. m. 41	"	26. III. —	3. IV. —			
36.	G. F. m. 28	"	7. IV. —				
37.	G. R. w. 23	"	23. IV. —				
38.	H. M. w. 30	"	14. II. —	25. II. Sta.			
39.	H. J. w. 29	"	28. II. Sta.	23. III. —	2. IV. Sta.		
40.	H. V. m. 22	"	3. III. —	10. III. —			
41.	J. M. m. 55	"	13. III. —	26. III. —			
42.	J. P. m. 25	"	26. III. —	29. III. Sta.	13. IV. —		
43.	K. F. m. 38	"	10. II. —	20. II. Psdi.			
44.	K. M. w. 16	"	11. II. —	25. II. Sta.			
45.	K. F. w. 16	"	14. II. Sta.	25. II. —	23. III. —	24. III. Sta.	
46.	K. J. m. 19	"	20. II. Sta.	3. III. Psdi.	7. III. Sta.	2. IV. —	6. IV. Psdi.

Nr.	Geschlecht Alter	Bezeichnung des Hauptleidens	I.	II.	III.	IV.
			Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung
47.	K. S. w. 25	Lungentbk.	27. II. —	5. III. —		
48.	K. J. m. 53	"	28. II. —	6. III. —	16. IV. Sta.	
49.	K. S. w. 32	"	28. II. Psdi + Sta.	9. III. Sta.		
50.	K. I. w. 27	"	20. III. —	26. III. Psdi.		
51.	K. E. w. 15	"	20. III. —			
52.	K. M. w. 19	"	22. III. Sta.	3. IV. —	10. IV. Psdi + Sta.	30. IV. —
53.	K. J. w. 43	"	26. III. —	2. IV. —		
54.	K. M. w. 46	"	27. III. —	3. IV. Sta.	11. IV. —	
55.	K. K. m. 62	"	4. IV. —			
56.	K. L. m. 43	"	4. IV. —			
57.	K. F. m. 36	"	4. IV. —			
58.	K. G. m. 36	Knochen- + Lungentbk.	7. IV. —			
59.	K. J. m. 24	Skrophulose	7. IV. —			
60.	K. V. m. 27	Lungentbk.	21. IV. —	25. IV. Psdi.		
61.	K. L. m. 44	"	5. V. Psdi.			
62.	L. L. m. 30	"	7. IV. —			

Nr.	Geschlecht Alter	Bezeichnung des Hauptleidens	I.	II.	III.	IV.
			Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung
63.	L. J. m. 26	Lungentbk. + Skrophul.	7. IV. Sta.			
64.	M. G. m. 26	Lungentbk.	23. II. Gr. — St.	11. IV. —		
65.	M. J. w. 38	"	13. III. —	26. III —		
66.	M. J. w. 35	"	23. III. Sta.			
67.	N. J. m. 28	"	15. II. Gr. — St.	31. III. Subt.		
68.	N. B. m. 34	Lungen- + Knochentbk.	20. II. Sta.	4. IV. Sta.	11. IV. —	
69.	N. F. I. w. 29	Lungentbk.	27. II. —	7. III. —		
70.	N. J. m. 28	"	14. IV. Psdi. + Sta.			
71.	O. K. m. 33	"	3. IV. Gr. — St. + Gr. — Kokk.	10. IV. —	17. IV. —	
72.	P. M. w. 21	"	11. II. Sta.	9. III. Sta.		
73.	P. M. m. 27	"	15. II. Sta + Psdi.	2. IV. Sta.		
74.	P. J. m. 53.	"	2. IV. Sta.	6. IV. Sta.	4. V. —	
75.	P. L. m. 39	Skrophulose + Lungentbk.	4. IV. —			
76.	R. J. m. 21	Lungentbk.	21. II. —	23. II. Sta.		
77.	R. B. m. 33	"	23. II. —			
78.	R. B. m. 36	Skrophulose	7. IV. —			

Nr.	Geschlecht; Alter	Bezeichnung des Hauptleidens	I.	II.	III.	IV.
			Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung
79.	Sz. A. w. 43	Lungentbk.	11. II. Sta.	28. II. Sta.	30. III. —	
80.	S. M. m. 20	"	15. II. —			
81.	S. J. m. 32	"	20. II. Str.	11. IV. Sta.		
82.	S. L. m. 28	Knochen- Lungen- + Nierentbk.	20. II. —	4. IV. —	11. IV. —	
83.	S. L. m. 32	Lungentbk.	23. II. —	4. IV. Sta.		
84.	S. J. m. 47	"	22. II. —	11. IV. —		
85.	S. R. m. 31	"	23. II. —	11. IV. Psdi.		
86.	S. J. w. 22	"	28. II. Psdi.	6. III. Sta.	9. III. Psdi.	
87.	S. M. w. 16	"	31. III. —	5. IV. —		
88.	S. M. m. 39	Lupus	11. IV. Gr. neg St. + Gr. + Stäb.			
89.	S. M. m. 24	Lungentbk.	25. IV. —	30. IV. Sta.		
90.	S. I. w. 23	"	1. V. Psdi.	7. V. Psdi.		
91.	T. J. m. 22	"	15. II. —	20. II. Sta.	31. III. —	
92.	T. L. m. 22	Skrophulose	23. II. Psdi.	7. IV. Psdi.	11. IV. Sta.	
93.	T. M. m. 36	"	7. IV. —			
94.	V. I. m. 32	Knochentbk.	20. II. Psdi.	4. IV. Sta.	11. IV. Sta.	

Nr.	Geschlecht Alter	Bezeichnung des Hauptleidens	I.	II.	III.	IV.
			Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung	Unter- suchung
95.	V. P. m. 31	Lungentbk.	23. II. —	11. IV. Sta.		
96.	V. K. m. 22	"	16. IV. —			
97.	W. D. w. 26	"	30. III. Psdi.			
98.	Z. A. m. 30	Skrophulose + Knochentbk.	20. II. —	7. IV. —		
99.	Z. R. w. 17	Lungentbk.	27. II. —	5. III. Str. + Sta.	12. III. —	
100.	Z. J. m. 20	"	28. II. —	6. III. —		

N. B. Die in den Fällen: Nr. 23., 27., 64., 67., 71. gewachsene Kolonien haben wir für Verunreinigungen gehalten.

Tabelle II.  
Zusammenfassende Tabelle.

1.					
Zusammen	Männl.	Weibl.	Positive	Negative Fälle	Zweifelhafte
100	69	31	55	40	5

Tabelle III.

2.
<p>Staphylokokken in 44 Fällen 52-mal gezüchtet.  Pseudodiphtheriestäbchen in 16 Fällen 20-mal gezüchtet.  Staphylokokken + Pseudodiphth.-Stäb. in 6 Fäll. 7-mal gez.  Streptokokken in 2 Fällen 2-mal gezüchtet.  Streptokokken + Staphylokokken in 1 Fall 1-mal gezüchtet.  Bacillus subtilis in 1 Fall 2-mal gezüchtet.</p>

Wie aus unserer Zusammenstellung zu sehen ist, war die im Blute nachweisbare Mischinfektion an unserem Material recht häufig. Wir fanden sie in 55% der untersuchten Fälle. Bei der Knochentuberkulose war die Zahl der positiven Fälle doppelt so gross, wie die der negativen. Allerdings müssen wir betonen, dass die Hälfte unserer Knochentuberkulösen auch an schweren Lungenprozessen litten. Bei Skrophulösen ist die Zahl der negativen Fälle grösser, was mit dem klinisch günstigeren Verlauf übereinstimmen dürfte.

Aus dem Blute züchteten wir — wahrscheinlich — fast stets den *Staphylococcus albus* und bloss in einem Falle bestimmt einen *citreus*. Wir sagen „wahrscheinlich“, weil wir manchmal die Beobachtung machen konnten, dass die Kolonien der aufbewahrten Staphylokokkenstämme in ca. 2 Wochen goldgelb wurden. Wir nehmen an, dass es sich in diesen Fällen um *aureus* handelte, welcher die Eigenschaft hatte, den Farbstoff langsam zu produzieren.

Auf Grund anderer und auch unserer Erfahrung lässt sich sagen, dass bei sekundären Bakteriaeämien der Tuberkulösen ausser dem Staphylokokken auch andere wie z. B. die zur Familie der Diphtheriebazillen gehörenden Bakterien eine bedeutende Rolle spielen können. Ob diese Korynebakterien nun als veränderte und avirulent gewordene Diphtheriebazillen oder aber als Pseudodiphtheriebazillen anzusehen sind, lässt sich momentan nicht entscheiden, da sie aber bei der Tuberkulose als Mischinfektion eine wichtige Rolle spielen, möchten wir über diese Frage demnächst anderswo etwas ausführlicher berichten.

Siebenmal gelang es uns auf einmal zwei Bakterienarten aus dem Blute zu züchten, uzw. Korynebakterien und Staphylokokken. Die Kolonien dieser beiden Arten waren auch schon mit freiem Auge auf dem Schrägagar von einander zu unterscheiden.

Streptokokken konnten wir aus dem Blute verhältnismässig selten züchten.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass in der Hälfte der von uns untersuchten Fälle eine allgemeine Bakteriaeämie bestand, doch konnte man in diesen Fällen in Anbetracht des klinischen Bildes von einer akuten Sepsis im klini-



schen Sinne nicht sprechen. Da aber die aus dem Blute der Kranken gezüchteten Bakterien sich bei ihrer Kultivierung durchwegs als virulente Keime erwiesen, es ist denkbar dass sie auf den Verlauf der Grundkrankheit und auf das Verhalten des Organismus *nicht ohne Einfluss waren*.

Aus der ziemlich hohen Prozentzahl unserer positiven Züchtungsergebnisse, so wie aus dem eigentümlichen Vorherrschen der Staphylokokken-Mischinfektionen wollen wir jedoch ohne weiteres keine verallgemeinernden Schlüsse ziehen. Wir möchten ausdrücklich betonen, dass *unsere Untersuchungen sich ausschliesslich auf das Krankenmaterial eines Gefängnisspitals bezogen*. Wir wollen unsere Untersuchungen nun in der Richtung fortsetzen, dass wir den biologischen Eigenschaften, vor allem natürlich der Virulenz der aus dem Blute gezüchteten Bakterien eine erhöhte Aufmerksamkeit schenken.

#### Literaturverzeichnis.

Avery, Oswald T. and Lyall, Harold W.: Concerning secondary infection in pulmonary tuberculosis. (Journ. of med. Research. Vol. 27. 1913. p. 111.)

Allison T. M.: The temperature in pulmonary tuberculosis. (British Medical Journ. 34. 48.)

v. Balogh E.: A szervezet gümö- és genykeltő bakteriumos társfertőzéskörül. (Über die allgem. eitererregenden Bakterienmischinfektionen bei Tbk.) (Orvostudium, Budapest 1927. 326—337.)

Blassberg M.: Positive Typhusbazillenkultur u. Ty.-Agglut. bei Miliartbk. (Wien. Kl. Wochenschrift 1915. S. 1314.)

Bacmeister: Zeitschrift f. Tbc. Bd. 48. H. 7. (Kongress.)

Browne C. L.: Broncho-pulmonary spirochätosis (Castellani simulating pulmonary tuberculosis.) (Lancet 1920. May 29. p. 1164.)

Czaplewski E.: Zur Frage d. Mischinfektion bei d. Tuberkulose. (Zeitschr. f. Tbc. 1926. 45. S. 477.)

Frankfurter: Zur Frage d. Mischinf. bei Lungen Tbk. u. ihre Behandlung. (Wien. Kl. Wochenschr. 1914. S. 802.)

Henius Kurt: Der Einfluss d. Hungers u. v. Staphylokokkeninfektion auf Tbk. Kaninchen. Versuch. v. Schlussfolgerungen auf d. Menschentbk. (Beitr. z. Klin. d. Tbk. 1927. 66. S. 616.)

Kögel B.: Über d. Frage d. chr. Mischinfektion bei Lungen Tbk. (Beitr. Klin. d. Tbk. Bd. 23. 1912. H. 1. S. 75.)

Kirchner: Zum Begriff d. Mischinfektion. (Beitr. z. Klin. d. Tbk. 1926. 64. S. 247.)

*En Lindhagen:* Grippe u. Lugenbtk. (Zeitschr. f. Tbk. Bd. 46. H. 4. S. 321—37.)

*Mac Farland J.:* The finding of alleged bazilli in the blood. (Ref. Zentralbl. f. Bakt. R. 54. 272.)

*Möller Else:* Die chr. Mischinf. bei Lugenbtk. u. ihre Behandlung mit Omnadin. (Beitr. z. Klin. d. Tbk. 1926. 65. S. 35.)

*Manca C.:* Sulla presenza di monille nell'espettorato di ammalati di tubercolosi polmonare. (Giorn. di Batter. e Immunol. 1927. 1. p. 11.)

*Petruschky I.:* Über Mischansteckung b. Tbk. (Beitr. z. Kl. d. Tbk. 1925. 62. S. 43.)

*Pettit, Roswell T.:* Secondary infection in pulmonary tuberc. the recovery of the streptoc. and pneumococ. from the blood. (Journ. of infect. Diseases Vol. IX. 1911. No. 3.)

*Riddliffe J. A. D.:* Mixed and secondary infections in pulmonary tbc. (Zeitschr. für Tbk. Bd. 21. 1914. S. 258.)

*Sata:* Über d. Bedeutung d. Mischinf. bei Lungenschwindsucht (III. Suppl. Bd. d. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. Ziegler 1899).

*Stulbron P.:* Tuberculose et infections associées. Etude critique et expérimentale. (Thèse de Paris 1906.)

*Thue Kr.:* Über Mischinfektion bei Tbk. (Norsk Magazin for Laegevidensgaben 1905. No. 5.)

*Ulrici:* Diagnose u. Therapie d. Kaverne. (Tagung d. Rhein-Westfälischen Tub.-vereinigung, Düsseldorf. 1927. V. 7.)

*Wolff E.:* Moderne Fieberforschung u. Tuberkulosefieber. (Beitr. z. Klin. d. Tbk. Bd. 24. 1912. H. 2. S. 217.)

*Veillon A., Repaci G.:* Des infections secondaires dans la tuberculose ulcéreuse du poulmon. (Ann. de l'Inst. Pasteur T. 26. 1912. p. 300.)

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szeged. (Direktor: Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

---

## Die Einwirkung der Milchsäure auf die experimentelle Tuberkulose der Meerschweinchen.\*)

Von  
Dr. JULIUS PUTNOKY.

Vaillard und Vincent haben im letzten Jahrzehnt des vorigen Jahrhunderts die interessante Beobachtung gemacht, dass falls sie ihren Versuchstieren Tetanusbazillen geschwächerter Virulenz und Milchsäure injiziert haben, der Verlauf der Infektion derselbe war, als hätten sie die Infektion durch einen Bakterienstamm von voller Virulenz hervorgerufen. Laut seinen 1901 mitgeteilten Versuchen, war Himmel nur in diesen Fällen im Stande bei Meerschweinchen mit Ducrey-Bazillen eine Sepsis zu erzeugen, wo er eine halbe Stunde vor der intraperitonealen Einspritzung der Bakterien, Milchsäure in die Bauchfellhöhle injizierte. Er erklärt diese Erscheinung mit der negativen Chemotaxis der Milchsäure. Much berichtet in seiner 1921 erschienenen Arbeit, dass es ihm durch die Kultur auf Milchsäure-enthaltendem Nährböden gelungen ist, nicht pathogene Bakterienstämme (*B. subtilis*, *proteus* X 19, *bac. mycoides*, *sarcina*) pathogen zu machen. Seiner Ansicht nach ist dessen Grund in der bakterienvirulenzsteigernden Wirkung der Milchsäure zu suchen. Diese Behauptung von Much war deshalb auffallend, weil die Milchsäure keimtötender Wirkung ist, wodurch ihre virulenzsteigernde Fähigkeit schwer zu erklären war. Freund bewies 1923 durch die, mit weissen Mäusen und Heubazillen systematisch und planmässig ausgeführte Wiederholung von Muchs Versuchen, überzeugend, dass die Milchsäure nicht die Virulenz der Bakterien steigert, sondern die allgemeine Resistenz des tierischen Organismus schwächt und zwar derart, dass

---

\*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.

selbst ein, ursprünglich nicht pathogener Organismus das Ableben des Tieres verursachen kann.

Auf Grund obiger Erfahrungen haben wir uns das Ziel gesetzt, die Einwirkung der Milchsäure auf die experimentelle Tuberkulose zu untersuchen. Unsere Versuche hatten einen dreifachen Zweck. Da obige Verfasser die Wirkung der Milchsäure bei akut verlaufenden Infektionen untersucht haben, wollten wir feststellen, ob die Milchsäure ihre, den Widerstand des Organismus schwächende Wirkung auch bei, nicht nur in einigen Tagen, sondern 3—5 Wochen, chronisch verlaufenden Infektionen ausübt? Der zweite Zweck unserer Versuche wäre eine praktische gewesen. Uns stehen nämlich zum Ausweis der Tbk.-Bazillen, ausser dem Bereiten von Strichpräparaten und deren mikroskopischer Untersuchung, noch zwei Methoden zur Verfügung: die Züchtung und das Impfen von Meerschweinchen mit dem Untersuchungsmaterial. Wir vermochten mittels unserer, mit L. Surányi gemeinsam, im Bakteriologischen Institut der Budapester Universität, vollführten Versuche, den Beweis zu bringen, dass aus dem Sputum der Tuberkulotiker mit entsprechender Technik die Tbk.-Bazillen in 100% zu züchten waren und das Kulturverfahren auch in solchen 20% positives Resultat ergab, wo wir hilfs des Mikroskopes aus dem Sputum keine Tbk.-Bazillen nachzuweisen im Stande waren. Wir haben in drei, auf Nierentuberkulose verdächtigen Fällen, solchen Urin untersucht, in dessen Sediment wir unter dem Mikroskop keine Tuberkelbazillen gefunden haben, doch in deren Aussaat sich in zwei Fällen die Kolonien der Bazillen entwickelt haben. Obwohl das Züchtungsverfahren so gute Erfolge ergibt, erschwert seinen allgemeinen Gebrauch der Umstand, dass die unmittelbare Züchtung aus einem Versuchsmaterial, eingeübte Technik und entsprechende bakteriologische Einrichtung erfordert. Der Nachweis der Tbk.-Bazillen hilfs Tierimpfung hat auch seine Nachteile. Das Ableben der Tiere erfolgt erst 5—8 Wochen nach der Behandlung mit dem Untersuchungsmaterial. Während dieser Zeit steht der Kliniker in der grössten Unbestimmtheit dem Falle gegenüber, doch ist diese Zeitdauer lang genug dazu, dass der Zustand des Kranken sich bedeutend verschlechtert. Diese Methoden, die die Gestaltung der tuberkulösen Infektion des Versuchstieres beschleunigen sollten (Sobern-

heim etc.) erwiesen sich nicht für einwandfrei. Wir wollten daher — falls unsere Versuche das gewünschte Resultat ergeben — eine Methode ausarbeiten, die die Entwicklung der charakteristischen Veränderungen der geimpften Tiere beschleunigend, den Kliniker in kürzerer Zeit zu dem, ihn so unendlich wichtigen diagnostischen Beleg führt. Schliesslich wollten wir auch auf die Frage Antwort geben, ob die Tuberkelbazillen Eiterung-hervorrufende Wirkung haben. Es sind nämlich viele, die diesen Bazillen eine solche Wirkung zumuten. Viele halten den, in den Kavernen befindlichen Eiter für das Produkt der Tbk.-Bazillen. Andere sprechen von dem „Eiter“ der tuberkulösen kalten Abszesse; Billroth, Ogston, Tilanus, Giessler, Hoffa, Andrewes fanden keine Mikroorganismen in den tuberkulösen kalten Abszessen. Rosenbach, Eiselsberg, Garré, Munster und Orthmann, A. Fränkl, Terillon, Tavel, Pansini nur Tuberkelbazillen ohne Eitererregern, Fränkl, Hoffa, Jakowszki, Roth, Renvers, Netter nur pyogene Bakterien oder dieselben mit Tbk.-Bazillen zusammen. Deshalb nehmen Tavel, Courtois, Suffit und andere an, dass die Tbk.-Bazillen tatsächlich fähig sind Eiterung hervorzubringen, nach anderen Verfassern aber nur in dem Falle, wo sich zu ihnen eitererregende Keime gesellen. Laut Baumgarten und Garré kann der Tuberkelpilz einen solchen Prozess erzeugen, dessen Produkt nur augensichtlich als Eiter imponiert, jedoch mit dem gewöhnlichen Eiter nicht identisch ist. Ihrer Auffassung nach ist der tuberkulöse „Eiter“ eine käsige Masse, die aus fein granuliertem Detritus, Eiweiss, Fette und dekolorierten Blutkörperchen besteht, als wirklicher Eiter aber nur in dem Falle zu betrachten ist, wenn eine vermischte Infektion vorliegt. v. Baloghs Beobachtungen und Untersuchungen wiesen unlängst auch darauf hin, dass die Tuberkel-Bazillen auf den Hirnhäuten rein seröse Entzündung hervorrufen, sobald aber sich zu diesem serösen Exudat auch Eiter gesellt hat, war nicht nur das Vorhandensein, sondern auch im grössten Teil der Fälle die Eintrittspforte von eitererregenden Bakterien festzustellen. Wir wollten all diese Untersuchungen mit experimentellen Beobachtungen ergänzen. Dadurch dass es uns gelang hilfs der entsprechenden Verwendung der Milchsäure mit einem als fakultativ Eitererregender bekannten Keim (Typhusbazillen) in Versuchstieren Eiterungen zustande zu bringen, haben wir

darán gedacht, dass falls die Tbc.-Bazillen auch fakultativ eitererregend sind, ist es zu erwarten, dass sie unter denselben Versuchsumständen ihre normalerweise latent bleibende eitererregende Wirkung ausüben.

Wir wollten uns zuerst über die allgemeine und lokale Einwirkung der Milchsäure auf den tierischen Organismus orientieren. Bezüglich der lokalen Einwirkung haben wir die Erfahrung gemacht, dass wir keine der uns zur Verfügung stehenden drei Sorten von Milchsäure subkutan geben können, denn es trat oft eine so grosse Nekrose auf, dass sie sogar zum Ableben des Tieres führte. Da andere Autoren die Milchsäure stets in subkutaner Injektion gegeben haben, mussten wir annehmen, dass unsere chemischen Praeparate chemisch unrein waren. Die Kontrolle der Milchsäurepraeparate wurde durch die Universitätsapotheke in Szeged ausgeführt. Wir schulden für diese Arbeit Herrn Privatdozenten dr. Ludwig David innigsten Dank. Seinen Angaben nach war Praep. Nr. I. in kleinen Spuren mit Salzsäure, etwas mehr Mannit-, bezw. mit Zinklaktat verunreinigt, das Praep. Nr. II. wies in Spuren Salzsäurereste, bedeutend mehr Schwefelsäurereste auf, ausser dem zeigte es sehr wenig Mannit, bezw. Zinklaktat und in kaum nachweisbaren Spuren Arsen. In dieser Weise haben wir im Laufe der Versuche das bedeutend reinere Praeparat Nr. I. verwendet und haben es ständig in die Bauchfellhöhle injiziert. Wir haben die Impfung der Tuberkel-Bazillen intraperitoneal vorgenommen. Zu unseren Versuchen haben wir aus tuberkulösem Sputum gezüchtete Stämme verwendet. Von der auf dem Eier-Nährböden gewachsenen vierwöchiger Kultur wurde 0.3—0.5—3.0 mgr. in 1 ccm. physiologischer Na Cl.-Lösung emulgiert und diese Emulsion in die Bauchhöhle der Versuchstiere eingespritzt.

Die allgemeine Einwirkung der Milchsäure auf den tierischen Organismus prüfend haben wir dem Verhalten der Temperatur, des qualitativen und des quantitativen Blutbildes unsere Aufmerksamkeit geschenkt. Zuerst haben wir 15 Meerschweinchen zu unseren Versuchen eingestellt. Die Temperatur wurde täglich gemessen und das beiderartige Blutbild abgelesen. In dem ersten vier Tagen der zweiten Woche haben wir in die Bauchhöhle der Tiere Nr. 1—10 täglich 0.5 ccm. 2%-ige Milchsäure eingespritzt;

zur Gegenprobe bekamen die Tiere 11—15 keine Milchsäure. Die Temperatur- und Blutbildkontrolle wurde dabei fortgesetzt. Den Mittelwert dieser Ergebnisse bei jedem einzelnen Tiere gewannen wir derart, dass wir das tägliche, bezw. das wöchentliche Resultat der Auszählungen einzelwise verglichen haben. Nachstehend geben wir immer diese Mittelwerte an.

Die Temperatur der Meerschweinchen ergab im allgemeinen, so vor, wie nach der Milchsäurebehandlung: 38.2 C. Die Milchsäure schien also die Temperatur nicht zu beeinflussen.

Die Zahl der Blutkörperchen ergab sich bei den mit Milchsäure behandelten Tieren, vor und nach der Behandlung folgendermassen:

Durchschnittswerte der

Tiere Nr. 1—10 a) vor der Behandlung:		weisse Blutk.:	10.430.
		rote       "	5,764.000.
b) nach der Behandlung			
mit Milchsäure:		weisse Blutk.:	11.440.
		rote       "	6,060.400.

Die Zahl der Blutkörperchen gestaltete sich bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren Nr. 11—15 folgendermassen:

Durchschnittswerte der

Tiere Nr. 11—15 a) am Anfang des			
Versuches:		weisse Blutk.:	12.800
		rote       "	4,736.000
b) zum Schluss des			
Versuches:		weisse Blutk.:	12.700
		rote       "	6,049.600

Die Zahlen deuten darauf hin, dass die Zahl der roten Blutkörperchen sich sowohl bei den mit Milchsäure behandelten, wie auch bei den, zur Gegenprobe gestellten Tieren erhöht hat und zwar bei den, mit Milchsäure behandelten Meerschweinchen in grösserem Masse. Dagegen blieb die Zahl der weissen Blutkörperchen dieselbe bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren, sie steigerte sich jedoch bei den mit Milchsäure Behandelten nach den Milchsäure-Einspritzungen.

Das qualitative Blutbild hat folgende Veränderungen gezeigt:

Durchschnittswerte vor der Behandlung  
mit Milchsäure der

Tiere Nr. 1—10:	N.: 34,1 ‰	Tiere Nr. 11—15:	N.: 26,6 ‰
	E.: 10,8 ‰		E.: 20,0 ‰
	B.: 0,3 ‰		B.: 0,4 ‰
	Mo.: 2,1 ‰		Mo.: 1,2 ‰
	L.: 52,7 ‰		L.: 51,8 ‰

Durchschnittswerte nach der Behand-  
lung mit Milchsäure der

Tiere Nr. 1—10:	N.: 44,1 ‰	Tiere Nr. 11—15:	N.: 28,4 ‰
	E.: 11,1 ‰		E.: 16,6 ‰
	B.: 0,3 ‰		B.: 0,2 ‰
	Mo.: 4,9 ‰		Mo.: 3,2 ‰
	L.: 39,6 ‰		L.: 51,6 ‰

Diese Angaben bestätigen dass die %-lle Zahl der basophilen weissen Blutkörperchen sowohl bei den mit Milchsäure behandelten, wie auch bei den unbehandelten Tieren unverändert blieb. Die %-lle Zahl der einkernigen weissen Blutkörperchen die, der neutrophilen Leukozyten ist nach der Behandlung mit 10% gestiegen, bei den Tieren ohne Behandlung war höchstens eine 2%-ige Erhöhung zu merken. Die Eosinophilen stiegen bei ersteren und verminderten sich bei den letzteren. Die Lymphozyten verminderten sich bedeutend zufolge der Milchsäurebehandlung, veränderten sich aber der Zahl nach, bei den unbehandelten Tieren nicht.

Wir haben nach diesem Orientierungsversuch im Laufe unserer zweiten Versuchsserie in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens (Nr. 16), 1 ccm. 1%-ige Milchsäure, danach 0.3 mgr. eines auf oben angegebener Weise gezüchteten Tbk.-Bazillenstammes injiziert. Zur selben Zeit haben wir dieselbe Dosis desselben Stammes einem, mit Milchsäure nicht behandeltem Tiere (Nr. 7) eingespritzt. Das mit Milchsäure behandelte Tier verendete am 58. Tage. Bei der Sektion haben wir eine sehr schwere Tuberkulose in den Lungen, in der Leber, Milz und in den inguinalen Lymphdrüsen gefunden. Die Sektion des am selben Tage getöteten zur gleichen Zeit aber ausschliesslich mit Tbk.-Bazillen behandelten Kontrolltieres Nr. 17, hat in den inguinalen Lymphdrüsen eine gewisse Verkäsung gezeigt, sonst war aber das Tier frei von jeder tuberkulösen Veränderung.

Bei der nächsten Gelegenheit (Versuch Nr. III.) haben wir



in die Bauchhöhle zweier Meerschweinchen (Nr. 18—19) drei Tage hindurch, täglich 1—1 ccm. 2%-ige Milchsäure injiziert, dem eine intraperitoneale Injektion von 3 mgr. Tuberkulose-Bazillen folgte. Ein drittes Tier, Nr. 20, haben wir nur mit Tbk. Bazillen geimpft. Das eine mit Milchsäure behandelte Tier erlag 98 Tage, das andere 185 Tage nach der tuberkulösen Infektion. Bei der Sektion zeigte sich eine sehr schwere Tuberkulose der Lungen, Leber und der Milz. Bei dem Tier Nr. 18 waren auch die inguinalen und peritonealen Lymphdrüsen verkäst. Das Tier Nr. 20 ist in 207 Tagen zugrunde gegangen, d. h. 22 Tage später, als die, mit Milchsäure behandelten, und zwar auch an schwerer Lungen-, Leber- und Milztuberkulose.

Wir haben in unserer Untersuchungsreihe Nr. IV. in die Bauchhöhle zweier Meerschweinchen (Nr. 21 und 22) 4 Tage lang je 1 ccm. 2%-ige Milchsäure injiziert und nach der vierten Injektion 3 mgr. Tbk.-Bazillen einverleibt. Das dritte Tier (Nr. 23) bekam nur Tbk.-Bazillen. Das Tier Nr. 21 verkam am 64-ten Tage nach der Infektion. In seiner Lunge, Leber und Milz sind winzige, verstreute Tuberkeln entstanden. In dem am 67-ten Tage verendeten Tiere Nr. 22 war die Tuberkulose bedeutend schwerer, indem sich in den Lungen, Leber und Milz viele verkäste Tuberkeln gezeigt haben. Das Tier Nr. 23 ging am 93-ten Tage nach der Infektion zugrunde, also volle 26 Tage später, als Nr. 21 bzw. 22. Die Sektion erwies nur in der Lunge disseminierte käsige Herde und in der Leber einzelne miliare Tuberkeln.

Nach diesen drei erfolgreichen Vorversuchen haben wir uns entschlossen, eine grössere Serie (17 Tiere: Nr. 24—40) einzustellen. Eine Woche hindurch haben wir bei den Tieren täglich Temperatur gemessen, qualitatives und quantitatives Blutbild untersucht. An den ersten vier Tagen der zweiten Woche haben wir den Tieren Nr. 24—33, 39—40, je 1 ccm. 1%-ige Milchsäure injiziert. Bei den Tieren Nr. 34—38 haben wir keine Milchsäurebehandlung vorgenommen. Nach diesen vier Tagen bekamen die Tiere Nr. 24—38, je 1·5 mgr. Tuberkelbazillen in ihre Bauchhöhle. Die Tiere Nr. 39—40 wurden nicht infiziert. Wir haben die Kontrolle der Temperatur, des qualitativen und quantitativen Blutbildes bis zum Ableben der Tiere täglich fortgesetzt.

Das Körpergewicht der Tiere hat im Laufe des Versuches folgende Veränderungen gezeigt (Mittelwerte):

Körpergewicht der Tiere	Körpergewicht der Tiere
Nr. 24—33, gleich nach der Behandl. mit Milchsäure und Tbk.-Baz.: 553,8 gr.	Nr. 34—38, gleich nach der Infektion mit Tbk.-Bazillen: 381,0 gr.
In der dritten Woche nach der Infekt. mit Tbk.-Baz.: 433,7 gr.	In der dritten Woche nach der Infekt. mit Tbk.-Baz.: 338,2 gr.

Die Zahlen deuten darauf hin, dass während der Durchschnitt des Körpergewichtes der mit Milchsäure behandelten und mit Tbk.-Bazillen eingepfunden Tiere in der dritten Woche eine Abnahme von 34,0 gr. zeigt, war diese Abnahme bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren nur 24,3 gr.

Die Zahl der weissen Blutkörperchen hat sich folgendermassen verändert (Mittelwerte):

Tiere Nr. 24—33 vor dem Versuch:	11.790.	Tiere Nr. 34—38 vor dem Versuch:	12.565
Nach der Behandlung mit Milchsäure und nach der Infektion mit Tbk.-Bazillen:		Nach der Infektion mit Tbk.-Bazillen:	
In der ersten Woche:	14.730	In der ersten Woche:	15.310
In der zweiten Woche:	13.790	In der zweiten Woche:	15.668
In der dritten Woche:	12.110	In der dritten Woche:	10.940

Wir sehen also, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen bei den mit Milchsäure und Tbk.-Bazillen behandelten Tieren in der ersten Woche um 3000 gestiegen, in der zweiten und dritten Woche um 1000—1000 gesunken ist, zum Schluss des Versuches aber doch höher war, als vor der Behandlung. Bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren sehen wir dagegen, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen in der ersten und zweiten Woche gestiegen, in der dritten aber derart gesunken ist, dass sie zuletzt um 2000 weniger war, wie zuvor. Die Zahl der roten Blutkörperchen stieg im allgemeinen langsam, sowohl bei den mit Milchsäure und Koch-Bazillen, wie bei den nur mit den letzteren behandelten Tieren.

Wir haben von den mit Milchsäure und Tuberkel-Bazillen behandelten Tieren Nr. 24 und 25 am 21. Tage nach der Impfung getötet, ebenso auch das nur mit Koch-Bazillen infizierte Tier Nr. 34. Bei den anderen Tieren haben wir das spontane Ableben abgewartet.

Folgende Tafel zeigt die Zeit des Ablebens der mit Milchsäure + Tbk.-Bazillen und der nur mit den letzteren eingepfunden Tiere. (Wir haben auf der Tafel auch die Angaben der vorigen Versuche zusammengefasst.)

Tafel Nr. I.

Mit Milchsäure + Tbk.-Bazillen behandelte Tiere			Nur mit Tbk.-Bazillen behandelte Tiere		
Bezeichnung des Tieres	Lebensdauer der einzelnen Tiere nach der Impfung.	Durchschnittswerte	Bezeichnung des Tieres	Lebensdauer der einzelnen Tiere nach der Impfung.	Durchschnittswerte
Versuch Nr. II. Tier Nr. 16.	58 Tage	94 Tage	Versuch Nr. II. Tier Nr. 17.	getötet	150 Tage
Versuch Nr. III. Tier Nr. 18.	98 "		Versuch Nr. III. Tier Nr. 20.	207 Tage	
Versuch Nr. III. Tier Nr. 19.	185 "		Versuch Nr. III. Tier Nr. 20.	207 "	
Versuch Nr. IV. Tier Nr. 21.	64 "		Versuch Nr. IV. Tier Nr. 23.	93 "	
Versuch Nr. IV. Tier Nr. 22.	67 "		Versuch Nr. IV. Tier Nr. 23.	93 "	
Versuch Nr. V. Tier Nr. 26.	36 "	41 Tage			48 Tage
Versuch Nr. V. Tier Nr. 27.	68 "				
Versuch Nr. V. Tier Nr. 28.	27 "				
Versuch Nr. V. Tier Nr. 29.	43 "		Versuch Nr. V. Tier Nr. 35.	45 "	
Versuch Nr. V. Tier Nr. 30.	32 "		Versuch Nr. V. Tier Nr. 36.	27 "	
Versuch Nr. V. Tier Nr. 31.	33 "		Versuch Nr. V. Tier Nr. 37.	71 "	
Versuch Nr. V. Tier Nr. 33.	42 "		Versuch Nr. V. Tier Nr. 38.	51 "	

Diese Tafel zeigt deutlich, dass die Milchsäurebehandlung ganz bestimmt den tödlichen Verlauf der tuberkulösen Infektion beschleunigt. Währendem in unseren Versuchsserien Nr. II., III. und IV. die mit Milchsäure behandelten Tiere im Durchschnitt um 56 Tage früher eingegangen sind, als die, die wir zur Gegenprobe eingestellt haben, betrug dieser Unterschied in

der Versuchsserie Nr. V. im ganzen nur 7 Tage. Es scheint, dass je längeren Ablauf die tuberkulöse Infektion gehabt hat, d. h., je weniger Tbc.-Bazillen in den Organismus eingedrungen sind, verhältnismässig umso mehr beschleunigte die Milchsäure den tödlichen Ablauf der Infektion.

Da in den, klinisch untersuchten pathologischen Exsudaten meistens so wenig Tuberkelbazillen sind, dass wir sie mit Hilfe des Mikroskopes kaum nachweisen können, wird die Milchsäurebehandlung in solchen Fällen gewiss gute Dienste leisten können.

Es ist möglich, dass der Unterschied der beiden Versuchsserienresultate auch damit zu erklären ist, dass wir die Versuchsreihen II., III. und IV. im Vorfrühling, die Serie des V. im Winter eingestellt haben. Auch ist es nicht ausgeschlossen, dass die verschiedene Fütterung der Tiere in dem Unterschied eine Rolle spielt.

Die nur mit Milchsäure geimpften Tiere Nr. 39—40 sind gesund geblieben.

In unserem Versuche Nr. VI. haben wir getrachtet, die Entwicklung der Tuberkulose bei den mit und ohne Milchsäure behandelten Tieren zu beobachten. Zu diesem Versuche haben wir in die Bauchhöhle von vier Meerschweinchen (Nr. 41—44) 3 Tage hintereinander je 1 ccm. 1%-ige Milchsäure injiziert. Dann haben wir so wohl diesen, wie den mit der Milchsäure nicht behandelten Tieren Nr. 45—48 je 3 mgr. Tuberkelbazillen eingespritzt. Am 15. Tage nach dieser Behandlung haben wir das mit Milchsäure behandelte Tier Nr. 41 und das mit Milchsäure nicht behandelte Tier Nr. 45 getötet. Tuberkulose war makroskopisch bei keinem zu finden. Am 21. Tage nach der Infektion waren in der Leber und in der Milz des Tieres Nr. 42 viele, hirsekorn-grosse Tuberkeln zu sehen; das Tier Nr. 46 zeigte nur in der Milz 2—3 kleine Tuberkeln. Das am 22 Tage verkommene, mit Milchsäure behandelte Tier Nr. 43 wies in seiner Leber und Milz sehr viel Tuberkeln auf, dagegen haben wir bei dem 5 Tage später verendeten Tiere Nr. 47 in der Leber viel, in der Milz nur wenig Tuberkeln gefunden. Endlich fanden wir bei der Sektion der am 36., bzw. am 39. Tage eingegangenen Tiere, dass das mit Milchsäure behandelte Tier Nr. 44 in der Lunge viel Tuberkeln, in der Leber und Milz eine hochgradige

Verkäsung zeigte. Jedoch bei dem mit Milchsäure nicht behandelten Tiere Nr. 48 in der Lunge nur einige, in der Leber und in der Milz aber viel Tuberkeln zu sehen waren.

Die makroskopischen Befunde der im Laufe der Versuchsserie Nr. II—VI. eingegangenen oder getöteten Tiere haben wir in der Tafel Nr. II. zusammengefasst. „+“ bedeutet, dass in dem genannten Organ nur einige (2—3), „++“ bedeutet, dass viele Tuberkeln vorhanden sind, „+++“ deutet auf eine Verkäsung hin.

Die Tafel beweist genau, dass die Tuberkulose der mit Milchsäure behandelten Tiere immer schwerer war, als die, der in derselben Zeit eingegangenen und mit Milchsäure nicht behandelten Tiere. An der Erkrankung waren in erster Linie die Leber und die Milz beteiligt, weniger die Lungen. Wir haben bei den mit Milchsäure behandelten Tieren in 83·33%, bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren jedoch nur in 50% Lungentuberkulose gefunden. Die Niere hat sich besonders resistent gezeigt, indem wir hier nur in einem einzigen Falle usw. bei einem mit Milchsäure behandeltem Tiere, Tuberkeln vorgefunden haben. Wir haben die Niere der in der V. Versuchsserie verwendeten und getöteten Tiere systematisch histologisch verarbeitet, doch haben wir ausser dem vorhin genannten einzigen Fall auch mikroskopisch keine Tuberkulose vorgefunden. Löwensteins, Kortewegs und Löfflers Beobachtungen werden durch unsere Versuche nur bestätigt; sie haben nach der subkutanen Injektion der Tuberkelbazillen bei Meerschweinchen nur selten und unregelmässig Tuberkulose in der Niere gefunden. Die Niere kann nur dann regelmässig mit Tuberkulose infiziert werden, wenn die pathogenen Keime unmittelbar oder durch den Blutkreislauf in die Parenchyme der Niere gelangen. Pagel konnte mittels subkutaner Injektion bei Meerschweinchen Nierentuberkulose erst dann erzielen, wenn er das Tier vorher mit Goldpraeparaten (Sanckrisin und Tryphal) behandelt hat.

Eiterung haben wir während unserer Versuche kein einzigmal gefunden.

Um die resistenzvermindernde Wirkung, die die Milchsäure auf den tierischen Organismus ausübt, erklären zu können, haben wir den Einfluss der Milchsäure auf das retikuloen-

Tafel Nr. II.

Mit Milchsäure behandelte Tiere										Mit Milchsäure nicht behandelte Tiere													
Tuberkulose							Tuberkulose																
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere		Anmerkung		in der Lunge		in der Leber		in der Milz		in den Lymphknoten		in der Niere	
Anmerkung</																							

dotheliale System untersucht. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Bisher haben wir in vier Serien 8 weisse Ratten, 3 bzw. 4 Tage lang mit 1% Milchsäure intraperitoneal behandelt. Dann haben wir nach der 3. bzw. 4-ten Injektion in die Bauchhöhle, bzw. subkutan 1 cm. 4% Trypanblaulösung ein bzw. zweimal gegeben. 4 Ratten haben wir zur Kontrolle, ohne Milchsäureinjektion nur mit Trypanblau behandelt. Bei der Kulmination der Verfärbung haben wir die Tiere getötet und ihre Leber und Milz histologisch bearbeitet. Es fiel schon bei der ersten Betrachtung auf, dass die Organe der mit Milchsäure nicht behandelten Tiere viel intensiver gefärbt waren, wie die der anderen. Das mikroskopische Bild ergab, dass die zu dem retikuloendothelialen System gehörigen Zellen der Leber, bei den mit Milchsäure behandelten Tieren das Trypanblau in viel kleinerem Masse aufgenommen haben, als die der Kontrolltiere. Wenn wir also annehmen können, dass das Trypanblau die Funktionstüchtigkeit des retikuloendothelialen Systems tatsächlich pünktlich aufweist, so dürfen wir behaupten, dass die Milchsäure die Tätigkeit dieses Systems schädigen mag, oder wenigstens auf die Leber eine derartige Wirkung auszuüben im Stande wäre. Es ist bekannt, dass die Leber in dem tierischen Organismus eine entgiftende Rolle spielt. Falls also die Milchsäure fähig ist, die Tätigkeit der Leber zu beeinflussen, ist es möglich dass sie auch deren entgiftende Arbeit beeinflusst. Die Tuberkelbazillen könnten also ihre Toxinwirkungen bei den mit Milchsäure behandelten Tieren auch nach solch einer Vorstellung viel schneller ausüben, als bei den mit Milchsäure nicht behandelten Tieren.

Wir können die Resultate unserer Versuche in Folgenden zusammenfassen:

1. Die künstlich angewandte Milchsäure übt ihre lokale Wirkung auf den tierischen Organismus derart aus, dass — falls das Milchsäurepräparat chemisch nicht ganz einwandfrei rein ist — an der Impfstelle eine oft hochgradige Hautnekrose zustande kommt.

2. In Bezug auf die allgemeine Einwirkung der Milchsäure haben wir gefunden, dass sie die Temperatur der Tiere und die Zahl ihrer roten Blutkörperchen nicht wesentlich beeinflusst. Die Zahl der weissen Blutkörperchen steigt. Das qua-

litative Blutbild unterliegt einer Veränderung, indem die %-elle Zahl der neutro- und eosinophilen Leukozyten wächst, die der Lymphozyten bedeutend fällt.

3. Die Milchsäure beeinflusst kurzgefasst folgendermassen die experimentelle Tuberkulose:

Die Fieberkurve der mit Milchsäure + Tuberkelbazillen behandelten Meerschweinchen stieg steiler und höher, ihr Körpergewicht sank bedeutender, als die der behufs Kontrolle nur mit Tuberkelbazillen eingepfunden Tiere. Das Verenden der zuerst bezeichneten Tiere fand früher statt und bei ihrer Sektion ergaben sich viel schwerere tuberkulöse Veränderungen, als bei den ausschliesslich nur mit Tuberkelbazillen behandelten Tieren.

4. Die Niere zeigte einen auffallenden Widerstand, indem unter 31 mit Tuberkelbazillen infizierten Tieren nur ein einziges, mit Milchsäure behandelte Tier die Tuberkulose dieses Organs aufwies.

5. Wir sahen im Laufe unserer Versuche kein einzigesmal Eiterung, welche durch Tuberkelbazillen hervorgerufen worden wäre. Daher müssen wir bestreiten, dass die Tuberkelbazillen fähig wären, Eiterung zu verursachen, bzw. dass sie fakultativ eitererregend wären.

6. Das Resultat unserer bisherigen vorläufigen Untersuchungen weist darauf hin, dass die Milchsäure die Funktion der Leber bzw. die des in dieser befindlichen Teiles des retikuloendothelialen Apparates zu schädigen im Stande ist. Falls diese Wirkung auch die entgiftende Arbeit der Leber betrifft, wäre vielleicht zu erklären, warum die pathogene Wirkung der Tuberkelbazillen bei den mit Milchsäure behandelten Tieren eine viel raschere und intensivere war, als bei denen, die nicht so vorbehandelt waren.

Es dient mir zur angenehmen Pflicht, meinem Institutskollegen, Herrn Franz von Gerley der die Anfertigung der qualitativen Blutbilder und die der histologischen Praeparate mit unermüdlichen Fleiss und sehr gewissenhaft vollbrachte, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.



**Literatur.**

- E. v. Balogh:* Orvosképzés. Jg. XVII. Nr. 3. (Budapest, 1927.)  
*Bücker:* Wiener klinische Wochenschrift. 1925. Nr. 43.  
*J. Freund:* Zeitschrift für Hygiene. Bd. 97. Heft 3—4. 1923.  
*W. Janowszky:* Zieglers Beiträge. Bd. XV. S. 128.  
*H. Much:* Deutsche medizinische Wochenschrift. 1921. Nr. 21.  
*H. Much:* Münchener medizinische Wochenschrift. 1912. Nr. 16.  
*H. Much:* Münchener medizinische Wochenschrift. 1912. Nr. 13.  
*Pagel:* Verhandlung d. D. Path. Gesellschaft. Tagung 21. S. 347.  
*Surányi und Putnoky:* Orvosi Hetilap. 1925. Nr. 3. Centralblatt für Bakteriologie. Originale. Bd. 94. S. 401.
-

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szeged. (Direktor: Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

---

## **Über die Beeinflussung der experimentellen Meerschweinchen-Tuberkulose mit Cholesterin-Fütterung. \*)**

Von

Dr. J. v. KUP, Assistent an obigem Institut.

### **I.**

Zu meinen vor nahezu zwei Jahren begonnenen Versuchen gaben mir — nicht in letzter Linie — Mitteilungen klinischen Gegenstandes Anregung, die sich mit der supponierten entgiftenden Wirkung des Cholesterins beschäftigen. Diese Frage wurde gerade in Verbindung mit der Menschen-Tuberkulose berührt. Das Ausbleiben des von der therapeutischen Anwendung erwarteten Erfolges etc. veranlassten mich, mich mit dem in der Überschrift angeführten Gegenstand zu befassen. Bei unseren Versuchen hatten wir die Absicht, zuerst die Wirkung der Cholesterin-Fütterung allein, nachher kombiniert mit der tuberkulösen Infektion zu untersuchen. In beiden Fällen waren wir genötigt, uns — schon wegen äusserer Schwierigkeiten — auf den rein histologischen Nachweis des Cholesterins zu beschränken. Wir sind uns dessen bewusst, dass wir so von den bedeutenden Vorteilen der biochemischen Analyse absehen mussten, auf der anderen Seite gingen wir aber ihren bekannten Nachteilen aus dem Wege. Mit Hilfe der histologischen Untersuchungen war uns jedenfalls das Studium der feineren topographischen Verhältnisse der visibilen Fette möglich geworden.

Will man Cholesterin bzw. seine Verbindungen histologisch nachweisen, dann verwendet man bekanntlich am sichersten das Polarisationsmikroskop. Obzwar zu diesem Zwecke

---

\*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.

hiedurch ein einfaches und verlässliches Verfahren zur Verfügung steht, hat es dennoch den Nachteil, dass man im Dunkelfeld weder von den zellulären noch von den feineren histotopographischen Verhältnissen eine Vorstellung gewinnen kann.

*Golodetz* gelang es als erstem, die von *Salkowski* empfohlene chemische Cholesterin-Reaktion auch in Gewebsschnitten anzuwenden. Das Wesen seines Verfahrens besteht darin, dass die Gefrierschnitte in eine 30% -ige Formalinlösung gelegt und nach dem Auswaschen in Wasser auf einen Objektträger gebracht werden; hierauf werden auf die Schnitte ein- zwei Tropfen konzentrierter Essigsäure geträufelt. Das in den Zellen enthaltene reine Cholesterin nimmt hierauf eine tiefbraune Farbe an. Diese Reaktion, die sich sozusagen vor den Augen des Untersuchers abspielt, hat den Nachteil, dass sie nur mit reinem Cholesterin zustandekommt, mit seinen Ester-Verbindungen nicht, und dass sie in  $1\frac{1}{2}$ —50 Minuten vollständig verschwindet. Einige Autoren erwähnen, dass manchmal *reine Ölsäuren* und *Neutralfette* eine ähnliche Reaktion geben, diese färben sich aber bei weitem nicht so tief braun, wie das reine Cholesterin.

A. *Schultz* wandte auf Veranlassung M. *Bürger's* die Liebermann-Burchardsche Reaktion in Gefrierschnitten an. Wie es sich zeigte, ist sie zum Nachweis des Cholesterins in Geweben genügend empfindlich. (Die colorimetrische Methode von *Autenrieth* und *Funk* beruht auch auf dieser Reaktion.) Nach dem Liebermann-Burchardschen Verfahren wird dem in Chloroform gelösten Cholesterin bzw. den Cholesterinestern essigsaures Anhydrid und tropfenweise Schwefelsäure hinzugesetzt. Es entsteht vorübergehend erst eine rote, dann eine blaue und schliesslich eine bleibende grüne Verfärbung. *Schultz* verwendete diese Reaktion in der Weise, dass er zuerst gleiche Mengen essigsauren Anhydrids und Schwefelsäure miteinander vermengte, dieser Mischung einige Tropfen Chloroform hinzusetzte und die so entstandene ganze Lösung langsam auf den vorher auf den Objektträger gebrachten Gefrierschnitt tropfen liess. Die Teile der Gewebeschnitte, die Cholesterin bzw. Cholesterinester enthielten, zeigten der Reihe nach alle Farbenschattierungen der Liebermann-Burchardschen Reaktion. Als Fehler dieses Verfahrens erwähnt *Schultz* den Umstand, dass

die Cholesterinester-Fettröpfchen manchmal ihren Ort ändern und dass das Gewebe selbst infolge der Säurewirkung leidet.

Bei meinen Versuchen gelang es mir, den ersten der von *Schultz* angegebenen *Fehler zu beseitigen*. Es zeigte sich nämlich, dass die *Temperatur*, bei der die Reaktion nach den Angaben von *Schultz* ausgeführt wird, gerade auf das Verhalten der Fettröpfchen von grossem Einfluss ist. Wurden die Versuche im kalten Raume oder über Eis ausgeführt, dann blieb die Anordnung der Fettröpfchen in den Gewebeschnitten unverändert. Sobald aber die Reaktion im Thermostat bei 37° C. vor sich ging, verliessen die Cholesterinester-Fettröpfchen ihren Ort und sammelten sich zu grösseren Tropfen an.

Bei späteren Versuchen erhielt *Schultz* dadurch, dass er das Chloroform wegliess und bloss eine Mischung von Schwefelsäure und Essigsäure zu gleichen Teilen verwendete, bessere Ergebnisse. Für typisch hält er die dunkelgrünen Tropfen, während die blassgrünen s. E. wenig Cholesterin enthaltende Lipoid darstellen. Kommt es zur Ausscheidung der Cholesterinester in der Form von tafelförmigen Krystallen, dann färbt sich bloss der Rand dieser Krystalle. Als einen *Nachteil* mussten wir es der Reaktion anrechnen, dass die mit grosser Mühe hergestellten Präparate auf keinerlei Weise zu konservieren waren. Es *gelang nicht*, das vollständige *Verblässen* der Farben in ca. zwei Stunden *zu verhindern*.

Während meiner weiteren Untersuchungen gelang es mir jedoch, *auch diesen letztgenannten Fehler zu beseitigen*. Meine Präparate unterscheiden sich, was Intensität und Tönung der Farben anlangt, in nichts von den mit der *Schultz'schen* Original-Methode hergestellten Präparaten und besitzen überdies den grossen Vorzug, *dass sie — 6 bis 7 Monate — ganz unverändert blieben*. (Technisches s. w. unten.)

Schon *Schultz* weist darauf hin, dass das Sonnenlicht für das Gelingen der Präparate eine wichtige Rolle spielt. Die schönste Blaufärbung der Cholesterinester erhielt er an hellen Junitagen. Nach den Untersuchungen *Wirldaus'* verändert sich das Cholesterin auf die Einwirkung von Luft und Sonnenlicht derart, dass schon mit Essigsäure oder Schwefelsäure allein eine Farbenreaktion zu erhalten ist. Seiner Ansicht nach bildet sich „Oxycholesterin“, dessen Struktur noch nicht vollständig

geklärt ist. Die Beobachtung *Chalatows* scheint für die Richtigkeit dieser Annahme zu sprechen: bei der Oxydation von Cholesterin mit Eisenchlorid und Chromsäure entsteht Oxycholesterin. *Schultz* konnte dies mit Hilfe einer mikrochemischen histologischen Reaktion bestätigen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sprechen für die Richtigkeit der Annahme *Schultz'* bzgl. der bedeutenden Rolle des Lichtes. Wie ich im Laufe meiner Untersuchungen feststellen konnte, üben ausser Sonne und Luft auch künstliche Lichtquellen einen Einfluss — in obigem Sinne — auf das Cholesterin aus. (Unter künstlichen Lichtquellen hat sich bei meinen Versuchen die Quarzlampe am besten bewährt.)

#### Technik der modifizierten Reaktion:

Fixierung in 10%-iger Formalinlösung wenigstens einen Tag, am besten aber eine Woche lang. Zerschneiden der fixierten Objekte in ca. 1·5 mm. dicke Stückchen, 1—2 Tage in Quellwasser an der Luft stehen lassen, stets ganz mit Wasser bedecken. Anfertigen der Gefrierschnitte in zweierlei Dicken usw. 6—8  $\mu$  (wurden zur Kontrolle als Nativpräparate verwendet) und 8—16  $\mu$  (für die eigentliche Reaktion). Letztere wurden wegen des gegen die Säuren erforderlichen grösseren Widerstandes dicker gewählt. Die Gefrierschnitte bleiben nun noch 4—6 (in den Sommermonaten 2—3) Tage in Quellwasser, werden dann mit Wasser auf den Objektträger gebracht und bis zum vollständigen Trocknen liegen gelassen. Hierauf werden mittels Glasstabes 2 Tropfen einer 10%-igen wässerig-alkoholischen Fuchsinlösung auf das Präparat geträufelt und nach 3 Minuten 1—2 Tropfen conc. Schwefelsäure (je nach der Grösse des Schnittes). Rasches Auflegen des Deckglases. Umrahmung mit Paraffin.

Während die *Schultz'sche* Reaktion sozusagen vor den Augen des Beobachters vor sich geht, vergehen bei dieser Modifikation bis zur letzten Phase (d. i. das Smaragdgrünwerden der blauen Tropfen) ca. 48 Stunden. Der Vorteil unserer Modifikation liegt aber, wie gesagt, darin, dass wir auf diese Weise für längere Zeit (auf Monate) aufhebbare farbenbeständige Präparate erhalten können.

---

In dem ersten Teil meiner Versuche erhielten die Tiere bloss Cholesterin allein. Nach Ignatowski und Starokadomski, Stukei, ferner *Chalatow*, die ihren Versuchstieren (Meerschweinchen) eine Tagesdosis von 0,5—0,8 g. Cholesterin verabreichten, gab auch ich täglich 0,5 g. Cholesterinum purissimum-Merck, ausser dem gewöhnlichen Futter. Zur Fütterung mit Cholesterin allein wurden drei Meerschweinchen eingestellt, die mit 8 Kontrolltieren zusammen in einem Käfig unter sonst gleichen äusseren Verhältnissen untergebracht waren. Zufälligerweise brach während der Beobachtungszeit im Tierstall eine durch Bronchopneumonien gekennzeichnete Endemie aus, die fast alle Tiere befiel. Während nun die Kontrolltiere die Krankheit nach kurzem Unwohlsein überstanden, gingen zwei der Versuchstiere am 11. und 12. Tage der Beobachtung bezw. am 3. und 4. Krankheitstage zugrunde. Bei dem dritten Tiere wurde hierauf die Cholesterin-Dosis auf 0,25 g. herabgesetzt, es erholte sich rasch und lebte noch 40 Tage.

#### Aus dem Beobachtungsprotokoll:

Beginn der Versuche mit Cholesterin allein am 18. Okt. 1926. Tier No. 5. (das eine der beiden früh verendeten Meerschweinchen). Erhält täglich 0,5 g. Cholesterinum puriss. Merck. Bis zum 26. Okt. keine Veränderung. Am 27. Okt. sieht das Tier matt aus, am 28. u. 29. Verschlechterung. Am 30. Exitus.

Die Obduktion zeigt am Herzen keine besondere Veränderung. An der Innenwand der Aorta finden sich hyaline Plaques. Die Lungen sind stark hyperämisch. An der viszerale Pleura sieht man zahlreiche kleinere und grössere Blutungen. Die grösseren Bronchien sind hyperämisch. Gehirngefässe hyperämisch. Abdominalorgane o. B. Die histologische Untersuchung ergibt hämorrhagische Bronchopneumonie.

Tier No. 9. Ähnlicher Verlauf und Obduktionsbefund.

Tier No. 12. (Das Cholesterin-Tier, das am Leben blieb). Körpergewicht 486 g. Täglich 0,5 g. Cholesterin puriss. Merck. bis zum 1. Nov. von da ab bloss 0,25 g. Vom 1. bis zum 20. Nov. Gewichtszunahme bis 545 g, dann stabil bis zum 2. Dez., hierauf Gewichtsabnahme bis 345 g, in den letzten Tagen Verschlechterung des Befindens, Exitus am 10. Dez.

Obduktionsbefund: An der Aorta sind an der Innenwand gelblich-weiße, über die Oberfläche etwas hervorragende, glatte, nirgends usurierte Plaques zu finden u. zw. meist am Arcus, etwas weniger an der Aorta thoracica, die wenigsten knapp oberhalb des Isthmus.

Die Oberfläche der Lungen zeigt unregelmässigen Blutreichtum. Im allgemeinen sind sie lufthaltig nur an einzelnen Stellen sind sie kompakter.

Aus den letzteren Herden entleert sich von der Schnittfläche weder Blut noch seröse Flüssigkeit.

Die Milz ist kleiner als gewöhnlich Gewicht 1 g.

Gehirn, Nieren, Nebennieren, Pankreas o. B.

Eine auffallende Veränderung zeigt die Leber. Sie hat ein Gewicht von 25 g, ist bedeutend grösser als gewöhnlich, u. im allgemeinen von blassbrauner Farbe. Ihre Schnittfläche ist blutarm und stellenweise blassgelblich. Die Struktur gut sichtbar. Gallenblase kirschgross, enthält dünnflüssige gelbliche Galle.

Bei der histologischen Untersuchung sieht man an den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Lungenschnitten die kleinen bis mittleren Gefässe der Lunge ganz mit roten Blutkörperchen gefüllt. An vielen Stellen sind in der Umgebung der Bronchien die Alveolen mit einer Zellmasse ausgefüllt, die aus Epithelzellen, Lymphozyten und wenigen Polynukleären besteht. Mehrfach finden sich grössere Zellen mit breitem Protoplasmarand, die mit gelbbraunen Körnchen gefüllt sind. Die Zylinderepithelzellen der grösseren Bronchien sind gedunsen, an mehreren Stellen ist auch das Lumen der Bronchien mit einer Zellmasse gefüllt. In der Umgebung der Bronchien findet man stellenweise Zeichen einer peribronchitischen Entzündung. Fettartige Substanzen, oder doppelbrechende Cholesterinfette waren in der Lunge mit keiner Methode nachzuweisen.

An den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten der Leber fällt auf, dass in der Umgebung der Zentralvene das Zellprotoplasma zu Gunsten der Fettröpfchen fast ganz geschwunden ist und dass an vielen Stellen auch die Kernfärbung abgeschwächt ist. An den mit der Cholesterin-Methode gefärbten Schnitten zeigt sich, dass die in Zellprotoplasma liegenden Fettkörper grösstenteils aus *Cholesterin* bestehen. Während mit der Sudanfärbung und mit der modifizierten Cholesterin-Färbungs-Methode eine schwere Fettinfiltration; an einzelnen Stellen, wo sich die Kerne bloss schwach färbten, sogar Zeichen einer fettigen Degeneration nachgewiesen werden. Das interlobäre Bindegewebe war bloss mässig vermehrt.

In der Milz ist die Intima der mittleren und kleinen Blutgefässe verdickt. Zahlreiche Gewebeblutungen. Mit der Sudanfärbung ist wenig Fett nachzuweisen, mit dem von uns modifizierten Schultzschen Verfahren finden sich jedoch im Retikulendothel der Milz diffus fein verteilte smaragdgrüne Körnchen, welche für das Vorhandensein der Cholesterinfette sprechen.

In den Nieren sind die Blutgefässe überall mit Blut gefüllt. Die Glomeruli sind unverändert, in den gewundenen und geraden Harnkanälchen ist jedoch die Kernfärbung verschwommen, stellenweise fehlt sie ganz.

Interessant ist die Veränderung der Innenwand der Aorta. Sie ist stark verdickt, in ihren tieferen Schichten fallen eckig begrenzte, mit Hämatoxylin-Eosin nicht gefärbte Stellen auf, die sich mit der modifizierten Cholesterin-Methode lebhaft grün färben.

Es handelt sich also um *zweierlei Veränderungen*, die an der *Aorta der Cholesterin-Tiere* zu finden waren. Erstens um die *Proliferation* an der Innenwand, zweitens um die *Cholesterin-Verfettung* in den tieferen Schichten der Intima.

Veränderungen an der Intima der Blutgefäße in der Form kleiner Knötchen sah *Siegmund* bei protrahierten Erkrankungen von Meerschweinchen und Kaninchen entstehen, z. B. bei Typhus-, Coli-, Staphylokokkeninfektionen; nach der Infektion mit abgeschwächten Tuberkelbazillen fand er die Intima der Gefäße der Milz, Leber und Lunge verändert.

*Pende* und *Nessler* halten die Intimagranulome nicht für eine seltene Erscheinung; am häufigsten fanden sie sie bei tuberkulösen Meerschweinchen, die mit einem Farbstoff, z. B. Trypanblau und Cholesterin, gefüttert wurden.

Da ich bei den wenigen Tieren, die mit Cholesterin allein gefüttert wurden, in allen Fällen eine Veränderung der Intima fand, ist es sehr wahrscheinlich, dass es nicht erst der chronischen Infektion oder der Verfütterung eines Farbstoffes bedarf, sondern dass schon die Fütterung mit Cholesterin allein genügt, um eine Veränderung der Intima der Aorta in der obigen Form hervorzurufen.

In einer zweiten Versuchsreihe untersuchte ich die Wirkung des Cholesterins auf die experimentelle Tuberkulose bei Meerschweinchen. Die Versuchstiere wurden in drei Gruppen geteilt.

Gruppe I. Nach intraperitonealer Impfung mit Tuberkelbazillen wurde am Ende der dritten Woche der Infektion mit der Cholesterin-Fütterung begonnen.

Gruppe II. Etwa zwei Wochen später nach der vollen Entwicklung der Cholesterin-Steatose wozu nach den bisherigen Erfahrungen eine ca. 6 Wochen dauernde Cholesterin Fütterung nötig sein soll, wurden die Tiere mit der selben Menge des in der vorigen Gruppe verwendeten Tuberkelbazillenstammes infiziert.

Gruppe III. Nach einer drei Wochen dauernden Cholesterin-Fütterung wurden die Tiere intraperitoneal wie bei den vorigen Gruppen infiziert und mit Cholesterin bis zu dem Tage des Exitus weiter behandelt.



Ausserdem wurden noch 4 Kontrolltiere eingestellt, die zur selben Zeit und auf die gleiche Weise bloss mit Tuberkelbazillen infiziert wurden und kein Cholesterin erhielten.

### *Gruppe I.*

#### *Tier Nr. 1/a.*

Körpergewicht 430 g. Infiziert am 31. Dez. 1926 mit einer Platinöse des humanen Tbc.-Stammes Nr. 4. Bis zum 21. I. 1927 normale Kost. Von da ab wird das normale Futter täglich mit 0.25 g. Cholesterinum puriss. Merck vermengt; solange dieses gemischte Futter nicht verzehrt war, erhielt das Tier nicht anderes. Temperatur vom 12. I. an stets zwischen 39° und 40°. Das Blutbild bleibt unverändert. Körpergewicht am 25. I. 386 g., 29. I. 371 g., 3. II. 320 g. und am 4. II. erfolgt der Exitus.

Obduktion: Perikard o. B., Herzmuskel gelblich verfärbt. Lungen von mittlerem Blutreichtum. An der viszeralen Pleura beiderseits ca. stecknadelkopfgrosse Tuberkeln. Die Schnittfläche der Lungen ist voll mit Tuberkeln. Keine Kaverne. Milz vergrössert, 7 g. Durch die Kapsel sieht man mehrere verschieden grosse verkäste Herde durchscheinen, an der Schnittfläche zahlreiche Tuberkeln, ebensolche am Bauchfell. Leber vergrössert, 21 gr., blass gelb. braun. An der Schnittfläche sieht man einzelne ausdrücklich gelbe Stellen. Nieren, Nebennieren, Gehirn o. B.

Histologischer Befund: Lunge: An den mit Hämato-Eos. gefärbten Präparaten sind mehrere nekrotische Herde zu sehen (keine Riesenzellen). In der Umgebung dieser Gebiete sind teils die Gefässe hyperämisch, teils die Alveolen mit Exsudat gefüllt. Die Cholesterin-Färbung ergibt an den nekrotischen Stellen smaragdgrüne Körnchen. Sonst kein Cholesterin nachweisbar.

Leber: Häm.-Eos.-Präparate zeigen abwechselnd lebhaft und schwach gefärbte Stellen. An mehreren Stellen Zeichen der Nekrose. Sudanfärbung zeigt am Rande der Lobuli grössere rot gefärbte Fetttropfen. In den mit der Cholesterinfärbung behandelten Präparaten sind in der Umgebung der Zentralvene in einem grossen Teile der Zellen (im Protoplasma) lebhaft grün gefärbte (Cholesterin-) Fetttropfen zu sehen. Die Gallenwege sind auffallend stark gefüllt. In den Hämato-Eos.-Präparaten der Milz sieht man zahlreiche homogene Stellen. An einzelnen Stellen ist die Intima der Gefässe verdickt. Die Sudanfärbung ergibt wenig kleinere Fetttropfen, nach der Cholesterinfärbung werden ganz feine grünliche Körnchen sichtbar.

Nieren o. B. In den Nebennieren viele, mit Sudan rot gefärbte Fettkörnchen. Cholesterinfärbung: diffus verteilte feine Tröpfchen von mässiger Menge.

Im Gehirn und Knochenmark Cholesterin bloss in Spuren nachweisbar.

Tier 1/b. Körpergewicht 535 g. Infiziert wie Tier 1/a. am 31. XII, 1926, vom 21. I. 1927 an täglich 0.25 Cholesterin. Verlauf ähnlich wie bei 1/a, Exitus am 2. II. 1927. Makro- und mikroskopischer Obduktionsbefund

im wesentlichen derselbe wie bei 1/a, vielleicht noch stärkere Bauchfell-Tuberkulose.

Kontrolltier 1/c.

Körpergewicht 550 g. Infektion mit demselben Stamm und auf dieselbe Weise wie bei 1/a, am 31. XII. 1928. Temperatur vom 11. I. 1927 an durchschnittlich unter 39. Exitus am 27. II. 1927.

Obduktionsbefund: Mässige fettige Degeneration des Herzmuskels. Lungen hyperämisch. An der viszeralen Pleura einige durchscheinende Tuberkeln. Keine Kaverne. Am Peritoneum keine Tuberkeln, Milz wenig vergrössert, 3,5 g, unter ihrer Kapsel einige stecknadelkopfgrosse Tuberkeln. Leber 17 g, blassbraun unter der Kapsel zahlreiche Tuberkeln, Schnittfläche blass, anämisch mit zahlreichen Tuberkeln verschiedener Grösse. Nieren und Nebennieren sowie Gehirn o. B.

Histologischer Befund: In den Lungen aus epitheloiden Zellen bestehende disseminierte Herde ohne Verkäsung, desgleichen in der Leber und Milz. In der Leber mit Sudan minimale Fettablagerung nachweisbar. Desgleichen in den Nebennieren. Diese sowie die Nieren, Gehirn und Knochenmark sonst o. B. Mit der Cholesterin-Färbung erhält man in allen Organen negativen Befund.

Die Erkrankung des Kontrolltieres zeigt im allgemeinen einen weniger schweren Verlauf und bei der Sektion finden sich weniger schwere Veränderungen als bei den mit Cholesterin gefütterten Tieren.

\*  
\*  
\*

## Gruppe II.

Tier Nr. 2/a.

Körpergewicht 490 g. Erhält vom 5. XI. 1926 an 6 Wochen hindurch täglich 0,25 g. Cholesterinum purissimum Merck, also bis zum 16. XII. Am 31. XII. 1926 erfolgt die Infektion wie bei 1/a. Vom 12. I. an Verschlechterung des Befindens, stufenweise Gewichtsabnahme. Am 16. II. Exitus. Körpergewicht 281 g.

Der makro- und mikroskopische Obduktionsbefund deckt sich ausser mässigen atheromatösen Veränderungen an der Intima der Aorta im wesentlichen mit dem der Kontrolltiere. Cholesterin ist sonst mit Hilfe der modifizierten Methode in *keinem* der inneren *Organe* nachzuweisen.

Tier 2/b. Zur selben Zeit auf dieselbe Weise behandelt, zeigt fast denselben Verlauf, mit der Ausnahme, dass es etwas länger lebt. Exitus am 25. II.

Wurde das Versuchstier ca. 2 Wochen später nach dem Abschluss einer 6 wöchigen Cholesterin-Fütterung mit Tuberkulose infiziert, dann wichen der Verlauf der Erkrankung und die bei der Obduktion vorhandenen Veränderungen im wesentlichen nicht von dem Verlauf und den Veränderungen der Kon-

trolltiere ab. Soweit eine Schlussfolgerung aus dem histologischen Bild der mit der modifizierten Cholesterin-Methode behandelten Präparate erlaubt ist, scheint die Cholesterin-Steatose rascher zu verschwinden als man bisher dachte. Die Tiere wurden zwei Wochen nach dem Aussetzen der 6 Wochen dauernden Cholesterin-Fütterung infiziert und 7 bzw. 8 Wochen später war bei der histologischen Untersuchung kein Cholesterin mehr nachweisbar.

### *Gruppe III.*

Tier Nr. 3/a.

Körpergewicht 480 g, erhält von 10. XII. 1926 an bis zum Exitus täglich 0,25 g. Cholesterin mit der übrigen Nahrung vermengt. Impfung mit Tbk. am 31. XII. 1926 so wie bei Tier 1/a. Vom 10. I. 1927 an Verschlechterung des Befindens, sukzessive Gewichtsabnahme bis zu 270 g. Exitus am 18. I. 1927.

Obduktionsbefund: Herzmuskel blassgelb, Lungen hyperämisch, makroskopisch keine tuberkulösen Veränderungen. An der Innenwand der Aorta gelbliche hyaline Plaques, Milz mässig vergrössert, makroskopisch keine tuberkulösen Veränderungen. Leber 21 g, gelbbraun, an der Schnittfläche von mittleren Blutreichtum. Nieren, Nebennieren, Gehirn und Knochenmark o. B.

Histologischer Befund: In den Lungen Vorherrschen der Hyperämie und des histologischen Bildes der Bronchopneumonie. An der Intima der Aorta Cholesterin-Degeneration. In den Präparaten der Milz beginnende knötchenförmige Ansammlung von epitheloiden Zellen, mit Sudan kein Fett, mit der Cholesterin-Methode kleine grüne Körnchen nachweisbar. In den Schnitten aus der Leber sind bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung an vielen Stellen in den Zellkörpern Vakuolen zu sehen. Mittels Sudan-Färbung an den Rändern der Lobuli Anzeichen einer grossstropfigen schweren fettigen Infiltration. Mit der Cholesterin-Methode sieht man wenige lebhaft smaragdgrüne Tropfen in den Randpartien, umso mehr aber in den Zellen in der Umgebung der Zentralvene. In den Randpartien der Läppchen finden sich jedoch zahlreiche blassgrün gefärbte Körnchen (Vermengung der Cholesterin-Fette mit Neutralfetten?). Die übrigen Organe o. B.

Tier 3/b. Zur selben Zeit auf dieselbe Weise behandelt. Verlauf, makro- und mikroskopischer Obduktionsbefund stimmt im Wesentlichen mit jenem des Tieres 3/a überein. (Exitus am 21. I. 1927.)

Zu erwähnen ist noch, dass die übrigen Kontrolltiere — die bloss mit Tbk.-Bazillen geimpft, aber nicht mit Cholesterin gefüttert wurden — stets unter gleichen äusseren Bedingungen gehalten wurden wie die Versuchstiere. Sie verendeten am 18. [2/], am 20. [3/c], bzw. am 21. [3/d] II. 1927. Der Krankheitsverlauf sowie der Obduktionsbefund wich im wesentlichen von jenem des Kontrolltieres 1/c (beschrieben in der Gruppe I.) nicht ab.

Werden die Tiere zuerst eine Zeit lang (hier drei Wochen), aber nicht bis zur Vollentwicklung der Cholesterinsteatose mit Cholesterin gefüttert, dann mit Tuberkulose infiziert und mit Cholesterin weiter gefüttert, so entwickelt sich bei ihnen eine schwere, nur zum Teil auf Cholesterin-Fette zurückzuführende Steatose. Die Widerstandskraft dieser Versuchstiere wird hiedurch scheinbar vermindert, da sie der tuberkulösen Infektion rascher erliegen — in weniger als drei Wochen — als die Tiere der anderen Versuchsreihen — in ca. 6 bzw. in ca 8 Wochen.

Nach Weber und Parkes sowie Bersani steht der Cholesterin-Stoffwechsel in engem Zusammenhang mit dem Verlauf gewisser, insbesondere infektiöser Krankheiten. Nach Weber und Parkes soll es möglich sein, die Resistenz gegen Tuberkulose durch die Hebung des Cholesterinsspiegels des Blutes zu steigern. Nach Sveany, Weather und Mc. Cluskey u. a. wird dem Cholesterin von einigen auch dem Lezithin eine entgiftende Wirkung zugeschrieben, nach anderen konnte dies bei der experimentellen Tuberkulose nachgewiesen werden.

Meine Ergebnisse scheinen dafür zu sprechen, dass der Cholesterin-Spiegel des Blutes für die Resistenz des Organismus nicht diese angenommene Bedeutung hat. Ebenso war eine entgiftende Wirkung gegen die Tuberkelbazillen in meinen Versuchen auch für Cholesterin nicht zu finden. Die Ergebnisse meiner Versuche scheinen für die entgegengesetzten Annahmen zu sprechen.

### *Zusammenfassung.*

1. Es wird eine Modifikation des Schultz'schen Verfahrens angegeben, mit dem es gelingt, an Gefrierschnitten eine haltbare Cholesterin-Färbung zu erzielen.

2. Die Cholesterinfütterung hat in den von uns verabreichten Dosen scheinbar auf den Verlauf und Ausgang der Bronchopneumonien einzelner Versuchstiere ungünstigen Einfluss ausgeübt.

3. Weder von der in der dritten Woche der Infektion, noch von einer der letzteren, um 3 Wochen vorausgehenden Cholesterinfütterungen konnten wir durch die, angegebene Dosierung einen günstigen Einfluss auf die experimentelle Tuberku-

lose der Meerschweinchen konstatieren. Hingegen es sich, dass unter beiden Bedingungen der Krankheitsverlauf schwerer war (wie wir dies auch aus den Fieberkurven feststellen konnten) und das Verenden der Tiere früher erfolgte (etwa um 3 Wochen), ferner die Fettablagerungen in der Leber sich auffallend intensiver erwiesen als bei den Kontroll-Tieren, welche ohne Cholesterinbehandlung, aber sonst unter ähnlichen Umständen die Infektion erlitten hatten.

### Literatur.

- Anitschkow, N.*: Ref. ZB. XXIV. K. S. 985.  
*Anitschkow u. Chaladow*: Orig. ZB. f. allg. Path. XXIV. No. 1. H. S. 1.  
*Anitschkow, N.*: Zur Aetiologie der Atherosklerose (Virchow's Archiv. Bd. 249. 1924.)  
*Babarczy Mária*: Cholest. vizsgálatok tbc. betegék vérében. Orvosi Hetilap. 1926. No. 49. S. 1326.  
*Chaladow, S.*: Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. (Die Cholesterindiathese.) ZB. f. allg. Path. Bd. XXXIII. S. 365.  
*Chaladow, S.*: ZB. f. allg. Path. XXIV. S. 875.  
*Fromenko, B. P.*: Ueber die Rückentwicklung der experimentellen Cholesterinesterverfettung der Leber. ZB. f. allg. Path. XXXII. S. 535.  
*Jenke*: Münchener med. Wochenschrift, 1928. okt. 29.  
*Knack A.*: Ueber Cholesterinsklerose. Virchow's Arch. Bd. 220. H. 1.  
*Leupold*: ZB. f. allg. Path. XXXIV. 355.  
*Leupold, Ernst, Bogendörfer*: Die Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen. ZB. f. allg. Path. XXXIII. S. 214.  
*Landau, M. u. Mc. Nee, I. W.*: Ziegler's Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. (Ref. Z. B. f. allg. Path. XXV. 748.)  
*Ssokoloff, N. A.*: Zur Charakteristik der experimentellen Hypercholesterinämie beim Kaninchen. ZB. f. allg. Path. (Ref.) XXX. Bd. S. 75.  
*Ssokoloff, N. A.*: Experimentelle Untersuchungen über die Hypercholesterinämie (Virchow's Archiv 245. 1923.)  
*Schultz A.*: Eine Methode des mikrochemischen Cholesterinnachweises am Gewebsschnitt. Orig. ZB. f. allg. Path. Bd. XXXV. S. 314. ZB. f. allg. Path. Bd. XXXV. S. 269.  
*Schönheimer R.*: Ueber die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen (Virchow's Arch. 249. 1924.)  
*Stöcker*: Cholesteringehalt der Kupfferschen Sternzellen Histochemische Reaction. (Deutsch. med. Woch. 48. 1922. H. 3.)  
*Th. E. Hess, Thaysen*: ZB. f. allg. Path. Bd. XXVI. H. No. 17—18.  
*Versé*: Ref. ZB. f. allg. Path. Bd. S. 307. XXIII.  
*Versé*: Virchow's Arch. 250. 1924.

*Versé:* Zur Frage der experimentellen Atherosklerose. Ref. ZB. f. allg. Path. Bd. XXXIV. S. 614.

*Weston, Paul G.:* Colorimetric test for cholesterol. (Journ. of. med. Research. Vol. 26. No. 1. apr. 1922.)

*Wacker u. Hueck:* Archiw f. experim. Path. Bd. 1913. S. 416—441.

*Zinserling:* Ueber die Anfangstadien der experimentellen Cholesterinesterverfettung. Ziegl. Beitr. 71. 1923. S. 292—341.

*Zinserling W. D.:* Ueber die Anfangstadien der Ablagerung von Cholesterinfetten beim Kaninchen. Ref. ZB. f. allg. Path. Bd. XXXII. S. 532.

*Surányi:* Orvosi Hetilap. 1928.

---

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ungar. „Franz Josef“ Universität in Szeged. (Direktor : Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

---

## Studien über die Anaphylaxie.\*)

Von

Dr. A. v. KÁLLÓ,

I Assistent am obigen Institut.

Die zellulärpathologischen Untersuchungen beanspruchen auf Grund ihrer errungenen Resultate neben den serologischen und funktionellen Forschungen der Anaphylaxie mit Recht ihre sie gebührende Stelle. In dieser heutzutage noch immer sehr verwickelten Frage können sich die mit verschiedenen Methoden ausgeführten Forschungen unbedingt nur vorteilhaft ergänzen. Im Laufe unserer nachstehend mitgeteilten Versuche, die wir an 48 Tieren (Meerschweinchen und Kaninchen) ausgeführt haben, trachteten wir; durch haematologische, biochemische (blutzuckerbestimmende) Untersuchungen und mit Hilfe der histologischen Untersuchung der Leber unmittelbare Kenntnisse zu erwerben.

Das Blutbild der *anaphylaktischen Tiere* wurde durch Mas-y-Magro, Witkawa, Vollmer-Schmitz, Serebrijsky, Richet-Bodin-Saint Ginns, Maurice-Moreau, Glaser und andere untersucht. Ein jeder dieser Verfasser konnte Gelegenheit haben die infolge der anaphylaktischen Reaktion entstehende Leukopenie (bezw. Agranulozytose) zu beobachten, die unter ihnen, Glaser vagotonischen Ursprungs und von solcher Verteilungsleukopenie hält, wo sich seiner Ansicht nach der grösste Teil der Leukozyten in die erweiterten Blutgefässe drängt, dagegen Vollmer und seine Anhänger diese Erscheinung der Entstehung der Lebersperre zuschrieben.

Wir legen die Ergebnisse unserer haematologischen Untersuchungen in den Nachstehenden dar.

Wir haben das Blutbild der *weissen* Blutkörperchen bei

---

\*) Mitgeteilt mit Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften.

10 Kaninchen, teilweise im praeanaphylaktischen Stadium, teilweise zur Zeit der anaphylaktischen Reaktion untersucht. Von diesen Tieren gingen 4 in typisch und rasch verlaufendem, 4 in verzögertem Shock zugrunde, das eine hat einen typischen Shock überlebt und an ihren dreien haben wir in verschiedenen Unterwallen Milzexstirpation unternommen.

Wir haben bei allen unseren Versuchen mindestens drei Blutausschreibpräparate angefertigt, wo wir bei jedem, wenigstens zweimal, je hundert weisse Blutkörperchen gezählt haben. Nachstehend geben wir immer den Mittelwert an.

Wir haben die Haemogrammversuche vor allem an normalen Tieren ausgeführt, womöglich unter gleichen äusseren Bedingungen, bezw. derselben Fütterung. Als Resultat ergab sich das normale qualitative weisse Blutbild der Kaninchen folgendermassen:

Neutrophilen	45%
Eosinophilen:	1%
Basophilen:	2—3%
Monozyten:	1%.
Lymphozyten:	50%.

Da in den Fällen des typischen Shockes meistens äusserst hochgradige Blutdrucksenkung stattfindet, waren wir oft genötigt, unsere Versuche mit dem durch Herzpunktion erlangten Blut anzuführen. Um uns auf diese Angaben stützen zu können, haben wir gleichzeitig bei normalen Tieren aus von der Marginalvene des Ohres und durch Punction des Herzen gewonnenen Blute Haemogramme untersucht deren Resultate wir nachstehend mit einigen Beispielen demonstrieren wollen:

Ohrvenenhaemogramm, Kaninchen Nr. 13:

Neutro:	44%.
Eosino:	0%.
Baso:	3%.
Mono:	1%.
Lympho:	52%.

Herzpunktionshaemogramm, Kaninchen Nr. 13:

Neutro:	47%.
Eosino:	0%.
Baso:	3%.
Mono:	1%.
Lympho:	49%.



## Ohrvenenhaemogramm, Kaninchen Nr. 14:

Neutro:	41%
Eosino:	0%.
Baso:	3%.
Mono:	1%.
Lympho:	55%

## Herzpunktionshaemogramm, Kaninchen Nr. 14:

Neutro:	39%.
Eosino:	0%.
Baso:	2%.
Mono:	1%.
Lympho:	58%.

## Ohrvenenhaemogramm, Kaninchen Nr. 15:

Neutro:	39%.
Eosino:	0%.
Baso:	3%.
Mono:	1%.
Lympho:	57%.

## Herzpunktionshaemogramm, Kaninchen Nr. 15:

Neutro:	38%.
Eosino:	0%.
Baso:	3%.
Mono:	0%.
Lympho:	59%.

Unseren Angaben nach ergibt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Ohrvenen- und den Herzpunktionshaemogrammen.

Wir können die Ergebnisse der Haemogrammuntersuchungen des anaphylaktischen, d. h. dem diesen vorangehenden Zustand in folgendem detaillieren:

Unsere Blutbilduntersuchungen zur Zeit der Sensibilisierung beziehen sich auf 10 Fälle. Diese Bestimmungen fanden 7—18 Tage nach der ersten, bzw. nach der zweiten sensibilisierenden Injektion statt. Auf Grund dieser Untersuchungen war es uns in vier Fällen möglich, nicht lange nach der ersten sensibilisierenden Einspritzung den mässigen Zuwuchs der basophil-granulierten weissen Blutkörperchen im qualitativen Blutbild der Kaninchen festzustellen. In 6 Fällen haben wir das Steigen der Neutrophilen von der normalen Zahl (45%) bis zu 64% gesehen. Nach der ersten oder noch eher nach der zweiten sensibilisierenden Injektion, also näher dem Zeitpunkt der Reinjektion, haben uns 4 Fälle neben Verschwinden oder we-

nigstens Abnahme der vorigen Basophilie ausgesprochene „Eosinophilie“ vorgewiesen.

Die in der Dauer der Sensibilisationszeit fallende Blutbildveränderung des Kaninchens scheint sich eine kurze Weile nach der Injektion, in mindergradiger Basophilie und neutrophiler Leukozytose, nachher in gleich starker Eosinophilie zu zeigen.

Wie mässig die Verschiebungen des Blutbildes zur Zeit der Sensibilisation sind, so bedeutend und in jedem unserer Fälle regelmässig feststellbar waren diese Veränderungen, die sich während der anaphylaktischen Reaktion ergeben haben.

In 7 Fällen haben wir Gelegenheit gehabt in dieser Richtung Beobachtungen machen. Aus diesem stellt sich heraus dass die anaphylaktische Reaktion, besonders wenn es sich als typischer Shock gezeigt hat, in jedem Falle zu einer ausserordentlich hochgradigen (10-bis beinahe 0%) Abnahme der neutrophil-granulierten weissen Blutkörperchen führte. Parallel mit diesem Verschwinden der neutrophilen Leukozyten haben wir die Steigung der lymphoiden weissen Blutkörperchen beobachtet (von dem normalen 50% bis zu 97%). Neben dieser neutrophilen Leukopenie war regelmässig eine hochgradige Eosinophilie zu sehen. Wir erwähnen anbei, dass ausser den schon genannten Erscheinungen in sieben der Fälle auch kernhaltige rote Blutkörperchen zu finden waren.

Wir hatten Gelegenheit, diese Blutbildveränderungen nicht nur in den Fällen des typischen anaphylaktischen Shockes zu beobachten, sondern auch bei Vergiftungen mit heterologem Normalserum, und zwar bei 2 Kaninchen und 1 Meerschweinchen.

Die infolge der anaphylaktischen Shockreaktion, entstehende Leukopenie wäre wegen seines kurzen Verlaufs mit dem Zugrundegehen der weissen Blutkörperchen nicht zu erklären. Es schien uns wahrscheinlich, dass die beobachtete Leukopenie nur die sogenannte „Verteilungsleukopenie“ sein kann.

In fünf, von typischen Shock begleiteten Fällen haben wir an Gefrierpraeparaten der Organe auch Oxydase-Reaktion ausgeführt. Bei denen haben wir besonders in den Bauchorganen, unter denen hauptsächlich in den Gedärmen und in der Milz die Zahl der myeloiden weissen Blutkörperchen erhöht gefun-

den. Diese Vermehrung überragte das Gleichgewicht der myeloiden weissen Blutkörperchen obiger Organe, war aber nicht so hochgradig, dass es die gefundene Leukopenie gänzlich erklären hätte können.

Als Orientierung dienende Beobachtung haben wir zu unseren weiteren Untersuchungen das Blutbild solcher drei Tiere genommen, bei denen wir in verschiedenen Perioden des anaphylaktischen Zustandes Milzexstirpation ausgeführt haben. An einem Kaninchen haben wir diese Operation vor jeder Behandlung unternommen. Die Milz eines anderen haben wir zwischen zwei sensibilisierenden Injektionen entfernt, weiterhin die, eines dritten, unmittelbar vor der Eingabe der, den Shock auslösenden Reinjektion herausgenommen. Die Wirkung der Milzexstirpation auf den Anaphylaxiezustand werden wir später besprechen.

Wie es sich aus unseren Aufzeichnungen herausstellt, es zeigt sich je nachdem in welcher Periode des anaphylaktischen Zustandes auch die Milzexstirpation geschehen war, eine charakteristische Veränderung des Blutbildes, die offenbar durch diesen Eingriff hervorgerufen wurde. Diese Veränderung hat sich bei einem Kaninchen in einer, mit kleinen Schwankungen sogar zwei Monate lang dauernden Leukopenie gezeigt, zu dem sich in beiden Fällen notwendigerweise eine, wenn auch nicht so langwierige relative Lymphozytose und die noch schneller verschwindende Monozytose gesellte.

Es ist zu erwähnen, dass in einem der Fälle auf die Milzexstirpation die auf die Sensibilisationszeit charakteristische Basophilie gänzlich ausblieb und ihr Erscheinen in einem anderen Falle ziemlich gehemmt war. Die auf eine spätere Periode der Sensibilisation fallende und die Basophilie begleitende Eosinophilie blieb in beiden Fällen aus.

Es steht uns fern aus diesen drei — unseren weiteren Versuchen als Orientierung dienenden — Beobachtungen weitläufige Folgerungen zu ziehen.

\* \* \*

Zeckwer und Goodell haben Versuche zur Bestimmung des Blutzuckerwertes ausgeführt. Diese Autoren haben in Fällen der bakteriellen anaphylaktischen Reaktion die bis zum Ab-

leben gesteigerte Blutzuckererhöhung gefunden. Mc. Guigan fand im anaphylaktischen Shock den Blutzucker herabgesetzt (zit. nach Lesser).

Wir haben an 13 unserer Versuchstiere (8 Kaninchen und 5 Meerschweinchen) auch Blutzuckerbestimmungen unternommen und zwar nach Hagedorn-Jensen mit Issekutz's Modifikation. Die Versuche wurden teilweise vor jeder anderen Behandlung, grösstenteils aber nach der sensibilisierenden Injektion, doch vor der Reinjektion bezw. auch in verschiedenen Zeitpunkten nach der letzteren ausgeführt. Genügende (14) Kontrollversuche haben unsere Festsetzungen ergänzt, wo wir die verschiedenartigsten physiologischen Abweichungen berücksichtigt haben.

An Meerschweinchen haben wir in 8 Fällen normalen Blutzuckerspiegel bestimmt. Punktion aus dem Vorhof. Festsetzung nach Hagedorn-Jensen:

Meerschweinchen	Nr. X.	— — —	0,215
" "	Nr. X.	— — —	0,210
" "	Nr. XI.	— — —	0,222
" "	Nr. XII.	— — —	0,196
" "	Nr. XIII.	— — —	0,210
" "	Nr. XIV.	— — —	0,210
" "	Nr. XV.	— — —	0,186
" "	Nr. XVI.	— — —	0,176

Unter normalen Verhältnissen ergab sich der Mittelwert des Blutzuckers bei den Meerschweinchen als 0,205—0,210.

Normaler Blutzucker bei Kaninchen:

(16 Bestimmungen. Blut aus der Vena jugularis)

Kanichen A:	— — —	0,164
" B:	— — —	0,186
" C:	— — —	0,170
" D:	— — —	0,196
" E:	— — —	0,200
" F:	— — —	0,196 etc.

Hier können wir den Mittelwert für 0,185 annehmen.

Wie es sich aus den vorangehenden Angaben herausstellt, ist der Blutzuckerwert bei den Meerschweinchen auch unter normalen Verhältnissen ein höherer, als jener der Kaninchen. Auch konnten wir an unseren Versuchstierchen in vier Fällen

feststellen, dass die in dem sog. praenaphylaktischen Zustand, in der Zwischenzeit der Sensibilisation und der Reinjektion supponierbaren biochemischen Veränderungen keine Abweichungen im Blutzuckerspiegel verursachen.

Die Abweichungen des Blutzuckerspiegels zur Zeit der anaphylaktischen Reaktion sind in allen beobachteten Fällen regelrecht abgelaufen, zwar zeigte sich auch in dieser Hinsicht ein gewisser Unterschied, zwischen den zwei Arten der Versuchstiere.

Zufolge der wirkungsvollen Reinjektion sich ergebenden reaktiven Symptome zeigte der Blutzuckerspiegel der Tiere verschiedene Werte und zwar in 10 Fällen eine die physiologischen Grenzen überragende Senkung, von denen sich 8 auf Kaninchen, 2 auf Meerschweinchen beziehen. Diese Veränderung wandelte sich in den meisten Fällen (4 Kaninchen, 2 Meerschweinchen) rasch in eine, die physiologischen Grenzen weit übertreffende, meist sogar extreme Blutzuckersteigerung um, die in unseren typischen Fällen 3—4 fache des Mittelwertes erreicht hat. (2 Kaninchen, 1 Meerschweinchen.) Wie es sich aber aus unseren weiteren Versuchen herausstellte, fiel bei den Meerschweinchen die der Steigerung vorangehende Blutzuckersenkung in mehreren Fällen aus, oder erreichte — falls sie sich doch ergab — niemals diesen Grad, den wir unter ähnlichen Bedingungen bei den Kaninchen gesehen haben. Dagegen wird bei den Meerschweinchen die Reinjektion eher und rascher von einer Blutzuckererhöhung begleitet.

All' diese Erscheinungen scheinen zu beweisen, dass die anaphylaktische Reaktion mag sie sich in einem typischen oder abortiven Shock zeigen — unter anderen auch den Blutzuckerspiegel des Tieres verändert. Zu der Reaktion gesellt sich scheinbar zuerst eine Blutzuckerabnahme, die auch durch den zufolge des heterologen Immunserum eintretenden Vergiftungszustand hervorgerufen werden kann. Diese Herabsetzung des Blutzuckers war aber jedesmal nur eine vorübergehende, der stets eine Restitution bzw. eine Erhöhung gefolgt war.

Diese Blutzuckerspiegelschwankungen des anaphylaktischen Zustandes begründeten die *Glykogenuntersuchung* der Leber. Das haben wir an 7 Kaninchen und 6 Meerschweinchen ausgeführt. In dreien der Fällen zeigte sich die anaphylaktische

Reaktion in einem von typischen Krämpfen begleiteten Shock, in einem haben wir sie passive ausgelöst. In zwei Fällen führte die Reaktion nur spät, verzögert zum Ableben. Zwei unserer Versuchstiere sind der durch heterologe Normalseruminjektion hervorgerufenen plötzlich eingetretenen Toxikose erlegen.

Unsere Beobachtungen waren folgende.

Obzwar wir bei den Fällen des mit typischen Krämpfen rasch ablaufenden anaphylaktischen Shocks eine verhältnismässig geringe Glykogenschädigung finden konnten, hat sich bei dem langsam eintretendem Ableben der Tiere der Glykogenvorrat ihrer Leber beinahe gänzlich evakuiert. Desgleichen lief die Schädigung des Leberglykogenvorrates bei der Vergiftung mit heterologem Immunserum ab. Die Veränderungen schienen hier auch mit der Reaktion parallel zu laufen. Auf Grund unserer Versuche scheint das völlige Verschwinden des Leberglykogensvorrates längere Zeit zu beanspruchen als sie ein typischer Shock ergibt. Wir haben nur in einem einzigen Falle des rasch ablaufenden Shocks (Kaninchen) eine beinahe vollständige Glykogenevakuation gefunden. In zwei anderen Fällen (Kaninchen Nr. XI. und IV.) zeigte sich die Auflösung des Leberglykogenvorrates nur in dessen fleckenweiser, unregelmässiger Anordnung. Die kleinste Glykogenschädigung haben wir vielleicht doch in Begleitung des passiv ausgelösten anaphylaktischen Shocks gesehen (Kaninchen Nr. V.). In den den Tod nur protrahiert auslösenden, nicht typischen Fällen des Shocks (Kaninchen Nr. XIII., XIV.) haben wir aber schon vollständige Glykogenevakuation gefunden.

Die, auf die erste heterologe Normalseruminjektion tödlich verlaufende Fälle (Kaninchen Nr. XXIII., XXV.) zeigten den vollständigen Schwund des Glykogenvorrates.

\*

\* .

\* .

Die ältesten Anaphylaxieforschungen weisen schon Versuche über die toxische Wirkung von heterologem Normalserum und Immunserum auf. Die Verwandtschaft der hervorgerufenen Toxikose mit dem wirklichen anaphylaktischen Zustand haben vielleicht als erste, besonders Richet, Arthus Doerr, *Moldovan*, Friedberger und ihre Mitarbeiter betont. Neuerdings haben diese

Frage Förssmann's Forschungen (1920) in den Vordergrund gestellt.

Bezüglich der Serumtoxikose haben wir während unserer anaphylaktischen Versuche im Beginn gelegentlich, bei den nachher eigens dazu eingestellten 27 Fällen aber in mehreren Richtungen regelmässige Beobachtungen ausgeführt. Wir haben einige davon schon in den Vorangehenden erwähnt, die übrigen wollen wir nun auch ganz kurz streifen.

Die auf die einmalige grosse Dosierung von heterologem Normalserum auftretenden Symptome, die haematologischen und morphologisch wahrnehmbaren Veränderungen gleichen im allgemeinen denen, die wir sowohl für mit den von typischen Krämpfen begleiteten, als auch ohne diese entstehenden Reaktionen charakteristisch gefunden haben.

Die oft gänzliche Ähnlichkeit der in den beiden Zuständen gefundenen Veränderungen, weiterhin der Umstand, dass das Überleben dieser Toxikose eine Antianaphylaxie zustande bringt (es war uns nämlich in keinem Falle möglich, bei diesen Tieren echte Anaphylaxie zu erreichen) ermöglicht uns, an ein wesentliches Zusammentreffen der Serumtoxikose mit der echten Anaphylaxie zu denken.

Unseren Erfahrungen gemäss ist von dem normalen Rinder serum bei den Kaninchen eine Dosis schon von 10 ccm., bei den Meerschweinchen von je 3 ccm. genügend um eine Toxikose zu erzeugen. Deswegen halten wir es für ratsam, den dadurch möglicherweise entstehenden antianaphylaktischen Zustand vorbeugend, bei anaphylaktischen Versuchen die Sensibilisierung mit der eben noch erfolgreichen kleinsten Dosis von artfremdem Normalserum auszuführen oder zu solchen Zwecken atoxisches (inaktiviertes) Serum zu benützen.

### *Zusammenfassung.*

Die Anaphylaxie ist imstande, in dem qualitativen Blutbild der Tiere Verschiebungen zu verursachen. Zur Zeit der auf das anaphylaktische Stadium fallenden Sensibilisation können wir in dem qualitativen Blutbild des Tieres zuerst eine Basophilie, nachher, während der Entwicklung der Hypersensibilität, eine Eosinophilie, mit gleichzeitiger neutrophiler Leukozytose

sehen. Im anaphylaktischen Shock meldet sich eine in gewissen Fällen sogar zum gänzlichen Verschwinden steigende neutrophile Leukopenie, bezw. eine mindergradige, begleitende Eosinophilie.

In Fällen des tödlichen Shockes ist eine Anhäufung der in der Leber, Milz und insbesondere im Darmkanal befindlichen myeloiden weissen Blutkörperchen in den histologischen Bildern zu konstatieren.

Mit dem Entstehen der reaktiven anaphylaktischen Symptome zugleich können wir im Blutzuckerwert der Kaninchen öfters eine vorübergehende Herabsetzung aufweisen, die sich meistens bald in eine sich verschiedenermassen entwickelnde Blutzuckersteigung umwandelt. Bei dem Meerschweinchen bleibt diese vorübergehende Senkung oft aus.

Die anaphylaktische Reaktion kann bei den Versuchstierchen auch im Glykogendepot der Leber Veränderungen verursachen. Diese Veränderungen melden sich unabhängig von der Intensität der Reaktion in den verschiedensten Formen: angefangen von einer angehenden irregulären Auflösung bis zu der vollständigen Evakuation. Das letztere ergab sich besonders auffallend in den Vergiftungsfällen mit heterologem Immunsérum.

\*

\*

\*

Den Herren cand. med. F. Gerley und V. Dubrauszky spreche ich hiemit meinen aufrichtigen Dank für ihre gefällige Mitarbeit aus, mit der sie mir besonders bei den haematologischen Untersuchungen behilflich waren.

### Literatur.

- Arthus*: Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1902 et 1903.  
*Doerr*: Anaphylaxie in Weichardts Ergebn. 1914.  
*Doerr*: Die Anaphylaxieforschung im Zeitraume 1914—1921. Ebenda. 1922. Bd. 5. S. 71.  
*Doerr und Moldoven*: Zeitschrift f. Imm. Bd. 5. S. 161. 1910. és Bd. 7. S. 223.  
*Doerr und Russ V. K.*: Zeitschrift f. Immf. Bd. 2. S. 109. 1909., Bd. 3. S. 181. 1909., Bd. 3. S. 706. 1909.  
*Forssmann*: Biochem. Zeitschr. Bd. 110. S. 164.  
*Freidberger*: Berl. Klin. Woch. 1910. No. 42., Zeitschr. f. Immf. Bd. 4. S. 636—689. 1910. és Bd. 8. S. 239—294. 1910., Med. Klinik. 1910. No. 13., Zeitschr. f. Immf. Bd. 2. S. 208. 1909., Anaphylaxie. Hb. 2. S. 59,



- Friedberger és Gastelli*: Zeitschr. f. Immf. Bd. 6. S. 179—283. 1910.  
*Friedberger u. Girgolaft*: Zeitschrift i. Immf. Bd. 9. S. 575. 1911.  
*Friedberger u. Gröber*: Zeitschr. f. Immf. Bd. 9. S. 216—237. 1911.  
*Friedberger u. Hartsch*: Berl. Klin. Woch. Bd. 36. 1909.  
*Friedberger u. Mita*: Zeitschrift f. Immf. Bd. 10. 1911., Bd. 10. H. 3. 1911., Bd. 10. S. 216. 1911.  
*Friedberger u. Oschikawa*: Zeitschr. f. Immf. Bd. 33. S. 48. 1921., Berl. klin. Woch.  
*Friedberger, Goldschmiedt, Szymanovszky, Schütze u. Nethen*: Zeitschrift f. Immf. Bd. 9. S. 369—450. 1911.  
*Friedberger u. Gröber*: Zeitschr. f. Immf. Bd. 9. S. 216—237. 1911.  
*Friedberger u. Hastoch*: Berl. Klin. Woch. Bd. 36. 1909.  
*Friedberger u. Kanyo*: Zeitschr. f. Immf. Bd. 37. H. 4. 1923.  
*Friedberger u. Joachimoglu*: Zeitschr. f. Immf. 1914. S. 522.  
*Friedberger u. Konitzer*: Zeitschr. f. Immf. Bd. 31. H. 4—5. 1921.  
*Friedberger u. Simmel*: Zeitschr. f. Immf. Bd. 19. S. 460. 1910.  
*Friedberger u. Vallerdi*: Zeitschr. f. Immf. Bd. 7. S. 34. 1910.  
*Friedberger u. Mita*: Zeitschr. f. Immf. Bd. 10. S. 216. 1911.  
*Friedmann U.*: Zeitsch. i. Immf. Bd. 2. S. 591. 1909.  
*Gerlach Werner*: D. patch. Gesellschaft Tagung in Göttingen 1923.  
*Mc. Guigan*: Cit. nach Lesser: Die innere Sekretion des Pankreas. (G. Fischer Jena. 1924.)  
*Mauriac u. Monreau*: Compt. rend. Soc. Biol. 1920. 83. p. 544.  
*Mas-y-Magro*: Virch. Arch. Bd. 243. 1923.  
*Richet*: Compt. rend. ac. des Sciences I. 158. 1914. p. 325.  
*Richet u. Bodin u. Saint-Giron*: Compt. rend. ac. des. Sciences. 168. p. 369. 1919.  
*Vollmer, Schmitz u. Serebrijsky*: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44. 1925.  
*Zeckwer u. Goodell*: The Journ. of exp. Med. Vol. 42. 1925. No. 1.

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ung. „Franz Josef“ Universität in Szeged. (Direktor: Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

---

## Beiträge zur morphologischen Pathogenese des chronischen runden Magengeschwürs.\*)

Von:

Cand. med. FRANZ GERLEI und cand. med. VIKTOR DUBRAUSZKY.

Während mit der kausalen Pathogenese des runden Magengeschwürs besonders zahlreiche Arbeiten sich befassen, wird bisher über die morphologische Pathogenese, über die am Grunde des Geschwürs vorliegenden pathohistologischen Erscheinungen in verhältnismässig sehr spärlichen Untersuchungen berichtet. Die Ursache hiervon kann vielleicht auch darin gesucht werden, dass in den für die Pathologen leichter zugänglichen Leichenmaterial die feineren pathohistologischen Erscheinungen infolge der fortschreitenden Zersetzung und Selbstverdauung verdeckt bleiben.

Das pathohistologische Verhalten des Magengeschwürs wurde am eingehendsten eigentlich von Askanazy an Hand von 44 operierten Fällen studiert (1921).

Wir haben das Operationsmaterial in 6 Fällen von chronischen Magengeschwüren mit verschiedenen histologischen Methoden aufgearbeitet, welche wir später unten detailliert aufzählen werden.

Im Nachstehenden möchten wir zunächst die klinischen Daten von unseren 6 ausführlich untersuchten Fällen auszugsweise mitteilen und fügen unsere makroskopische Schilderung des operativ gewonnenen Materials hinzu.

*Fall 1.* 53 jähriger Mann. Seit 1 Jahr Magenbeschwerden. Appetitlosigkeit, nach der Mahlzeit auftretende Schmerzen etwas links von der Medianlinie, Brechreiz, Erbrechen. Gewichtsverlust von 6 Kg.

Stark herabgekommener, abgemagerter kachektischer Patient. Fahlgraue Hautfarbe, blasse anämische Schleimhäute. Im linken Epigastrium

---

\*) Mitgeteilt mit der Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften. Im Jahre 1927 als Preisschrift vorgelegt.

stark druckempfindlicher kleinapfelgrosser Tumor tastbar. Benzidin- und Weberprobe positiv. Freie Salzsäure 51, Gesamtaazidität 92. Diagnose: Ulkus ventriculi. Medianlaparotomie in Lokalanästhesie. Resektion der teils in die Leber, teils ins Pankreas perforierten Magenpartie. Billroth II.

Das so gewonnene Präparat ist auf der kleinen Kurvatur gemessen, zusammen mit den 2 cm. Duodenum 10 cm. lang. An der hinteren Wand des Magens, 3.5 cm. von Pylorus entfernt, eine pfeilspitzenförmige Perforation, welche in der Mitte eines besonders von der Serosa aus klar hervorscheinenden, etwas mehr als fünfmarkstückgrossen schwieligen Ulkustellers liegt. Die Magenschleimhaut ist um die Perforation strahlenförmig stark in Falten gezogen. An ihrer Oberfläche sind einige nur mit der Lupe sichtbare Epitheldefekte zu finden, sonst ist sie mit Schleim bedeckt.

Zu den Zwecken der histologischen Untersuchungen haben wir teils aus dem Geschwür, teils von mehreren anderen Stellen der Magenwand insgesamt 6 Blöcke verarbeitet.

*Fall 2.* 57 jähriger Mann. Auf längere Zeit zurückreichende Magenbeschwerden, welche sich seit  $1\frac{1}{2}$  Jahren zu typischen Ulkussymptomen entwickelt haben. Erhebliche Gewichtsabnahme; etc. Seine Schmerzen meldeten sich in den letzten Wochen häufiger.

Stark abgemagerter mittelmässig entwickelter Patient.

Probefrühstück: 1800 ccm. dunkelbrauner Mageninhalt, mit 500 ccm. unverdaulichem Bodensatz, welchem eine bedeutende Menge unverdautes Blut beigemengt ist. Freie Salzsäure 33, Gesamtaazidität 66. Benzidin- und Weberprobe positiv. Medianlaparotomie in Chloroformnarkose. Erweiterter Magen, am Pylorus ein etwa nussgrosser schwieliger Tumor, der auch mit dem Netz verwachsen ist. Vier querfingerbreite Resektion mitsamt dem Pylorus. Billroth II. Das so erhaltene Präparat ist kinderhandteller-gross, misst an der kleinen Kurvatur 6 cm. Auf der Magenstrasse 1.5 cm. vom Pylorus eine tiefe, bis an die Serosa reichende nabelartige Einziehung. Rund herum ist die Magenschleimhaut strahlenförmig eingezogen. Die Schleimhaut ist blassrosafarbig. Das Geschwür ist von einer — besonders von der Serosadecke aus deutlich sichtbaren — schwieligen Verdickung der Magenwand umgeben.

Zu histologischen Zwecken haben wir teils aus dem Geschwür, teils aus anderen Stellen des Magens insgesamt 7 Blöcke aufgearbeitet.

*Fall 3.* 38 jährige Frau. Vor 6 Jahren wurde bei der Patientin wegen typischer Ulkusbeschwerden eine Pylorusresektion vorgenommen. Nach der Operation wurde die Kranke beschwerdefrei, leidet aber seit 2 Monaten an ausserordentlich heftigen Schmerzen, welche unter dem linken Rippenbogen auftreten, auch ins Epigastrium ausstrahlen und ohne Brechreiz, Erbrechen oder wesentliche Abmagerung einhergehen.

Dekrepide, asthenische Kranke. In der Medianlinie über der per primam verheilten Wunde ausgesprochene Druckempfindlichkeit. Sonst keine Veränderung, keine Resistenz. Webersche und Benzidinreaktion positiv. Medianlaparotomie in Lokalanästhesie. Oberhalb der Gastroenteroanasto-

mese-Öffnung an der kleinen Kurvatur ist ein kallöser Ulkusteller von Einmarkstückgrösse tastbar. Resektion von  $\frac{2}{3}$  des Magens mitsamt der früheren Gastroenteroanastomose.

Das so gewonnene Präparat misst an der kleinen Kurvatur 15 cm. An der hinteren Wand des Magens befindet sich die Öffnung der alten Gastroenteroanastomose. Oberhalb derselben 5 cm. von der pylorischen Seite an der hinteren Wand des Magens, in der Nähe der kleinen Kurvatur sitzt eine bis zur Serosa hinunterreichende Vertiefung von 8 mm. Durchmesser. Die Schleimhaut des Magens zeigt mehrere stecknadelkopfgrosse oder grössere oberflächliche Defekte. Am Bauchfellüberzug ist die der Stelle des Geschwürs entsprechende einmarkstückgrosse schwierige Verdickung gut zu beobachten.

Das Geschwür, sowie die davon abgelegenen Magenpartien haben wir in 8 Blöcken verarbeitet.

*Fall 4.* 30 jähriger Mann, mit auf 4 Jahre zurückreichenden Magenbeschwerden, welche sich in auf den rechten Oberbauch lokalisierten Schmerzen, in nach den Mahlzeiten auftretenden Brechreiz und Erbrechen äussern. Er hat seit dieser Zeit etwa 15 Kg. abgenommen. In den letzten Wochen haben sich seine Beschwerden gesteigert, es ist sogar eine Magenblutung eingetreten.

Mittelhoher, mittelmässig entwickelter, beträchtlich abgemagerter Kranke. In der Pylorusgegend ausgesprochene Druckempfindlichkeit ohne Resistenz. Bei der Röntgenuntersuchung liegt der enorm erweiterte Magen zweihandbreit unter der Linie der Cristae iliacae. Sehr grosse Magenblase. Der untere Magenpol ist erweitert, entleert sich mangelhaft. Probefrühstück: massenhafter Mageninhalt mit Speiseresten von tags zuvor. Freie Salzsäure 60, Gesamtazidität 72. Lokalanästhesie, Magenresektion nach Finsterer. Am Pylorus ein fast taubeneigrosser Tumor, mit seiner Umgebung verwachsen.

Der resezierte Magen ist 20×30 cm, einschliesslich der 3 cm. langen Duodenumpartie; die Magenschleimhaut ist blutreich, stark gefaltet, mässig verdickt. Am engen Pylorus bzw. an der hinteren Wand des Duodenum sitzt ein tief in die Muskelschicht eindringendes Geschwür von etwa 1 cm. Durchmesser. Am Rande des Geschwürs setzt die Schleimhaut scharf ab. In der Magenwand ist eine fünfmarkstückgrosse schwierige Verdickung zu tasten, woselbst starke Verwachsungen mit der Umgebung bestanden.

Wir haben teils aus dem Geschwür, teils von anderen Stellen des Magens insgesamt 7 Blöcke verarbeitet.

*Fall 5.* 30 jähriger Mann. Magenbeschwerden seit 2 Jahren. Saures Aufstossen, später Brechreiz, 2—3 Stunden nach den Mahlzeiten auftretendes Erbrechen, Schmerzen oberhalb und etwas rechts vom Nabel, nach beiden Seiten in die Lendengegend ausstrahlend. Er hat 5—6 kg. abgenommen, etc.

Mittelhoher, mittelmässig entwickelter und ernährter Patient. Oberhalb und etwas rechts vom Nabel geringe Druckempfindlichkeit ohne Resistenz. Röntgen: halbmondförmiger Magenschatten. Der untere Magenpol

liegt 3 querfingerbreit unter dem Nabel. Schwache Entleerung. Freie Salzsäure 66, Gesamttazidität 82. Benzidin- und Weberprobe negativ. Das so gewonnene Präparat ist an der kleinen Kurvatur gemessen mit der 2 cm. langen Duodenumpartie zusammen 10 cm. lang. An der kleinen Kurvatur befindet sich ein teils am Pylorusring sitzendes, tief in die Muskulatur eindringendes scharfrandiges Geschwür von ungefähr 1 cm. Durchmesser. Die Magenschleimhaut ist rosafarbig, ein wenig gefaltet. Der Bauchfellüberzug ist an der dem Geschwürsgrund entsprechenden Stelle verdickt.

Zu histologischen Zwecken haben wir teils aus dem Geschwür, teils aus anderen Stellen des Magens, insgesamt 6 Blöcke aufgearbeitet.

*Fall 6.* 38 jähriger Mann. Auf 2 Jahre zurückreichende Magenbeschwerden. Saures Aufstossen, Brechreiz, 2—3 Stunden nach der Mahlzeit auftretendes und in den letzten Wochen sich häufig wiederholendes Erbrechen. Gewichtsabnahme etwa 5—6 Kg., etc.

Mittelhoher, mittelmässig genährter, gut entwickelter Patient. Im Oberbauch, rechts von der Medianlinie schwache Druckempfindlichkeit. Alle übrigen Organe gesund. Röntgen: Halbmondförmiger Magenschatten, etwas nach rechts verlagert. Der untere Pol liegt handbreit unter dem Nabel. Schwache Peristaltik, welche auch nach 4 Stunden kaum entleert. Füllungsplus neben dem Pylorus. Operation in Narkose. Resectio pylori, Billroth II. Nach Hervorziehen des Magens sieht man, dass der Pylorus in einen kleinapfelgrossen harten Tumor eingebettet ist, welcher aber leicht aufgetrennt werden kann.

Das so gewonnene Präparat misst an der kleinen Kurvatur 5 cm. An der vorderen Magenwand, nahe zur kleinen Kurvatur, beiläufig 1 querfingerweit vom Pylorus, befindet sich ein tief eindringendes rundliches Geschwür von 1 cm. Durchmesser. Im Bereiche der korrespondierenden Serosa ist eine kleinapfelgrosse dem Geschwür entsprechende schwielige Verdickung.

Zu histologischen Zwecken haben wir von verschiedenen Stellen 8 Blöcke aufgearbeitet.

Das operativ gewonnene frische Material unserer klinisch soeben geschilderten 6 Fälle — haben wir in insgesamt 42 Blöcken, etwa 600 Schnitten histologisch aufgearbeitet, teils mit Paraffin, teils mit Celloidineinbettung und zum Teil mit der Gefriermethode. Unsere Gefrierschnitte behandelten wir mit Sudan III., Berlinerblau, sowie mit der Ehrlichschen Fettsäurereaktion. Die Celloidinschnitte färbten wir mit Haematoxylin-Eosin und nach van-Gieson. Ausser den letzteren Färbeverfahren haben wir auch elektive Fibrinfärbemethoden angewendet. Endlich haben wir noch in unseren Paraffinschnitten, u. zw. zur eingehenderen Untersuchung der sogenannten fibrinoid-nekrotischen Schicht, die Weigert-, Kockel-, und Schueninoff-

schen Verfahren, sowie auch die Russelsche Färbung vorgenommen. Von unseren, im histologischen Museum unseres Szegeder Universitätsinstitutes aufbewahrten Schnitten haben wir ausführliche pathohistologische Protokolle aufgenommen, deren Endergebnisse wir nachstehend mitteilen.

Aus den klinischen Daten geht hervor, dass in allen unseren 6 Fällen die Ulkusbeschwerden der Patienten auf Jahre zurückreichen. Unsere makroskopischen Befunde stehen mit dem klinischen Bilde im Einklang. Wir können an Hand histologischer Untersuchungen das Bestehen jener Schichten des Geschwürsgrundes und jener regionären Veränderungen bestätigen, welche als charakteristische Merkmale Askanazy (1921) und seine Nachuntersucher (Orator, Oshikawa, Kirch, etc.) beschrieben.

Es war uns möglich die auf dem Grund des Geschwürs anwesende Exsudationszone in der Form einer schmutzigen, gallertartig durchscheinenden Auflagerung zu beobachten. Mit Ausnahme des 1. Falles wurde auch unsere makroskopische Beobachtung durch die histologische Untersuchung bestätigt. In Fall 1. war nämlich die Exsudationszone makroskopisch nur stellenweise zu finden. Es wäre hier aber auch der Umstand zu erwägen, dass während die anderen Präparate nicht nur bei Aufarbeitung, sondern auf unsere Bitte auch bei der Operation, mit Rücksicht auf die bevorstehenden feineren Untersuchungen, tunlichst schonend behandelt wurden, — das Präparat des Falles Nr. 1. schon bei der Versendung an uns eine Schädigung erlitten hatte.

Was die histologische Struktur der Exsudationszone anbetrifft, konnten auch wir in ein weitmaschiges Fibrinnetzwerk eingesperrte neutrophile Leukozyten, beigemengte rote Blutkörperchen, einige Plasmazellen und spärlich auch Eosinophilen beobachten. Einige der gelapptkernigen Leukozyten zeigten verschiedene Stadien der Zerstörung und des Kernzerfalls. In grosser Zahl mischten sich zu den oben genannten zelligen Elementen mit Eosin sich graurosa färbende kleinere oder grössere Schollen. In zwei Fällen Nr. 4 und 5. fanden wir in den höher befindlichen Gebieten der Exsudationsschicht desquamierter Ziliäreepithelzellen. Freie Fetttröpfchen, welche Orator be-

schrieben hat, konnten wir auch in diffuser Verteilung beobachten. Mit der Fischerschen Fettsäureprobe gelang es uns in 3 Fällen Fettsäuren nachzuweisen, aber nur an der Oberfläche der Exsudationszone. (Fall 1, 2 und 4.)

Auf Grund des beschriebenen histologischen Bildes müssen wir die Exsudationsschicht zweifellos für ein entzündliches Produkt halten, aber nicht einfach für eine „von zugrundegehenden Leukozyten durchdrungene, nekrotische, verdaute Auflagerungszone“ an der freien Oberfläche des Geschwürs (Orator). Die desquamierten und aus der Umgebung hiehergeratenen Epithelelemente, sowie die auch beim Probefrühstück nachgewiesenen Fettsäuren, — welche tatsächlich als „Auflagerungen“ gelten können, waren nämlich nur in den allerobersten Schichten des Exsudationszone aufzufinden. Betrachtet man aber die Exsudationsschicht als eine Auflagerungszone, so wäre es nicht recht denkbar, dass die desquamierten Epithelien und die Fettsäuren regelmässig nur an den allerobersten Stellen der Exsudationsschicht vorkommen sollten, sondern dieselben müssten vielmehr in der ganzen Breite der Exsudationszone, mit den diese Zone aufbauenden Formelementen vermischt anwesend sein.

In der Entstehung der Exsudationsschicht an der Oberfläche des Geschwürs wollen wir dem Zusammenwirken zweier Faktoren eine Rolle zuschreiben; ähnlicher Weise wie es bei der sekundären Wundheilung geschieht, es mag wohl einerseits das ausserordentlich gefässreiche Granulationsgewebe an ihrer Pathogenese teilhaben. Demnach würde sie durch die Lücken der fibrinoiden Zone hindurch herausgeschwitzt. Mit dieser Erklärung steht auch der Umstand in Einklang, dass bes. die in der Exsudationsschicht auffindbaren neutrophilen Leukozyten durch die Lücken der fibrinoidnekrotischen Zone hindurch, mit den ähnlichen zelligen Bestandteilen der Granulationsschicht, etwa mit einem Boden in Zusammenhang zu stehen scheinen. Aus dem Umstand aber, dass die Exsudationsschicht in 3 Fällen ununterbrochen jenseits des Geschwürsgrundes weit auf die ihres Epithels beraubte Schleimhaut sich hinüber verbreitet, folgerten wir, dass die das Geschwür umgebende Schleimhaut in zweiter Reihe, — wenn auch nur in ge-

ringem Masse, aber doch eine Rolle in der Entwicklung der Exsudationssicht spielt.

Wir halten die Exsudationsschicht für eine auf dem Grund des chronischen Geschwürs anwesende konstante Schicht, aber nicht in dem Sinne, als würde sie etwa eine zu allererst entstandene und immer dieselbe Exsudationsschicht immerfolgt bestehen, sondern sie muss sich, wenn sie auch infolge mechanischer und chemischer Einflüsse zugrunde geht, immer von Neuem bilden.

Die fibrinoide nekrotische Zone haben wir in allen unseren 6 Fällen in der ganzen Ausdehnung des Geschwürsgrundes vorgefunden.

In den mit Haematoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbten Schnitten findet man grellrosa gefärbte, leuchtende bzw. gelbe, völlig strukturlose, homogene, miteinander netzartig zusammenhängende Bälkchen. Diese Bälkchen zeigen stufenweise einen Übergang gegen die dritte Schicht des Geschwürgrundes bzw. in die Bindegewebefasern derselben. Gegen die Exsudationsschicht ist die schollige Zerstückelung, der klumpige Zerfall dieser Bälkchen zu beobachten; diese Schollen verlieren sich dann unter den Formelementen der Exsudationszone. Die fibrinoiden Balken verlaufen oberhalb der Granulationszone eher senkrecht, weichen aber gegen die Mitte derselben von dieser Richtung ab, indem sie sich drehen, sich verwirren, um dann in Schollen zu zerfallen. Mit Rücksicht darauf, dass die Balken sowohl eine Gewebsstruktur als Kerne entbehren, stehen wir zweifelsohne dem Ausgang einer Nekrose gegenüber. Die Untersuchungen von Askanazy scheinen zu beweisen, das hinsichtlich der Natur der Nekrose die von Neumann eingehend studierte und geschilderte sog. „fibrinoide Degeneration“ vorliegt, u. zw. in dem Sinne, dass das Granulationsgewebe abstirbt und „unter dem günstigen Einfluss der Gewebsnekrose das in den Gelzustand übergehende Fibrinogen von den nekrotischen Faserbündeln absorbiert wird, vielleicht in kolloider Bindung“.

Zwecks Nachuntersuchung des fibrinoiden Charakters der Zone, unterwarfen wir die Schnitte den oben erwähnten verschiedenen speziellen Fibrinfärbemethoden. Diese histologischen



Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die nekrotischen Bälkchen bzw. Schollen, wenn auch etwas schwächer als das Fibrin, aber doch in derselben Weise färbten. Dass diese Substanz kein Hyalin ist, wie man es vielleicht auf Grund der einfachen Färbemethoden annehmen könnte, müssen wir nach den Ergebnissen der in sämtlichen Fällen vorgenommenen und jedesmal negativ ausgefallenen Russelschen Färbung als erwiesen betrachten.

Was die zelligen Elemente der fibrinoiden Zone betrifft, so stimmen dieselben mit denen der ersten Schicht überein und befinden sich zwischen den Lücken der fibrinoiden Balken. Erwähnenswert ist besonders das Verhalten der Leukozyten, welche durch die Spalten der fibrinoidnekrotischen Zone hindurchziehend — wie wir darauf schon bei der Schilderung der ersten Schicht hingewiesen haben, — eine Verbindung zwischen den Leukozyten der Exsudationsschicht und der Granulationszone aufrecht erhalten. Grössere Leukozytenhaufen, welche zwischen der zweiten und dritten Schicht eine gleichsam „wallartige“ Grenze ziehen würden, konnten wir in allen 6 Fällen beobachten, solche jedoch, die sich längs des ganzen Geschwürgrundes dahinziehen würden, — wie sie Orator angegeben hat, — nur im Falle 6.

Was die formale Pathogenese der Fibrinoidnekrotischen Zone anbelangt, bildet sie sich nach Askanazy aus dem Granulationsgewebe. Diese Behauptung kann auch durch unsere eigenen Beobachtungen unterstützt werden, nach welchen die Bindegewebefasern der Granulationsschicht sich ohne Unterbrechung in die fibrinoiden Bälkchen fortsetzen. Es kann weiterhin vorkommen, dass die fibrinoid-nekrotisierten Herdchen auch in der oberen Partie des Granulationsgewebes, sogar in der Vernarbungszone eingesprengt sind. Für den histiogenen Ursprung der fibrinoid-nekrotischen Schicht spricht noch der Umstand, dass in ihr bisweilen nekrotische Gefässe und Nerven und Reste von elastischen Fasern zu beobachten sind. Eigentlich behauptet auch Hauser dasselbe, wenn er sagt, dass an sämtlichen Stellen des Geschwürs, wo eine Stauung des Magensaftes zustande kommt, eine erheblichere Schädigung der oberen Schichten des Geschwürgrundes eintreten muss. An sol-

chen Stellen tritt aber gleichzeitig eine, diese Läsion mehr oder weniger ausgleichende, ja sogar den durch die Nekrose bedingten Gewebsverlust manchmal übertreffende reaktive entzündliche Bindegewebsneubildung auf. Es geht jedoch weder aus der Arbeit von Askanazy, noch aus den Mitteilungen von Hauser und anderen Autoren deutlich hervor, welche Ursachen für die Nekrose verantwortlich zu machen wären. Es ist freilich zuzugeben, dass die Beantwortung dieser Frage unseres Erachtens der Klarstellung jener Faktoren gleichkäme, die an der Aufrechterhaltung der Chronizität des Ulkus mitwirken. „Es ist bewunderungswürdig, mit welcher Ausdauer für den Ersatz des Gewebsverlustes, mit neuem Bindegewebe gesorgt wird“ — sagt Askanazy — aber trotzdem herrscht die Nekrose vor. Der Genfer Pathologe hat vollkommen Recht, wenn er diesen Vorgang als eine „Sysphusarbeit“ bezeichnet und ausserdem noch betont, „dass man auf die fibrinoide Nekrose ein besonders Gewicht legen muss, weil sie das Schicksal des Geschwürs darstellt“.

Zur Frage der Entstehungsweise der Nekrose des Granulationsgewebes möchten wir unsere folgenden Daten beitragen. Wir konnten in der Granulationszone in den mit Sudan III. gefärbten Gefrierschnitten im Zelleibe der Fibroblasten fein verteilte Fetttröpfchen nachweisen, ein Umstand, der unseres Wissens bisher keine Erwähnung fand. Die Fetttropfen lagerten sich besonders um die beiden Polen der Zellkerne und übertrafen weitaus die physiologischen Grenzen. Die Menge des in den Zellen liegenden Fettes nimmt unsomewhat ab, je mehr man sich von der nekrotischen Zone entfernt und der Vernabungsschicht näher kommt. In den fibrinoiden Bälkchen selbst ist es nicht gelungen solche Fetttröpfchen nachzuweisen. Wir erblicken in dem Erscheinen dieser Fetttröpfchen eine regressive Veränderung, d. h. die Herabsetzung der Vitalität der Zellen der Granulationsschicht und gleichsam eine Vorbereitung derselben zu der herannahenden Nekrose. An der Entstehung dieses retrograden Prozesses sowie an der der Nekrose konnte unter vielen unbekannten Umständen auch der Magensaft als saures Medium eine grosse Rolle spielen. Als eine indirekte Stütze könnte man vielleicht dafür anführen, dass Lewis in seinen Gewebekulturen ebenfalls ähnliche Fetttröpfchen in Fibroblasten

nachweisen konnte, wenn er das lebende Gewebe durch Zusatz schwacher Säurelösung zum Absterben brachte. Als Beweis der schädigenden Wirkung der Magensäure könnten wir die auch von uns beobachtete Tatsache anführen, dass wir die grösste Zunahme der fibrinoid-nekrotischen Schicht an den Rändern des Geschwürs in der sogenannten Nische gefunden haben, wo der Magensaft am ehesten zur Stauung kommt. In diesem Sinne würde auch die Erfahrung sprechen, dass bei chronischem Ulkus auf chirurgischem Wege auch ohne Resektion eine Heilung zu erreichen war, nachdem infolge der Operation die Stauung des Magensaftes und andere mechanische Momente ausgeschaltet wurden und das Geschwür zu Ruhe kam.

Die Granulationszone bestand in unseren sämtlichen 6 Fällen aus einer äusserst reichlich kapillarisierten, von jungen Fibroblasten gebildeten Schicht. Nach unten zu geht dieselbe ohne scharfe Grenze in das zellarme schwielige Bindegewebe, d. h. in die vierte Schicht (die „Vernarbungszone“) über. Neben den Fibroblasten sehen wir verhältnismässig reichlich neutrophile weisse Blutkörperchen mit histiogenen Eosinophilen, oder auch mit Plasma- und Mastzellen vermischt. Die zellige Infiltration nimmt gegen die Vernarbungsschicht an Intensität stetig ab, doch kann man an der Grenze dieser Schicht hier und da die Bildung von aus kleinen Rundzellen bestehenden Häufchen beobachten. (Die in den Fibroblasten nachgewiesenen Fetttröpfchen, sowie die Mengenverhältnisse derselben in den verschiedenen Höhen der Granulationsschicht haben wir bereits bei der Erörterung der Entstehungsweise der fibrinoid-nekrotischen Zone ausführlich besprochen.)

Nach der Auffassung von Askanazy ist die Granulationszone im Gegensatz zur alterativ-exsudativ entzündlichen ersten und zweiten Schicht das Werk der im weiteren Sinne gefassten proliferativen Entzündung. Sie stellt entschieden das Resultat eines reparativen Prozesses dar, dessen Endzweck der Ersatz des entstandenen Substanzdefektes, d. h. die vollständige Heilung des Geschwüres wäre, wenn die schädigenden Einflüsse auf sie nicht einwirken würden.

Die vierte Schicht, die Vernarbungszone haben wir in unseren Fällen, wenn auch in wechselndem Masse, immer auf-

gefunden. Diese Zone ist zellarm, besteht vorwiegend aus groben Bindegewebsfasern. Auffallend ist ihre grosse Armut an Gefässen. Die zellige Infiltration ist kaum ausgeprägt, setzt sich übrigens aus denselben Formelementen zusammen, wie in der Granulationsschicht. Der Übergang der Vernarbungszone in die Granulationsschicht geschieht stufenweise, eine scharfe Grenze zwischen den beiden ist nicht vorhanden. Nach den Geschwürsrändern zu ist sie jedenfalls nicht scharf abgegrenzt, sondern ihre groben Bindegewebsfaserbündeln dringen noch eine Strecke lang — in ziemlich breiten Zügen — in die nach der Oberfläche der Schleimhaut zu strebende, gleichsam aufgerollte Magenmuskulatur, wodurch diese sogar zu kleineren Inseln aufgegliedert wird. In 3 von unseren Fällen konnten wir in den tieferen Schichten des Narbengewebes Fettgewebsinseln beobachten, welche bei schwacher (etwa 80-facher) Vergrößerung zuweilen die Grösse eines Gesichtsfeldes erreichten. In der Mehrzahl der in der Vernarbungszone vorhandenen grösseren Gefässe haben wir die histologischen Zeichen der beginnenden oder auch vollentwickelten Endarteriitis obliterans gefunden, in 3 Fällen konnten wir sogar solche grösseren Gefässe sehen, welche die Zeichen der erwähnten Veränderung an sich tragend bis an die fibrinoid-nekrotische Zone hinaufreichten. Das Lumen der grösseren Gefässe war eher durch junges Granulationsgewebe verengt, bzw. verstopft, an den kleineren Arterien war eher die hyaline Verdickung der Intima auffallend. Die von Askanazy beschriebenen und mit den Amputationsneuromen verglichenen, neuerdings vom Amerikaner Harald Okkels eingehend studierten Nervengeflechtswucherungen haben wir nur in einem von unseren 6 Fällen gefunden in dem wir ein etwa aus 50—60 Nervenfasern bestehendes Bündel beobachten konnten. Neben diesem neuromartigen Nervenbündel waren aber in unseren sämtlichen Fällen in grosser Anzahl Querschnitte bzw. wellige Längsschnitte von Nervengeflechten zu sehen, die wohl mehrfache Unterbrechungen in ihrem Verlauf, aber nirgends die Zeichen einer Wucherungstendenz zeigten. Die Granulationsschicht bildet sich nach der Meinung von Askanazy aus der entzündlichen Hyperplasie des subserösen Bindegewebes und nach ihm muss diese Binde-

gewebswucherung als reaktiver Verteidigungsprozess aufgefasst werden. Es besteht aber kein Zweifel darüber, dass bei oberflächlichen Geschwüren nicht nur die Subserosa, sondern auch die Bindegewebeelemente der Muskularis, ja auch die Submukosa an der Ausgestaltung dieses jungen Granulationsgewebes mitwirken, wie das von Hauser betont wird. Das Schicksal dieses Granulationsgewebes ist dann wie immer die Umwandlung zum Narbengewebe. Nach unseren Beobachtungen müssen wir in der Erklärung der Entstehungsweise des Narbengewebes Hauser's obiger Auffassung zustimmen. Bei unseren tiefergreifenden Geschwüren hat aber bei der Ausgestaltung des Narbengewebes auch das perigastrische Bindegewebe mitgewirkt.

Schon an Hand der einzelnen Fälle sind wir nicht nur auf das Geschwür selbst, sondern auch auf die nächste Umgebung desselben und auch auf die mikroskopische Untersuchung der entfernter gelegenen Magenpartien ausführlich eingegangen. Die neueren Untersuchungen von H. Puhl (Virchows Archiv Band 260, 1926) weisen darauf hin, dass in Ulküsfällen an der Magenschleimhaut entzündliche Erscheinungen vorhanden sind. In der Tat haben wir selbst auch in unseren sämtlichen Fällen in den makroskopisch geschwürfreien Magenpartien die histologischen Zeichen der chronischen Entzündung aufgefunden und sahen sogar in 2 Fällen auch auf dem Boden der chronischen Entzündung entwickelte mit Erosionen einhergehende akute Prozesse.

Wir wollen jetzt die Rolle dieser entzündlichen Erscheinungen im Zusammenhang mit der kausalen Pathogenese des Ulkus nicht besprechen, wie es Puhl tut, sondern nur die lymphozytären Infiltrationen näher betrachten. Es ist uns nämlich aufgefallen, dass die lymphozytäre Infiltration stellenweise ein solches Ausmass erreicht, dass sie nicht nur das Gewebe der Schleimhaut gleichsam auseinanderzwingt, sondern dass es an vielen Stellen — wie es schon Hauser angegeben hat, — zur Ausgestaltung von Anhäufungen kommt, welche an Follikeln erinnern. Die Häufigkeit derselben beim Magengeschwür ist auch Dr. Woods, dem Assist. Direktor des pathologischen Instituts im „London Hospital“ aufgefallen (mündliche Mitteilung an Herrn Prof. E. v. Balogh.)

Wir konnten aber neben solchen auch solitäre mit wirklichen Keimzentren versehene Follikeln beobachten, welche mit wenigen Ausnahmen alle auf der Muskularis mucosae sassen. Wir halten diese letzteren keinesfalls für die Folgen der Entzündung und für keine etwa in engerem Sinne gemeinte Lymphozyten-„Infiltrationen“, sondern für praeformierte Gebilde. Es ist nämlich nicht denkbar, dass in Lymphozytenansammlungen, welche infolge der Entzündung auftreten, auf sekundärer Weise Keimzentren entstehen würden. Nachdem es auch sonst noch einer Diskussion untersteht, ob im normalen Magen die echten Lymphozytenfollikeln vorkommen (Szymonowicz, Faber), schien es zweckmässig wenigstens 100, zum Teil bei der Obduktion gewonnene Magen von diesem Gesichtspunkt aus zu untersuchen. Zur leichteren Übersicht haben wir die erhaltenen Resultate in nachstehender Tabelle (s. S. 130.) zusammengefasst.

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, dass in den bei den Sektionen von ohne jede Auswahl gesammelten Magen in 21% der Fälle mit Keimzentrum versehene Lymphozytenfollikeln vorhanden waren und in 79% fehlten. Innerhalb der 21% haben wir in 57% die histologischen Zeichen der chronischen, in 33% die der subakuten Gastritis vorgefunden, in 9,6% lag keine Veränderung vor. Andererseits war innerhalb der übrigen 79 Fälle insgesamt nur in 5% chronische, in 39,3% subakute Gastritis, in den restlichen 55,74% aber keine Veränderung zu finden: In Ulkusfällen haben wir die Lymphozytenfollikeln in 100% erhalten.

Mit Rücksicht auf die grosse Anzahl der untersuchten Magen kann es keinesfalls einem Zufall zugeschrieben werden, dass die Lymphozytenfollikeln in solchen Magen am häufigsten vorkamen, in welchen die pathologischen Veränderungen am schwersten waren und dass ihre Zahl in dem weniger schwere oder keine Veränderungen aufweisenden Fällen abnimmt, bzw. auf Null reduziert wird. Wir sind der Meinung, dass das Vorhandensein der praeformierten keimzentrenhaltigen Lymphozytenfollikeln ein pathologisches Stigma ist und vielleicht die Teilerscheinung irgendeiner Konstitution vorstellt. Wir haben ja in solchen Fällen,

Pathohistologische Diagnose:	Zahl d. Lymphfollikel auf 1 cm <sup>2</sup> gerechnet		
	mit	ohne	zusam- men
	Keimzentren		
Ulcus ventr. Gastritis chron. erosiva.	6	5	11
" " " "subacuta."	7	—	7
" " " "chronica.	5	5	10
" " " "chron. erosiva.	9	—	9
" " " "chron.	5	8	5
" " " "subacuta eros.	4	1	5
" " " " "	1	—	1
Gastritis chronica.	3	5	8
" " " "	6	3	9
" " " erosiva.	2	6	8
" " " "	6	3	9
" " " "	4	—	4
" " " "	5	—	5
" " " atrophica.	7	1	8
" " " "	2	2	4
" " " "partim acuta.	5	—	5
" " " "	3	5	8
" " " "	—	6	6
" " " "	—	3	3
" " " "	—	4	4
" " " atrophicans.	—	2	2
" " " partim acuta.	2	3	5
" " " "	2	—	2
Gastritis subacuta erosiva.	3	1	4
" " " "	—	1	1
" " " "	3	—	3
" " " "	2	1	3
" " " "	—	—	—
" " " "	—	—	—
" " " "	1	—	1
" " " "	1	—	1
" " " "	—	3	3
" " " "	—	—	—
" " " "	1	1	2
" " " atrophicans.	—	—	—
" " " hypertrophicans.	1	2	3
" " " "	—	1	1
" " " "	—	2	2
" " " "	—	4	4
" " " "	—	1	1
" " " "	—	2	2
" " " "	—	3	3
" " " "	—	2	2
" " " "	—	3	3
" " " "	—	1	1
" " " "	—	—	—
" " " atrophicans.	—	1	1
" " " "	—	1	1
" " " "	—	3	3
" " " "	—	—	—
" " " "	—	1	1





— um nur die beiden Extreme zu nehmen, — wo die mikroskopische Untersuchung keine Veränderung ergab, nur in 9,6% die Follikeln gefunden, während diese Zahl in den Ulkusfällen sich auf 100% erhöhte. Nach unserer Anschauung würde das einen Beweis auch auf zellulopathologischer Grundlage dafür liefern, dass in der kausalen Pathogenese des Ulkus der Konstitution eine eminente Rolle zuerkannt werden muss. Dafür sprechen auch die neueren grundlegenden Untersuchungen von Prof. Bálint.

### *Zusammenfassung.*

I. An Hand unserer 6 Fälle haben wir auf dem Geschwürsgrunde die von Askanazy als für das chronische Magengeschwür charakteristisch beschriebenen 4 Schichten regelmäßig aufgefunden.

II. Die Exsudationszone halten wir selber gleichfalls für ein entzündliches Produkt, an dessen Bildung die Granulationschicht, aber auch die in unmittelbarer Nähe des Geschwürs liegende Schleimhautpartie teilnimmt.

III. Die zweite nekrotische Schicht trägt tatsächlich einen fibrinoiden Charakter und kommt durch das Absterben der Granulationszone zustande. Für den Eintritt der Nekrose machen wir in erster Reihe den Magensaft verantwortlich.

IV. Das Granulationsgewebe ist das Werk eines reparativen Prozesses. Die in den Fibroblasten der Granulationszone nachgewiesenen Fetttröpfchen halten wir für Merkmale regressiver Veränderungen.

V. In der Ausgestaltung des Narbengewebes erblicken wir ebenfalls die Verteidigungsbereitschaft des Körpers und in seiner Entstehung muss der Subserosa, dem perigastritischen Bindegewebe bzw. den Bindegewebeelementen der angrenzten Muskularis und Submukosa eine Rolle zugeschrieben werden.

VI. Die im Narbengewebe anwesenden Nervenbündel halten wir für das Resultat eines regenerativen Vorganges.

VII. Die in den ulkuserkrankten Magen anwesenden zahlreichen mit Keimzentren versehenen Lymphozytenfollikeln fassen wir als morphologisches Zeichen einer krankhaften Konstitution auf.

Der Direktion der chirurgischen Universitätsklinik zu Szeged, ferner den Herren Géza Jung und Ernst Kiss Ober- bzw. Unterärzten des Gemeindespitals zu Gyula, sowie den Herren Oberärzten des Gemeindespitals von Szeged und Makó, die alle mit dem grössten Zuvorkommen das Material von je einem operierten Fall uns zur Verfügung stellten, sprechen wir hiemit unseren innigsten Dank aus.

### Literatur.

*Askanazy:* Über Bau und Entstehung des chronischen Magengeschwürs, sowie Soorpilzbefunde in ihm. Kapitelweise unter Mitwirkung der Dokt. A. Sedan, W. Gloor, und A. Kotzaeff. Virchows Archiv für path. Anatomie und Physiologie. Bd. 234. 1921. Ebendort. Bd. 250. 1924.

*Hauser G.:* Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprozess und dessen Beziehungen zur Entwicklung des Magenkarzinoms. Leipzig. 1883., Die peptische Schädigungen des Magens, des Duodenums und der Speiseröhre und das pept. postoperative Jejunalgeschwür. Henke—Lubarsch: Handbuch d. spez. path. Anat. und Histologie. 1926.

*Aschoff:* Lehrbuch der path. Anatomie. 6. Ausgabe. Über die mechanische Momente in der Pathogenese des runden Magengeschwürs und über seine Beziehungen zum Krebs. Deutsche med. Wochenschrift. 1913.

*Gluzinski:* Über oberflächliche Erosionen und Exulzerationen der Magenschleimhaut und ihre Beziehungen zum runden Magengeschwür. Krakkau. 1900. Zblatt f. allg. Path. u. path. Anatomie. Bd. 12.

*Gruber und Kratzeisen:* Beitr. z. Pathologie des pept. Magen- und Zwölffingerdarmgeschw. Beiträge z. path. Anat. Bd. 72. 1923.

*Konietzny:* Chronische Gastritis und Duodenitis als Ursache des Magen-Duodenalgeschwürs. Beitr. z. path. Anatomie. Bd. 71.

*Puhl H.:* Über die Bedeutung entz. Prozesse für die Entstehung des Ulkus ventriculi et duodeni. Virchows Archiv. Bd. 260. 1926.

*Harald Okkel:* Path. changes in the Nerves of the Stomach-wall in cases of chr. gastric. Ulcer. The Amerikan Journal of Pathology. 1927.

*Stromeyer:* Die Pathogenese des Ulc. ventr. zugl ein Beitr. zur Frage nach den Bezieh. zwischen Ulc. und Karz. Beitr. z. path. Anat. Bd. 54. 1912.

*Orator:* Beitrag z. Magenpath. (Hist. Untersuchungen an klin. Resektionsmat.) I. Das Magen-Duodenal- und postop. Jejunalgeschw. Virchows Archiv. Bd. 255. 1925., II. Virchows Archiv. Bd. 256. 1925.

*Neumann E.:* Zieglers Beitr. 62.

*Szymonowicz L.:* Lehrbuch der hist. und mikr. Anatomie. 1921.

*Hohlweg:* Die Gastritis als selbständ. klin. Krankheitsbild und ihre Beziehungen z. Ulk. Münchener med. Wochenschr. 1926. 10. Dez.

*Hümér Hüttl:* Über die chirurgische Behandlung des runden Magengeschwürs. Orvosi Hetilap. Nr. 1. und 2. 1927. (Ungarisch.)

*Bálint R.:* Über einzelne Fragen des Magengeschwürs. Orvosi Hetilap. Nr. 1. und 2. 1927. (Ungarisch.)

*Bálint R.:* Ulkusproblem. S. Karger, Berlin. 1927.

