Der Enstehung der Entzündung und Die Wirkung der Entzündungerregenden Schädlichkeiten : nach Vorzugsweise am Auge Angestellten Untersuchungen / von Theodor Leber.

Contributors

Leber, Theodor, 1840-1917.
University College, London. Library Services

Publication/Creation

Leipzig : Verlag von Wilhelm Engelmann, 1891.

Persistent URL

https://wellcomecollection.org/works/sh699ejw

Provider

University College London

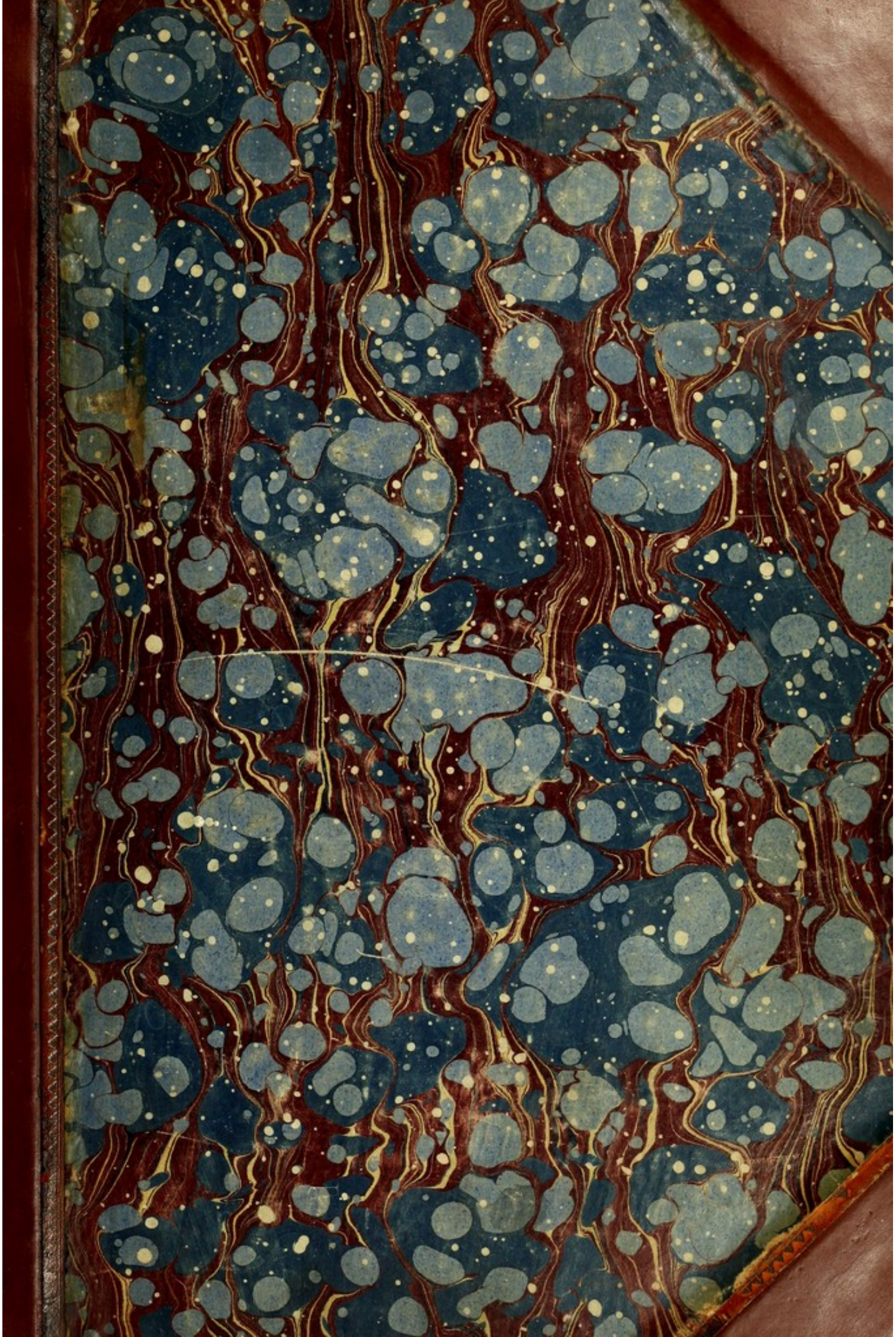
License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by UCL Library Services. The original may be consulted at UCL (University College London) where the originals may be consulted.
This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.

wellcome collection

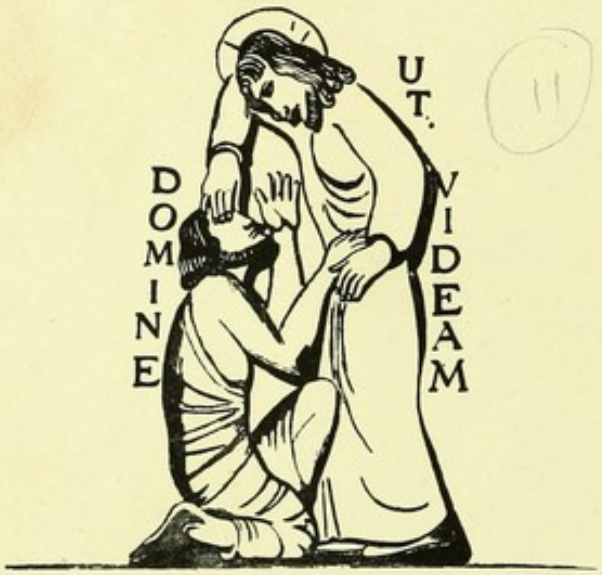
Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
https://wellcomecollection.org



ROYAL LONDON OPHTHALMIC HOSPITAL

No. 986/H

110



THE INSTITUTE
OF
OPHTHALMOLOGY
LONDON

EX LIBRIS

E 3 6

INSTITUTE OF OPHTHALMOLOGY
11 SEP 2006
LIBRARY
BATH STREET EC1V 9EL



Digitized by the Internet Archive
in 2014

https://archive.org/details/b21285779

DIE

ENTSTEHUNG DER ENTZÜNDUNG

UND

DIE WIRKUNG DER ENTZÜNDUNGERREGENDEN SCHÄDLICHKEITEN

NACH VORZUGSWEISE AM AUGE ANGESTELLTEN UNTERSUCHUNGEN

VON

DR. THEODOR LEBER

O. Ö. PROFESSOR DER AUGENHEILKUNDE AN DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG.

LEIPZIG

VERLAG VON WILHELM ENGELMANN

1891.

INSTITUTE OF OPHTHALMOLOGY
LIBRARY
BATH STREET EC1V 9EL

SEINEM LEHRER

C. LUDWIG

WIDMET DIESE BLÄTTER

ALS ZEICHEN BLEIBENDER DANKBARKEIT UND TREUER VEREHRUNG

DER VERFASSER.

Vorwort.

Die Untersuchungen über die Entzündung, welche ich hiermit der Oeffentlichkeit übergebe, haben mich die letzten 11 Jahre meines Aufenthaltes in Göttingen, bis zum Herbst des vorigen Jahres fast ununterbrochen beschäftigt. Sie gingen aus von der Erforschung der durch Schimmelpilze am Auge hervorgerufenen Entzündungsprocesse, deren Ergebnisse mir von solcher Bedeutung für die Entzündungslehre schienen, dass ich es unternahm, sie nach den verschiedensten Richtungen hin zu prüfen und weiter zu verfolgen. Obwohl die Deutung, welche ich meinen Beobachtungen gab, und die teleologische Auffassung der Entzündungsvorgänge, welche ich darauf gründete, für mich selbst unzweifelhaft feststanden, so waren doch meine Erfahrungen auf einem zu beschränkten Gebiete gewonnen, als dass ich ohne umfassenderes Beweismaterial mit meinen Anschauungen hätte hervortreten mögen.

Erst im Lauf der Jahre ist es mir gelungen, ein solches Material zu sammeln, wobei es nicht fehlen konnte, dass manche Ansicht, welche im Beginn meiner Arbeit neu war, inzwischen auch von Anderen aufgestellt, manche Thatsache, welche ich beobachtet hatte, von Anderen ebenfalls gefunden und veröffentlicht worden ist. Hat auch meine Arbeit hierdurch an Reiz der Neuheit verloren, so hat sie doch, wie ich hoffe, in gleichem Maasse an Zuverlässigkeit gewonnen.

Wenn ich in übereinstimmenden Ergebnissen anderer Forscher willkommene Bestätigungen der meinigen erblicken durfte, so sind mir abweichende Angaben stets Anlass zu erneuter Prüfung gewesen, aus welcher jedoch meine Grundanschauungen nur immer gesicherter hervorgingen.

Meine Untersuchungen erstreckten sich im Lauf der Zeit auf die verschiedensten Entzündungsursachen und die Entstehungsweise der durch sie erzeugten Entzündungsvorgänge, wobei eine grosse Zahl von Beobachtungen gesammelt wurde, die auch in mancher anderen Hinsicht Interessantes bieten. Nächst der Wirkung der Schimmelpilze wurde die von verschiedenen Spaltpilzen, insbesondere von Fäulnissbakterien und von Staphylococcusarten untersucht. Die Ansicht, dass die phlogogennetische Eigenschaft der Mikrobien durch von ihnen abgesonderte toxische Stoffe bedingt sei, wurde an Extracten verschiedener Pilze geprüft und eingehende Untersuchungen über das wirksame Princip des Staphylococcus aureus angestellt. Weitere Versuchsreihen dienten zur Erforschung der Wirkung zahlreicher unorganischer und organischer Substanzen, zum Theil in Pulverform, im Inneren des Auges.

In das Bereich der Untersuchung wurden ferner gezogen der Einfluss mechanischer Reize, die Wanderungsrichtung der Leukocyten in der entzündeten Hornhaut, die Attraction dieser Zellen durch in Röhrchen eingeführte entzündungerregende Substanzen, die Ursachen ihrer Auswanderung aus den Blutgefässen, die Diffusionsfähigkeit der mikrobischen Stoffwechselproducte und deren Wirkung durch eine Membran hindurch, der Mikrobiengehalt und das sonstige Verhalten des Eiters der vorderen Augenkammer, der Antheil der Leukocyten an der eitrigen Gewebsschmelzung, die entzündliche Gewebsneubildung und Anderes.

Die Versuche sind zum bei weitem grössten Theil am Auge des Kaninchens, einige auch an dem des Meerschweinchens oder des Frosches angestellt. Nur wo der Zweck an einem anderen Object besser zu erreichen war, oder wo eine weitere Controle wünschenswerth schien, wurden auch sonstige Körpertheile herangezogen. Ich habe das Auge bevorzugt, weil es für meine Zwecke fast immer das geeignetste Versuchsfeld war, und weil es mir von Werth schien, das Verhalten desselben Organes unter möglichst vielen und verschiedenen Bedingungen kennen zu lernen. Ueberall habe ich aber auch die menschliche Pathologie berücksichtigt und meine Erfahrungen am menschlichen Auge mit zu verwerthen gesucht.

Ueber diese Untersuchungen habe ich bisher nur wenige kurze Mittheilungen gemacht, von denen die früheren mehr speciellen Inhalts sind, während im Jahre 1888 nach Abschluss der grundlegenden Versuche eine vorläufige Mittheilung die allgemeinen Ergebnisse brachte. Ich fand mich dazu veranlasst, da ich voraussah, dass ich zur Vervollständigung meiner Beobachtungen im

Einzelnen und zur Ausarbeitung derselben für den Druck noch längere Zeit nöthig haben würde, wie denn auch, trotz Verwendung aller nur irgend verfügbaren Musse noch $2^1/_2$ Jahre darüber hingegangen sind. Nur wer selbst in solchen Untersuchungen gelebt hat, kann die Zeit beurtheilen, welche dafür geopfert worden ist und welche von einer umfangreichen und aufreibenden Berufsthätigkeit erübrigt werden musste. Gern hätte ich die Arbeit noch nach dieser oder jener Richtung hin weiter geführt, doch war ein endlicher Abschluss dringend geboten, wenn ich nicht die Veröffentlichung auf unbestimmte Zeit hinausschieben wollte. Zudem war es für mich Pflicht, nachdem gewisse fundamentale Fragen der Hauptsache nach erledigt waren, mich wiederum mehr als bisher meinem besonderen Arbeitsgebiet, der Augenheilkunde, zuzuwenden.

Bei der Anordnung des Stoffes bin ich insofern dem Gang meiner Untersuchungen gefolgt, als ich die Versuche über Schimmelpilze vorangestellt und, im Anschluss daran, die Anschauungen auseinandergesetzt habe, zu denen ich dabei über die entzündlichen Vorgänge gekommen war. Es folgen dann im zweiten Theil die Untersuchungen über die Wirkung der Spaltpilze und im dritten die über die wirksamen Producte der Mikrobien; ein vierter enthält die Beobachtungen über chemische Entzündungsreize und Fremdkörper, während im letzten Theil in zwangloser Aneinanderreihung die verschiedenen Untersuchungen zusammengefasst sind, welche ich zur weiteren Aufklärung über die entzündlichen Vorgänge angestellt habe.

Ueberall habe ich auf die möglichst objective Wiedergabe der Beobachtungen besonderes Gewicht gelegt. Dass bei der grossen Zahl der Versuche und der Verschiedenartigkeit der Richtungen, in welchen sie zu verwerthen waren, Wiederholungen sich nicht ganz vermeiden liessen, wird man hoffentlich entschuldbar finden. Auch ist vielleicht die Darstellung nicht überall mit der wünschenswerthen Knappheit gelungen, zumal manche Abschnitte schon vor Jahren niedergeschrieben sind, wo die Beweisführung, dem Stande der Kenntnisse entsprechend, weiter ausholen musste als dies jetzt nöthig ist, was sich bei der Ueberarbeitung nicht allenthalben genügend wieder gut machen liess.

Bei Anführung der Versuche habe ich vielfach die Jahreszahl und Nummer meiner Protokolle angemerkt, um darzuthun, wie weit meine Arbeiten selbständig gewesen sind. Uebrigens wird die Durchsicht des Buches zeigen, dass ich nach Kräften bemüht war, die umfangreiche Literatur der Entzündungs-

lehre kennen zu lernen und zu verwerthen, wobei ich nur die allerneueste Zeit nicht mehr in gleichem Maasse berücksichtigen konnte.

So übergebe ich denn diese Blätter dem Urtheil der Fachgenossen, mit dem Wunsche, dass die darin niedergelegten Beobachtungen und Ansichten überzeugen und zu weiteren Forschungen anregen möchten!

Heidelberg, den 18. Februar 1891.

Th. Leber.

INHALT.

Seite

VORWORT V

Erster Theil.

Untersuchungen über die durch Schimmelpilze am Auge hervorgerufenen Entzündungsprocesse 1

I. Abschnitt.

Ueber die Wachsthumsbedingungen der Schimmelpilze im menschlichen und thierischen Körper 3

II. Abschnitt.

Versuche mit Impfung von Aspergillus fumigatus in die Hornhaut 19

III. Abschnitt.

Versuche mit Impfung von Penicillium glaucum und von Aspergillus niger in die Hornhaut 37

IV. Abschnitt.

Versuche mit Impfung von Aspergillus fumigatus in die vordere Augenkammer und in den Glaskörper 39

1. Injectionen in die vordere Kammer 39
2. Injectionen von Aspergillus fumigatus in den Glaskörper 46

V. Abschnitt.

Versuche mit Impfung von Penicillium glaucum und Aspergillus niger in die vordere Augenkammer 48

VI. Abschnitt.

Auffassung der Vorgänge bei der Aspergillus-Entzündung, weitere Beobachtungen und Aufgaben für die Untersuchung 54

Zweiter Theil.

Seite

Untersuchungen über die durch Spaltpilze am Auge hervorgerufenen Entzündungsprocesse 81

VII. Abschnitt.

Vorbemerkungen. Frühere Versuche mit Spaltpilzen. Impfung von Fäulnissbakterien in die Hornhaut 83

VIII. Abschnitt.

Versuche mit Impfung von Staphylococcus aureus und albus in die Hornhaut 90

IX. Abschnitt.

Versuche mit Impfung von Leptothrix buccalis in die Hornhaut 101

Dritter Theil.

Untersuchungen über die entzündungerregenden Eigenschaften gewisser Pilzextracte und über die darin enthaltenen wirksamen Substanzen . 105

X. Abschnitt.

1. Vorbemerkungen 107
2. Versuche über die entzündungerregende Wirkung von Extracten der Schimmelpilze . 111

XI. Abschnitt.

Versuche über die entzündungerregende Wirkung pilzfreier Extracte gefaulter Substanzen 114

XII. Abschnitt.

Versuche über die entzündungerregende Wirkung des gekochten Staphylococcus aureus 121

XIII. Abschnitt.

Untersuchungen über die entzündungerregende Substanz des Staphylococcus aureus . . 137

Vierter Theil.

Untersuchungen am Auge über die entzündungerregende Wirkung verschiedener chemischer Substanzen 175

XIV. Abschnitt.

1. Vorbemerkungen und Literatur 177
2. Ausführung der Versuche 186
3. Uebersicht der durch Versuche geprüften Substanzen 188

XV. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Gold und Silber 190
1. Versuche mit Fremdkörpern aus Gold in der vorderen Augenkammer 191
2. Versuche mit Fremdkörpern aus Gold und Silber im Glaskörper des Auges 195

XVI. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Glas 208
1. Versuche an der vorderen Augenkammer 208
2. Versuche mit Fremdkörpern aus Glas im Corpus vitreum 216

XVII. Abschnitt.

Seite
Versuche und Beobachtungen über die Wirkung von Fremdkörpern aus Eisen oder Stahl 220
1. Versuche an der vorderen Augenkammer 220
2. Versuche mit Fremdkörpern aus Stahl in der Hornhaut 223
3. Beobachtungen über die Wirkungen von Fremdkörpern aus Eisen oder Stahl in der Krystalllinse 225
4. Versuche mit Fremdkörpern aus Eisen oder Stahl im Glaskörper 226

XVIII. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Kupfer 245
1. Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Kupfer in der vorderen Augenkammer 245
2. Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Kupfer in der Hornhaut . . . 255
3. Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Kupfer im Glaskörper 259
Anhang. Ergebnisse für die Behandlung der Zündhütchenverletzungen des menschlichen Auges 271

XIX. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Blei 274
1. Versuche an der vorderen Augenkammer 274
2. Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Blei im Glaskörper 278

XX. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung von metallischem Quecksilber und von Quecksilberverbindungen 291
1. Frühere Untersuchungen 291
2. Versuchsmethode und allgemeines Ergebniss der Versuche 295
3. Versuche über die Wirkung von Quecksilber und von Quecksilberverbindungen in der vorderen Augenkammer 297
4. Versuche über die Wirkung von Quecksilber und von Quecksilberverbindungen in der Hornhaut 301
5. Versuche über die Wirkung von Quecksilber und Quecksilberverbindungen im Glaskörper 303

XXI. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung von arseniger Säure in der vorderen Augenkammer . . . 306

XXII. Abschnitt.

Wirkung organischer Substanzen. Versuche mit Gummi Guttae 313
1. Allgemeine Bemerkungen über die entzündungerregende Wirkung organischer Substanzen 313
2. Versuche mit Injection von Gummi Guttae in die vordere Augenkammer und in die Hornhaut 314

XXIII. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung von Crotonöl 316
1. Vorbemerkungen und frühere Versuche 316
2. Versuche über die Wirkung von Crotonöl in der vorderen Augenkammer 320

XXIV. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung von Terpentinöl 331
1. Frühere Untersuchungen 331
2. Versuche über die Wirkung von Terpentinöl in der vorderen Augenkammer . . . 332

XXV. Abschnitt.

Seite
Versuche über die Wirkung von Cantharidin 334
1. Frühere Untersuchungen 334
2. Beobachtungen über die Wirkung des Cantharidins, insbesondere nach Injectionen in die vordere Augenkammer, die Hornhaut und den Glaskörper 334

XXVI. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung des Zweifach-Chlorschwefeläthyls (Thiodiglycolchlorids) . . 338

XXVII. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung des Jequirity 341

XXVIII. Abschnitt.

Versuche über die entzündungerregende Wirkung des Indigo 346

XXIX. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung der Harnsäure 352

XXX. Abschnitt.

Versuche über die Wirkung indifferenter organischer Substanzen 360
Einführung von Gewebsstücken in die vordere Kammer, den Glaskörper, unter die Haut, in die Bauchhöhle S. 360. Versuche mit Injection von Oel in die vordere Kammer S. 363. Versuche mit Injection von Stärke in die vordere Kammer S. 363.

XXXI. Abschnitt.

Allgemeine Ergebnisse der Versuche über die Wirkung der entzündungerregenden chemischen Substanzen 367

Fünfter Theil.

Weitere Untersuchungen über die Vorgänge bei der Entzündung und die Wirkung der entzündungerregenden Schädlichkeiten 379

XXXII. Abschnitt.

Mechanische Einwirkungen als Ursache von Entzündung 381

XXXIII. Abschnitt.

Ueber die entzündungerregenden Wirkungen fein vertheilter schwer löslicher Substanzen 388
1. Frühere Untersuchungen 388
2. Versuche mit Einführung von Zinnober in die vordere Kammer 391
3. Versuche mit Einführung von fein vertheiltem chemisch reinem Gold in die vordere Augenkammer 396
4. Versuche mit Injection von Goldstaub in die Cornea und das subconjunctivale Gewebe 402
5. Versuche mit Einführung von fein vertheiltem Platin in die vordere Augenkammer und unter die Bindehaut 404
6. Versuche mit Einführung von schwefelsaurem Baryt in die vordere Augenkammer. . 406
7. Versuche mit Einführung von krystallin. Kieselsäure in die vordere Augenkammer . 408
8. Versuche mit Einführung von Kohlenstoff in die vordere Augenkammer 411
9. Allgemeine Ergebnisse der Versuche mit schwerlöslichen pulverigen Substanzen. . . 418

XXXIV. Abschnitt.

Seite

Die Anhäufung der Leukocyten am Orte des Entzündungsreizes als Wirkung chemotaktischer Einflüsse der entzündungerregenden Substanzen 423

Beweise für die Emigrationstheorie S. 423. Formen der eitrigen Infiltration der Hornhaut und Gruppirungsverhältnisse der Leukocyten am Orte des Entzündungsreizes S. 432. Lähmungs- und Attractionshypothese S. 435. Beobachtungen über lähmende und erregende Einflüsse der Entzündungsursachen auf die Bewegungen der Leukocyten S. 441. Versuche über Einwanderung von Eiterzellen in mit entzündungerregenden Substanzen gefüllte Röhrchen und Glaskammern S. 446. Erklärung der Attractionswirkung S. 460. Vergleich mit den chemotaktischen Wirkungen im Pflanzenreich und bei Mikroorganismen S. 461.

Nachtrag. Bestätigende Beobachtungen anderer Forscher S. 462.

XXXV. Abschnitt.

Die Ursachen der Auswanderung der Leukocyten aus den Blutgefässen 465

Versuche über Einwanderung von Leukocyten in das Innere von Röhrchen im strömenden Blut S. 465. Wirkung von Entzündungsreizen auf Leukocyten ausserhalb des Körpers S. 469. Bedeutung der Chemotaxis für die Leukocytenemigration S. 470.

XXXVI. Abschnitt.

Untersuchungen über die Herkunft des Eiters in der vorderen Augenkammer bei eitriger Keratitis 479

Frühere Untersuchungen S. 479. Entstehung des Hypopyons durch Diffusion entzündungerregender Producte der in der Hornhaut entwickelten Mikrobien in die vordere Augenkammer hinein S. 483. Untersuchungen über das Vorhandensein von Mikrobien im Hypopyon und Humor aqueus bei eitriger Keratitis S. 484. Beweise, dass entzündungerregende Substanzen aus der Hornhaut in das Kammerwasser diffundiren S. 487. Wirkung sterilisirter Kokken durch eine Membran hindurch S. 488.

XXXVII. Abschnitt.

Ueber Gewebsproliferation durch chemische Entzündungsreize 493

Abkapselungs- und Ausstossungsvorgänge, Riesenzellenbildung S. 493. Wucherung fixer Zellen als Ursache pathologischer Bindegewebsneubildung S. 495. Etwaige Betheiligung von Wanderzellen S. 498. Proliferation der Hornhautkörper und Endothelzellen bei Keratitis S. 498. Wucherungsvorgänge in der Netzhaut und in der Krystalllinse S. 499. Locale Verbreiterung des Pigmentsaums am Hornhautrande durch Epithelproliferation S. 500. Zellenwucherung durch chemische Entzündungsreize ohne vorhergehende Nekrose S. 502. Entzündliche Gefässneubildung S. 505. Beschleunigung des Wachsthums gewisser Gewebe bei der Entzündung S. 506. Progressive Wachsthumsstörungen im Pflanzenreich durch Reize parasitären Ursprungs S. 506.

XXXVIII. Abschnitt.

Die eitrige Erweichung und Gewebsschmelzung 508

Die Vereiterung der Gewebe (Histolyse) und Lösung des Fibrins als Wirkung eines von den Leukocyten gelieferten Enzyms S. 508. Ausschluss von Mikrobien gelieferter

Seite

Enzyme S. 509. Lösung des Nekroseheerdes bei der Aspergillus-Keratitis S. 512. Eitrige Erweichung und Perforation der Hornhaut von innen her bei aseptischer Eiterung S. 513. Aseptische Vereiterung in das Auge eingebrachter fremder Gewebe S. 516. Vereiterung der Glashäute S. 520. Lösung des in entzündlichen Exsudaten enthaltenen Fibrins S. 521. Verflüssigende Wirkung mikrobienfreier eitriger Exsudate auf Gelatine S. 523. Versuche der Extraction eines eiweisslösenden Enzyms aus Eiter S. 526.

XXXIX. Abschnitt.

Schlussbetrachtungen. Ursache und Zweck der Entzündung. Die zur Abwehr äusserer Schädlichkeiten dienenden Einrichtungen und Vorgänge 529

ERSTER THEIL.

Untersuchungen über die durch Schimmelpilze am Auge hervorgerufenen Entzündungsprocesse.

I. ABSCHNITT.

Ueber die Wachsthumsbedingungen der Schimmelpilze im menschlichen und thierischen Körper.

Die Frage, ob die verhältnissmässig hoch organisirten Schimmelpilze, welche in der Natur hauptsächlich als Schmarotzer auf todtem organischem Material vorkommen, im Stande sind, innerhalb des lebenden Organismus der Thiere und des Menschen sich zu entwickeln, und durch ihr Wachsthum daselbst Entzündung und sonstige krankhafte Vorgänge hervorzurufen, wurde bis auf die neueste Zeit meistens in verneinendem Sinne beantwortet. Obgleich das Vorkommen von Schimmelpilzen, besonders von verschiedenen Aspergillusarten schon seit längerer Zeit durch eine Reihe von Beobachtungen bei Menschen wie bei Thieren festgestellt war, herrschte doch die Ansicht vor, dass es sich dabei um eine Ansiedelung dieser Pilze in schon vorher krankhaft veränderten oder abgestorbenen Geweben oder in zersetzten Secreten handle. Es sind hauptsächlich zwei Oertlichkeiten, in welchen diese Pilze häufiger gefunden wurden, die Luftwege verschiedener Thiere, namentlich der Vögel, und der äussere Gehörgang des Menschen. Virchow[1]), welchem wir die ersten Beobachtungen über die viel seltener vorkommende Schimmelbildung in den Luftwegen des Menschen verdanken, nahm keinen Anstand zu erklären, dass die Pilze hier erst secundär, auf bereits erkrankten Theilen zur Entwickelung kämen. Diese Ansicht fand fast allgemeine Zustimmung und wurde zunächst nur von einzelnen Forschern bestritten. (Stieda 1866.[2]) Auch die Ohrenärzte vertraten mehr den entgegengesetzten Standpunkt und erklärten die Schimmelpilze für echte Schmarotzer (v. Wreden[3]), Bezold[4]) u. A.), die auch in die vorher intacten Gewebe des Trommelfelles ein-

1) Virchow. Beiträge zur Lehre von den beim Menschen vorkommenden pflanzlichen Parasiten. Virch. Arch. IX. 4. 1856.

2) Stieda. Ueber Pneumonomycosis aspergillina bei Vögeln. Virch Arch. XXXVI. S. 279.

3) v. Wreden. Die Myringomycosis aspergillina. Petersburg 1868. Derselbe. Arch. f. Augen- und Ohrenheilk. III. 2. S. 56–90. (1874.)

4) Bezold. Ueber Otomycosis. Vorträge über die Aetiologie der Infectionskrankheiten. München 1881.

zudringen im Stande seien (Politzer[1]), wenn sie auch für den Anfang des Wachsthums gewisse begünstigende Factoren annahmen.

Von hervorragenden Botanikern (v. Nägeli[2]) wurde aber die Möglichkeit des Wachsthums der Schimmelpilze in den Geweben des normalen thierischen Körpers überhaupt in Abrede gestellt und bezweifelt, dass dieselben dem menschlichen Organismus irgend welche Gefahr bringen könnten.

Es war begreiflicher Weise sehr schwierig, aus klinischen Beobachtungen und Sectionsbefunden allein diese Frage mit Sicherheit zu entscheiden; man wendete sich daher dem Thierversuche zu. Die zu diesem Zwecke angestellten Versuche führten aber zunächst zu völlig widersprechenden Resultaten. Grohé und Block[3]) erhielten bei Injection der Sporen von Schimmelpilzen in das Blut sehr auffällige positive Ergebnisse, indem die Sporen in verschiedenen Organen zur Entwickelung kamen und eine in zahllosen kleinen Heerden auftretende akute Verschimmelung derselben herbeiführten. Im Gegensatz hierzu bekam Grawitz[4]) bei Einspritzung der Sporen von Schimmelpilzen in das Blut nur negative Resultate; auch Injection derselben in die vordere Augenkammer und in die Bauchhöhle blieb in der Regel erfolglos.

Einige Jahre später jedoch gelang es diesem Forscher[5]), durch Abänderung der von ihm benutzten Züchtungsmethode bei Einspritzung in das Blut dieselben positiven Resultate zu erzielen wie vorher Grohé und Block. Seine zur Aufklärung dieser Differenzen unternommenen Versuche führten ihn zu der Ansicht, dass die zu den Versuchen benutzten Pilze, hauptsächlich Aspergillus-Arten und Penicillium glaucum, in der Form, wie sie in der Natur vorkommen, nicht im Stande wären, sich im thierischen oder menschlichen Organismus zu entwickeln, dass sie aber durch eine längere Reihe von Culturen unter abgeänderten Lebensbedingungen, namentlich in alkalischen Nährlösungen und bei höherer Temperatur, ohne Aenderung ihres morphologischen Verhaltens diese Eigenschaft erlangten, und somit in eine, dem thierischen Organismus höchst gefährliche, aber nur physiologisch von der gewöhnlichen Form verschiedene Varietät umgewandelt werden könnten.

Inzwischen war ich selbst[6]) durch einen seltenen Krankheitsfall veranlasst worden, mich eingehender mit dieser Frage zu beschäftigen. Bei einem Land-

1) Politzer. Wiener med. Wochenschr. 1870 Nr. 28.

2) v. Nägeli. Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infectionskrankheiten. München 1877. S. 38.

3) Grohé. Verhandl. des med. Vereins zu Greifswald. Sitzg. v. 7. Aug. 1869 Berl. klin. Wochenschrift 1870. Nr. 1. S. 8—9. Alwin R. A. Block. Inaug.-Diss. Greifswald, 1870.

4) Grawitz. Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzl. Parasiten mit experim. Untersuchungen über die durch sie bedingten Krankheiten. Virch. Arch. LXX. S. 546—598. (1877.)

5) Grawitz. Ueber Schimmelvegetationen im thierischen Organismus. Virch. Arch. LXXXI. S. 355 bis 376. (1880.)

6) Th. Leber. Keratomycosis aspergillina als Ursache von Hypopyon-Keratitis. v. Gräfe's Arch. XXV 2. (1879.)

mann war wenige Tage nach einer Verletzung der Hornhaut durch eine Haferspelze schwere eitrige Keratitis entstanden, wobei die nekrotische Hornhautsubstanz sehr dicht von dem Mycelium eines Fadenpilzes durchsetzt war, welcher sich bei Culturen als eine Aspergillus-Art mit grünlichen Sporen zu erkennen gab (Taf. I Fig. 1), die später als Aspergillus fumigatus (Fres.) bestimmt wurde. Zur Untersuchung dienten in der Abstossung begriffene Partikelchen nekrotischer Hornhautsubstanz, welche sich von der Oberfläche des lebenden Auges mit Leichtigkeit abnehmen liessen. Kokken oder sonstige Spaltpilze waren in dem feinkörnig getrübten Gewebe nicht mit Sicherheit nachweisbar. Dieser Umstand, sowie die grosse Menge der als ein dichter Filz das Gewebe durchsetzenden Fadenpilze (Taf. I Fig. 3) wiesen klar darauf hin, dass in letzteren die eigentliche Quelle der Entzündung zu suchen war. Durch die klinische Beobachtung allein war natürlich nicht endgiltig zu entscheiden, ob diese Annahme wirklich zutraf, und ob, wie zu vermuthen, gleich bei der Verletzung Keime von Schimmelpilzen auf die Hornhaut übertragen worden waren, oder ob die letzteren sich erst secundär auf einem gewöhnlichen Hornhautgeschwür entwickelt hatten. Für erstere Annahme sprach, dass es schon 5 Tage nach der Verletzung zu einer sehr schweren Hypopyonkeratitis gekommen war, und dass nach weiteren 5 Tagen das Hornhautgewebe schon auf das Dichteste von dem Mycelium durchsetzt war. Während des Aufenthaltes in der Klinik konnten die Pilzkeime sicher nicht auf das Auge gekommen sein, dagegen erklärte sich ihre Herkunft ganz ungezwungen durch die im Frühjahr beim Dreschen mit der Maschine stattgehabte Verletzung, da das Getreide am Wohnort des Patienten von der Zeit der Ernte an bis zum Dreschen zu grossen Haufen aufgeschichtet im Freien aufbewahrt wird, wobei reichliche Gelegenheit zur Entwickelung von Schimmelpilzen gegeben ist.

Der Wunsch, diese Frage zu entscheiden, veranlasste mich, mit den von diesem Falle stammenden, mit grösster Sorgfalt rein gezüchteten Pilzen eine Reihe von Impf-Versuchen bei Thieren anzustellen. Es ergab sich dabei, dass die gezüchtete Aspergillusart in der Hornhaut des lebenden Kaninchens mit Leichtigkeit zur Entwickelung kam, und durch ihr rasches Wachsthum schwere eitrige Entzündung hervorrief. Dies Ergebniss nebst dem betreffenden Krankheitsfall habe ich im Jahre 1879 am oben citirten Orte mitgetheilt, aber die merkwürdigen Erscheinungen der Aspergilluskeratitis nur in aller Kürze geschildert, da ich sie einer ausführlichen Darstellung vorbehalten wollte. Die erwähnten Versuche sind meines Wissens die ersten mit rein gezüchtetem Material angestellten, durch welche der Nachweis geliefert wurde, dass gewisse Schimmelpilze in vorher völlig gesunden Geweben des thierischen Körpers sich entwickeln können, und dass sie durch ihr Wachsthum allein, ohne nachträgliches Hinzutreten von Spaltpilzen, schwere eitrige Entzündung erregen. Weder bei den früheren Versuchen von Grohé und

Block, noch bei denen von Grawitz waren bei der Züchtung der Pilze die nöthigen Vorsichtsmassregeln beobachtet worden, um die jedesmal verwendete Pilzart völlig rein und frei von fremden Beimengungen zu erhalten. Bei meinen Versuchen erwies sich überdies zur Feststellung der oben erwähnten Thatsachen die Hornhaut als sehr geeignetes Versuchsfeld, indem in ihr die Entwickelung der Pilze und die Entstehung der Entzündung schon während des Lebens genau verfolgt werden konnten, was bei den früher vorzugsweise ausgeführten Einspritzungen in das Blut nicht möglich ist. Ich hielt mich daher auch für berechtigt anzunehmen, dass in dem erwähnten Krankheitsfalle das Hineingelangen von Aspergilluskeimen in eine Hornhautwunde die Ursache der Entzündung gewesen war.

An dieser Ueberzeugung konnte mich die zuletzt erwähnte Arbeit von Grawitz nicht irre machen, nach welcher dem unter natürlichen Bedingungen gewachsenen Aspergillus die Entwickelungsfähigkeit im Thierkörper abgehen soll, denn weder die zufällig auf das menschliche Auge gelangten Aspergilluselemente, noch die zu meinen Thierversuchen benutzten, hatten sich unter anderen als ihren natürlichen Bedingungen entwickelt. Die letzteren waren bei Zimmertemperatur auf Fruchtsaftlösungen mit allen nothwendigen Cautelen rein gezüchtet worden, woraus hervorgeht, dass mindestens für die von mir benutzte Aspergillusart eine künstliche Heranzüchtung zur Wachsthumsfähigkeit im Thierkörper, wie sie Grawitz ausgeführt haben wollte, nicht nöthig ist.

Die Unhaltbarkeit der Grawitz'schen Ansicht wurde bald darauf durch Koch und Gaffky[1]) erwiesen und dadurch die scheinbaren Widersprüche zwischen den oben mitgetheilten Beobachtungen in befriedigender Weise erklärt. Die genannten Forscher zeigten, dass es gewisse Arten von Schimmelpilzen, insbesondere von Aspergillus, giebt, welche schon an und für sich die Eigenschaft haben, im thierischen Körper zu wachsen und Entzündung zu erregen, während anderen Pilzen, z. B. dem Penicillium glaucum, diese Eigenschaft abgeht. Grawitz hatte sich bei seinen Züchtungen nicht gegen die Möglichkeit gesichert, dass sich seinen unwirksamen Pilzen späterhin ähnlich aussehende wirksame Arten beimischten und hatte versäumt, durch Cultur der im Thierkörper gewachsenen Pilze zu prüfen, ob die darin zur Entwickelung gekommene Art wirklich dieselbe war, welche sich sonst als im Thierkörper nicht entwickelungsfähig erwiesen hatte.

Die Widersprüche zwischen den Grohé-Block'schen Versuchen und den ersten Versuchen von Grawitz, sowie die Unterschiede zwischen den Erfolgen der früheren und späteren Versuchsreihe des letzteren Forschers erklären sich leicht durch die Annahme, dass bei allen negativen Versuchen unwirksame

1) Gaffky. Experimentell erzeugte Septicämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und accommodative Züchtung. Mitth. aus d. k. Gesundheitsamte. Band I. 1881. S. 126—132.

Koch. Entgegnung auf den von Dr. Grawitz gehaltenen Vortrag über die Anpassungstheorie der Schimmelpilze. Berl. klin. Wochenschr. 1881. Nr. 52.

und bei allen positiven Versuchen wirksame Pilze zur Verwendung gekommen seien. Die Vermuthung, dass die positiven Ergebnisse der Heranzüchtung sonst unwirksamer Arten nur durch zufällige Beimengung wirksamer Arten bedingt gewesen seien, ist umsomehr berechtigt, als die Aspergillusarten gerade bei höherer Temperatur, wie sie zur Züchtung verwendet wurde, besonders gut gedeihen, während das Penicillium dabei ausgeht. War ich daher schon nach meinen früheren Erfahrungen geneigt, mich Kochs Erklärung der Grawitz'schen Versuchsergebnisse anzuschliessen, so war ich bald auch in der Lage, sie durch eine weitere Versuchsreihe direct zu bestätigen. Eine kleine Mittheilung über die Wachsthumsbedingungen der Schimmelpilze im menschlichen und thierischen Körper[1]) enthält die damals gewonnenen Resultate. Ich fand u. A., dass das Penicillium glaucum in der lebenden Hornhaut überhaupt nicht wächst, sehr leicht dagegen bei Zimmertemperatur in der frischen todten Hornhaut, und dass dieser Unterschied nur von der höheren Temperatur des Thierkörpers herrührt.

Während Penicilliumsporen in frischen thierischen Organen bei gewöhnlicher Temperatur sehr üppig gedeihen, bleibt ihr Wachsthum bei Körpertemperatur völlig aus. Sehr schlagend liess sich dies durch einen vergleichenden Versuch an der Hornhaut zweier Augen eines frisch getödteten Kaninchens constatiren, wobei es gelang, durch Benutzung sterilisirter Instrumente und Apparate (ohne Antiseptica) die Fäulniss hintanzuhalten. Nach wenigen Tagen war die kalt gehaltene Hornhaut schon von Penicillium ganz durchwachsen und ein Beginn von Sporenbildung erfolgt; dagegen war in der bei 34—38° C. gehaltenen Hornhaut nicht nur keine einzige Spore gekeimt, sondern die Sporen hatten sogar ihre Keimfähigkeit auch bei gewöhnlicher Temperatur eingebüsst. Letztere Beobachtung wurde auch bei Culturen in Fruchtsaft bestätigt.

Im Gegensatz hierzu zeigte die benutzte Aspergillusart mit grünlichen Sporen (A. fumigatus), die ganz unter ihren natürlichen Bedingungen gezüchtet war, die Fähigkeit, sich im Thierkörper auf das Ueppigste zu entwickeln. Das Verhalten war das Gleiche, als zu den Reinculturen Material benutzt wurde, das niemals unter abnormen Bedingungen cultivirt worden war.

Die Entwickelungsfähigkeit und Malignität des Pilzes wurden auch durch eine längere Reihe von Züchtungen bei gewöhnlicher Temperatur und in sauer reagirenden Nährsubstraten, also unter Bedingungen, die von denen des Thierkörpers abweichen, nicht im Geringsten vermindert. Auch stellte sich durchaus kein Unterschied in der entzündungerregenden Wirksamkeit des Pilzes heraus, mochte er bei gewöhnlicher oder bei Körpertemperatur gewachsen sein.

Ebenso waren auch die negativen Resultate der Impfungen von Penicillium dieselben bei Verwendung solcher Pilze, die sich auf ihren natürlichen

1) Berl. klin. Wochenschrift 1882. Nr. 11.

Nährsubstraten entwickelt hatten, oder solchen, welche auf neutral oder schwach alkalisch gemachter Nährgelatine in mehreren Generationen fortgezüchtet worden waren. Ich muss jedoch bemerken, dass in einzelnen Fällen unter anscheinend ganz gleichen Umständen die Entwickelung des Aspergillus fumigatus in der Hornhaut nur langsam und unvollständig erfolgte oder völlig ausblieb und dass dem entsprechend auch die Entzündung geringer war, sich weniger weit über die Umgebung der Impfstelle ausbreitete und früher wieder zurückging, was ich, abgesehen von einer wohl etwas geringeren Entwickelungsfähigkeit der betreffenden Sporen, nur auf zufällige Unterschiede der Versuchsbedingungen zurückführen kann.

Während das erwähnte Verhalten mir unter 14 Versuchen aus dem Jahre 1879, die mit den von der menschlichen Hornhaut gezüchteten Pilzen angestellt wurden, nicht ein einziges Mal begegnet ist, vielmehr sämmtliche Fälle sich durch eine überraschende Constanz aller Erscheinungen auszeichneten, kam ein solcher unvollkommener oder negativer Erfolg der Impfungen unter einer grösseren Zahl von Versuchen in den Jahren 1881 und 1884 mehrfach vor, ohne dass zunächst ein genügender Grund dafür zu finden war. Da das frühere Impfmaterial ausgegangen war, wurden zu diesen Versuchen Proben von A. fumigatus benutzt, die ich von verschiedenen Seiten her bezogen hatte, die sich morphologisch vollkommen gleich verhielten wie das frühere Material, und an deren Identität mit A. fumigatus, wie unten (S. 12) genauer angegeben ist, kein Zweifel sein kann. Dagegen lieferten wieder zwei Versuche aus dem Jahre 1885 mit zufällig im Göttinger Institut angesiedeltem und nachher rein gezüchtetem A. fumigatus das frühere typische Resultat. Alle diese Pilzproben wurden mit denselben, verschiedentlich variirten Methoden rein gezüchtet, ohne dass auch hiervon ein Einfluss auf das Resultat zu erkennen war. Die unvollkommenen Erfolge traten ohne Unterschied nicht nur bei Material verschiedener Herkunft, sondern auch bei verschiedenen Züchtungsmethoden auf; so wurden sie wiederholt an beiden Augen desselben Thieres beobachtet, bei denen zum Vergleich dieselben Pilze, nach Züchtung bei verschiedener Temperatur oder auf verschiedenem Nährboden, zur Injection benutzt worden waren, während wieder bei anderen Thieren der nämliche Vergleich an beiden Augen übereinstimmend ein positives Resultat lieferte. Es kamen sogar unter einer kleinen Reihe von Versuchen, die am gleichen Tage, mit demselben Material, ja sogar mit derselben Spritze in einer Sitzung ausgeführt wurden, neben einer überwiegenden Anzahl von solchen, die ein starkes positives Resultat lieferten, einzelne Versuche vor, wo die Impfung nicht anschlug.

Der mangelhafte Erfolg liess sich nicht dadurch erklären, dass in einzelnen Fällen bei der Injection zu wenig oder gar keine Sporen in den Stichcanal gelangt wären. Denn einmal war der Erfolg nicht merklich geringer, wenn ich absichtlich möglichst wenig Injectionsmaterial einspritzte, und dann liess sich die Anwesenheit von Sporen im Stichcanal auch direct nachweisen. Offenbar gelangte bei der Feinheit der Sporen, auch wenn nur wenig Flüssigkeit injicirt wurde, doch eine überreichliche Menge derselben in die Wunde. Gewöhnlich war schon im Leben, wenn der als unmittelbare Folge der Injection auftretende Quellungshof verschwunden war, das Vorhandensein von Sporen im Stichcanal an einer bräunlichen Färbung desselben deutlich zu erkennen. Die Sporen fanden sich aber auch bei der anatomischen Untersuchung solcher Fälle, wo die Entwickelung ausblieb, innerhalb der ersten 8, höchstens 14 Tage in grosser Menge im Stichcanal vor, wenn keine zu starke eitrige Infiltration der Stelle eingetreten

war. In den ersten Tagen, wo es sonst schon zu einer sehr üppigen Mycelbildung zu kommen pflegt, sah man massenhaft ungekeimte und völlig unveränderte Sporen, seltener daneben einige in Keimung begriffene; noch am 10. Tage fand ich die Mehrzahl ungekeimt, während eine kleinere Zahl in den verschiedensten Stadien der Keimung bis zum Auswachsen zu kurzen Fäden begriffen war. Nach 14 Tagen gelang der Nachweis der Sporen schon schwieriger, sie waren blasser und zwischen den Eiterkörperchen schwer zu finden, doch konnten auch hier noch einzelne, zu kurzen dünnen Mycelgliedern verlängerte Sporen entdeckt werden.

Bei der Geringfügigkeit der entzündlichen Reaction kann auch der Gedanke nicht aufkommen, dass sie für die mangelhafte Entwickelung verantwortlich zu machen sei. Zumal in der ersten Zeit waren die Sporen ganz frei in die Gewebslücken eingelagert und hatten, wie ein unten mitzutheilender Culturversuch beweist, auch ihre volle Entwickelungsfähigkeit behalten. Allerdings kamen auch Fälle vor, wo in den ersten Tagen schon etwas stärkere Enzündungserscheinungen auftraten, die sich aber doch auf die nähere Umgebung der Wunde beschränkten und bald wieder rückgängig wurden. Hier war es zu einem Beginn von Wachsthum der Pilze gekommen, das aber, von geringer Intensität, nach kurzer Zeit zum Stillstand kam, worauf die Pilze sehr bald in der eitrigen Infiltration untergingen. Allein auch in diesen Fällen entsprach der Grad der entzündlichen Reaction dem Grade der Pilzentwickelung, ganz wie in den leichten, abortiven Fällen und wie in denen, wo sich der Process zu grösserer Intensität steigerte; die Entzündung konnte also auch hier nicht in höherem Maasse als sonst zur Störung des Wachsthums beigetragen haben.

Berücksichtigt man noch den Umstand, dass die dem Stichcanal eingelagerten Sporen und jungen Mycelfäden in der ersten Zeit ganz normal aussehen und kein Zeichen einer schädigenden Einwirkung von Seiten des entzündeten Organes erkennen lassen, so muss man zu der Ansicht kommen, dass das mangelhafte Wachsthum der Pilze nicht auf eine positive Entwickelungsstörung, sondern entweder auf einen Mangel einer der zur Entwickelung nöthigen Bedingungen oder auch eine geringere Entwickelungsfähigkeit der Sporen oder auf beide Ursachen zugleich zurückzuführen ist.

Beim Ueberblicken der Versuche macht es mir jetzt den Eindruck, als ob die Pilze bei den späteren Versuchsreihen sich von den früher benutzten durch etwas geringere Entwickelungsfähigkeit unterschieden hätten, die zwar das völlige Gelingen der Impfung in vielen Fällen nicht verhinderte, aber doch zuweilen, bei Dazutreten sonstiger Umstände, zum Fehlschlagen des Versuchs oder zu langsamerer Entwickelung der Pilze, und zu geringerer und mehr localisirter entzündlicher Reaction führen konnte. Ich hatte auch schon die Möglichkeit erwogen, ob die längere Aufbewahrung der Pilzsporen ein langsameres Auskeimen derselben zur Folge haben und damit zur Ursache der in Rede stehenden Differenzen werden könnte. In der That waren zu den damaligen Versuchen vielfach Sporen benutzt worden, die vor dem Versuche Wochen oder Monate lang aufbewahrt worden waren, die sich aber bei den Culturen doch sehr prompt entwickelten. Indessen fand ich keinen Unterschied im Erfolg der Impfung, mochte ich diese länger aufbewahrten Sporen selbst oder frisch daraus gezüchtete (bis zur 4. Generation) zum Versuch benutzen. Da aber kürzlich Ribbert[1]) gefunden hat, dass ältere Sporen von Aspergillus flavescens in der That langsamer auskeimten, und dass sich diese langsamere Keimfähigkeit mehrere Generationen hindurch erhielt, so wäre es möglich, dass auch bei meinen Versuchen aus derselben Ursache das Material weniger lebenskräftig war, im Körper langsamer auskeimte und durch die Reaction des Organismus oder sonstige Umstände leichter in seiner Entwickelung zurückgehalten wurde.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1888. N. 48.

So plausibel diese Erklärung auch sein mag, so scheint sie mir doch, angesichts der oben hervorgehobenen Ungleichheiten des Erfolges der Impfung mit demselben Material, für sich allein nicht zu genügen; es muss wohl noch ein Factor mitgewirkt haben, welcher sich in den einzelnen Fällen in ungleichem Maasse geltend machte. Es war mir nun schon früher aufgefallen, dass ich einmal bei einem sehr jungen Thier eine ganz besonders üppige Entwickelung der Pilze und am stärksten in den tiefsten Hornhautschichten, einschliesslich der Descemet'schen Membran gefunden hatte, die an dem mit alten Sporen geimpften Auge in noch etwas höherem Grade auftrat, als an dem anderen, das mit den davon in siebenter Generation auf Fruchtsaft gezüchteten Sporen geimpft worden war. Letztere Erscheinung fand ich bei der später vorgenommenen anatomischen Untersuchung der übrigen Fälle mehrfach wieder; die Pilze suchten mit Vorliebe die tiefste Schicht der Hornhaut auf und entwickelten unmittelbar an der Descemet'schen Haut und in derselben ein ungemein dichtes Mycelium; mitunter blieb die Mycelbildung geradezu auf diese Schicht beschränkt. Ich beobachtete ferner, dass bei reichlicher Entwickelung der Pilze der Stichcanal sich ziemlich weit, mindestens bis zu $^1/_3$ oder der Hälfte der Hornhautdicke in die Tiefe erstreckte, während er in den abortiv verlaufenen Fällen mehrfach viel oberflächlicher gelegen war; bei diesen ist auch wiederholt notirt, dass während des Lebens sich die eitrig infiltrirte vordere Wand des Stichcanals abgestossen hatte. Es ist mir hiernach wahrscheinlich, dass bei oberflächlicher Lage des Stichcanals die an der Hornhautoberfläche herrschende niedrigere Temperatur die Entwickelung der Pilze hintanhielt, zumal die Versuche von 1881 und 1884 in die kalte Jahreszeit, die meisten von Ende October bis Anfang Januar fallen, während die sämmtlich positiv ausgefallenen Versuche des Jahres 1879 und die von 1885 zur Sommerszeit oder im April bei warmer Witterung angestellt worden waren. Nach den Angaben von Michel[1]) beträgt beim Kaninchen die Temperatur in der vorderen Kammer 31,9° C. und kann durch Auflegen einer Eisblase rasch um 13—15° erniedrigt werden; es ist daher nicht zu bezweifeln, dass die Temperatur der obersten Hornhautschichten bei niedriger Aussentemperatur erheblich unter der Körpertemperatur liegen kann. In der frischen todten Kaninchenhornhaut fand ich bei einer Zimmertemperatur von 12—20° C. im Verlauf von zwei Tagen nur ein sehr geringes Auswachsen der Sporen, die Mehrzahl war noch nicht ausgekeimt.

Was aber besonders für diese Annahme spricht, ist der Umstand, dass die beim lebenden Thier unausgekeimt gebliebenen Sporen rasch zur Entwickelung kamen, als ich die ausgeschnittene Hornhaut in höhere Temperatur brachte. In einem Versuch, wo zwei Tage nach der Impfung bei geringer Entzündung noch gar keine Keimung der Sporen erfolgt und nach den sonstigen Erfahrungen auch kein erhebliches Auswachsen mehr zu erwarten war, brachte ich die ausgeschnittene Hornhaut bei 38—40° C. in eine sterilisirte feuchte Kammer und fand sie nach zwei Tagen schon über und über mit grünlichem Sporenstaub von Aspergillus fumigatus bedeckt, der sich aus einem dichten Mycel entwickelt hatte. Der starke Erfolg der Impfung bei sehr jungen Thieren wäre hiernach vielleicht dadurch zu erklären, dass die kleinere Hornhaut besser durch die Lider vor der Abkühlung durch die kalte Luft geschützt wurde.

Hiermit steht auch in Einklang, dass in einigen Fällen, wo die Hornhautimpfungen wenig Erfolg hatten, die Injection derselben Pilze in den Glaskörper des gleichen Auges eine reichliche Mycelentwickelung und eitrige Glaskörperinfiltration bewirkte. Auch der völlig negative Erfolg der Einführung von rasch entwickelungsfähigen Sporen in den Conjunctivalsack, selbst mit Vernähen der Lidspalte, mag durch die niedrigere Temperatur dieser Oertlichkeit mit bedingt sein.

1) v. Graefe's Arch. XXXII. 1. S. 230. (1886.)

Man könnte die zuletzt gegebene Erklärung für allein ausreichend halten; doch schliesst sie nicht aus, dass auch die von Ribbert gefundene Abschwächung der Wachsthumsenergie durch das Alter der Sporen mit im Spiel gewesen sein kann; dieselbe müsste sich dann freilich bis zur vierten Generation erhalten haben, da ich zwischen dieser und dem Aussaatmaterial keinen Unterschied beobachten konnte. Für die Annahme einer geringeren Wachsthumsenergie spricht, dass in der späteren Versuchsreihe die Pilze auch nach Injection in die vordere Kammer sich langsamer entwickelten und die Entzündung einen viel geringeren Grad erreichte, als in der früheren Versuchsreihe, obwohl hier keine verschiedenen Temperaturen im Spiel gewesen sein können. Ob aber diese geringere Wachsthumsenergie nur durch die längere Aufbewahrung der Sporen verschuldet war oder auch durch andere, unbekannte Umstände, vermag ich nicht zu entscheiden. Bei Culturen auf Fruchtsaft war mir, wie schon bemerkt, bei dem weniger wirksamen Material keine langsamere Entwickelung aufgefallen; es könnte sich also nur um geringe, erst durch genaue Vergleichungen festzustellende Differenzen handeln. Selbst durch Jahre lange Aufbewahrung erleiden die Conidien des A. fumigatus keine erhebliche Einbusse ihrer Keimfähigkeit. Sporenstaub, den ich 8 Jahre lang trocken aufbewahrt hatte, keimte auf Fruchtsaft nach zwei Tagen aus und entwickelte nach 5—6 Tagen ein reichliches Mycel mit graugrünen Conidien. In der vorderen Kammer erfolgte kein nachweisbares Auskeimen der Sporen und es entstand ziemlich geringe Entzündung mit vorwiegend fibrinöser Exsudation. Dasselbe Verhalten hatte ich aber bei diesem Material schon 8 Jahre zuvor constatirt, wo es ungewiss geblieben war, ob die mir nicht genau bekannte, jedenfalls sehr viel kürzere, nur Wochen und Monate betragende Dauer der Aufbewahrung angeschuldigt werden konnte. Dagegen schien die erste Züchtung auf Fruchtsaft jetzt merklich stärker zu wirken, als die 8 Jahre alten Sporen, da Nachinjectionen in die vordere Kammer intensive, eitrige Entzündung hervorriefen. In der Hornhaut kam es zu reichlicher Mycelbildung und mässig intensiver eitriger Keratitis, die in ihren Erscheinungen zwischen den schweren und leichten Fällen ungefähr in der Mitte stand.

Bin ich nun auch nicht im Stande gewesen, für die hier besprochenen Vorkommnisse eine auf sichere Beweise gestützte Erklärung zu liefern, so scheint mir doch aus den vorstehenden Erörterungen wenigstens soviel mit Bestimmtheit hervorzugehen, dass das gelegentliche Ausbleiben einer raschen und kräftigen Entwickelung des Aspergillus fumigatus im Innern des Auges nur auf nebensächliche und zufällige Umstände zurückzuführen ist und mit den oben vertretenen Ansichten über die Entwickelungsfähigeit und die Entwickelungsbedingungen des Pilzes in thierischen Geweben nicht im mindesten im Widerspruch steht.

Nur in einem mehr äusserlichen Punkt muss ich die Angaben in meinen früheren Mittheilungen berichtigen, indem die botanische Bestimmung der zu den Versuchen benutzten Aspergillus-Art mit grünlichen Sporen, bei der ich von einem befreundeten Botaniker unterstützt wurde, unrichtig gewesen ist. Der Fehler ist um so verzeihlicher, als auch von andern Seiten, z. Th. ebenfalls von Botanikern, auf diesem damals noch wenig bekannten Gebiete Irrthümer begangen worden sind. Der von mir benutzte Pilz ist nicht, wie ich angab, Aspergillus glaucus (Eurotium aspergillus glaucus de Bary), sondern Aspergillus fumigatus (Fresenius). Lichtheim[1]) hat das Verdienst, in einer auch sonst noch zu

1) Lichtheim. Ueber pathog. Schimmelpilze. Berl. klin. Wochenschr. 1882. Nr. 9.

erwähnenden Arbeit auf diese anfangs auch von ihm und Anderen gemachte Verwechselung zuerst hingewiesen zu haben. Der Aspergillus fumigatus (Taf. I Fig. 1) unterscheidet sich vom A. glaucus durch eine Reihe von Merkmalen, namentlich die viel geringere Grösse aller Dimensionen, darunter auch der grünlichen Conidien, deren Durchmesser nur 2,5 bis 3,5 μ beträgt, und durch die glatte, nicht höckerige Beschaffenheit der Conidien. Bei nachträglicher genauer Prüfung meines früheren Versuchsmaterials und Vergleichung seines Verhaltens mit den Angaben von Fresenius[1]), de Bary[2]) und Wilhelm[3]) habe ich gefunden, dass sowohl meine vom menschlichen Auge gezüchteten, als die zu meinen späteren Versuchen benutzten Pilze Aspergillus fumigatus gewesen sind.

Ungefähr gleichzeitig mit der meinigen erschien die soeben citirte Arbeit Lichtheim's, welcher sich in sehr eingehender Weise mit den Wachsthumsbedingungen der Schimmelpilze im Thierkörper beschäftigt hat, und durch seine Versuche mit einer Reihe von Pilzen, vorzugsweise mit Kokkeninjection in das Blut, die Koch'schen Angaben ebenfalls vollkommen bestätigt fand.

Es steht hiernach fest, dass es gewisse Arten von Schimmelpilzen giebt, die nicht als blosse Saprophyten zu betrachten sind, sondern in vorher ganz gesunden Organen des Menschen und der Thiere sich rasch und üppig entwickeln und daselbst eitrige Entzündung und Nekrose hervorrufen, während anderen, z. Th. sehr nahe stehenden Arten, diese Eigenschaft abgeht.

Die Pilze können auf verschiedene Weise zu dem betreffenden Organ gelangen, sei es direct, und zwar entweder durch eine Wunde oder in das unverletzte Organ, sei es indirect, durch Einführung in die Blut- oder Lymphwege.

Durch Injection von Pilzsporen in die Bauchhöhle können, wie Grawitz fand, ähnliche positive Resultate entstehen, wie durch Einspritzung in das Blut, indem die Sporen nur zum Theil an Ort und Stelle auskeimen, zum anderen Theil rasch in die Blutbahn übergehen. Die Einführung in das Blut, so wichtige theoretische Resultate sie auch giebt, entspricht aber am Wenigsten den natürlichen Verhältnissen. Da die Pilze nur an der Luft Conidien entwickeln, kommt es im Inneren der Gewebe niemals zur Sporenbildung, und ist eine solche ausser in der Lunge und den Bronchien, im Körper-Innern bisher noch nicht beobachtet. Es dürften daher nur in den seltensten Fällen die Bedingungen zur Aufnahme von Schimmelsporen in die Blutbahn gegeben sein.[4])

---

1) Fresenius. Beiträge zur Mycologie H. 3. S. 81—82. Frankf. a. M. 1863.
2) de Bary. Abhandl. d. Senkenberg'schen nat.-forsch.-Ges. Bd. VII. S. 381—382. Frankf. a. M. 1869—70.
3) Wilhelm. Beiträge zur Kenntniss der Pilzgattung Aspergillus. Inaug.-Diss. Strassburg 1877.
4) Vergl. einen Fall von Paltauf von multipler Mycosis mucorina. Virch. Arch. C II. S. 543. (1885.)

Auch die Entwickelung von Schimmelpilzen von einer Wunde aus, wie in dem von mir beobachteten Falle, von der menschlichen Hornhaut, dem sich ein späterer Fall von Uhthoff[1]) anschliesst, ist gewiss nur als ein ganz ausnahmsweises Vorkommniss zu betrachten, wie mir denn auch seither ein gleicher Fall nicht wieder begegnet ist.

Experimentell rufen Injectionen in die vordere Augenkammer und in den Glaskörper ebenfalls Pilzentwickelung und eitrige Entzündung hervor, wie für den Glaskörper auch Grawitz beobachtet hat. Dass Deutschmann[2]) im Glaskörper neben Eiterung nur unausgekeimte Sporen fand, mag daran liegen, dass die zur Entwickelung gekommenen Pilzfäden bei der schon weit gediehenen Eiterung unkenntlich geworden waren; ich habe in drei Versuchen mit Aspergillus fumigatus übereinstimmend reichliche Mycelbildung in dem eitrig infiltrirten Glaskörper gefunden.

Grohé beobachtete nach Einspritzung von Pilzsporen in seröse Höhlen, Gelenke und in die vordere Augenkammer, nur Entzündung, aber keine Pilzentwickelung. Ich bemerke hierzu, dass ich an letzterem Orte die Pilzmycelien erst nach längerem Suchen, und zwar in der Descemet'schen Haut und der Linsenkapsel gefunden habe, worauf ich noch zurückkommen muss. Bei Injection unter die Haut werden nach Grawitz die Sporen schnell von Lymphkörperchen aufgenommen, fortgeführt oder eingekapselt.

Praktisch viel wichtiger ist das Vorkommen von Schimmelpilzen in der Lunge, wohin die Sporen als Staub durch Einathmung gelangen, und im Gehörorgan.

Für die Vögel hat Schütz[3]) experimentell bewiesen, dass Einathmung der Sporen von A. fumigatus mit der grössten Constanz acute Mycose und secundäre Pneumonie und Lungengangrän mit rasch tödlichem Ausgang hervorruft. Die relativ grosse Häufigkeit der spontanen Pneumonomycose der Vögel ist dadurch in befriedigender Weise erklärt. Dass es sich hier um eine Erkrankung vorher gesunder Individuen handelt, wird u. A. durch das Vorkommen kleiner Epidemieen dieser Lungenmycose bei Tauben und Gänsen (Generali, Schütz) erwiesen. Auch Bollinger[4]), dem eine ziemlich grosse Anzahl von Beobachtungen zu Gebote steht, hat sich entschieden in diesem Sinne ausgesprochen. Bei Säugethieren erhielt Lichtheim[5]) nach Einblasen von Sporen durch eine Tracheo-

1) Uhthoff. Partielle Nekrose der menschlichen Hornhaut durch Einwanderung von Schimmelpilzen. v. Gräfe's Archiv XXIX. 3. S. 178—181. (1883.)

2) v. Gräfe's Archiv. XXVIII. 2. S. 297. (1882.)

3) Schütz. Ueber das Eindringen von Pilzsporen in die Athmungswege und die dadurch bedingten Erkrankungen der Lungen etc. Mittheilungen aus dem K. Gesundheits-Amte. II. Band. S. 208—224. (1884.)

4) Bollinger. Ueber die Pilzkrankheiten niederer und höherer Thiere. Zur Aetiologie der Infectionskrankheiten. Vortr. geh. in München 1881.

5) Lichtheim. Ueber pathog. Mucorineen und die durch sie erzeugten Mycosen des Kaninchens. Zeitschr. f. klin .Med. VII. 2. (1883.)

tomiewunde zahlreiche Knötchen in der Lunge, die im Centrum eine verkümmerte Mycelbildung einschlossen; bei Einführung reichlicher Sporenmengen raschen Tod und ausgedehnte, von Mycelien durchwachsene, entzündliche Infiltration der Lungen.

Hiernach scheint auch für den Menschen die bis vor Kurzem fast ausschliesslich verbreitete Ansicht der Pathologen, dass die Verschimmelung der Lungen immer secundärer Natur sei, einer ernstlichen Revision bedürftig. Manche Beobachtungen, zumal das Vorkommen von Aspergillus in den Bronchien bei intactem Lungengewebe erklären sich ungezwungener durch die Annahme einer primären Pilzentwickelung. Sonst finden sich die Pilze meist in entzündlichen oder nekrotischen Heerden der Lunge, und abgesehen von einzelnen Ausnahmen, sind die Veränderungen solche, wie sie jetzt durch Versuche als Folgen der Pilzinvasion festgestellt sind. Virchow hatte sich für die gegentheilige Ansicht entschieden, weil neben den schimmelhaltigen Heerden jedesmal noch eine gewisse Anzahl anderer, sonst gleicher Heerde vorkam, in denen keine Pilze nachzuweisen waren. Dieser Umstand hat aber viel an Gewicht verloren, seit wir wissen, dass die Pilze durch die Reaction des Organismus stark verändert und unkenntlich gemacht werden können. Es mag wohl in manchen Fällen durch präexistirende Veränderungen der Lunge oder durch kachektische Zustände eine Disposition für die Entwickelung der Pilze gegeben sein, andererseits giebt es aber auch bestimmte Processe, wie putride Zersetzung, welche die Entwickelung der Schimmelpilze in der Lunge verhindern.

Wie schon erwähnt, sind die Ohrenärzte seit lange geneigt, wenigstens für einen Theil der Fälle, die Mycose des Ohres als eine primäre zu betrachten. Dieselbe beschränkt sich in der Regel auf die Aussenfläche des Trommelfelles nebst Umgebung; ausnahmsweise dringen die Pilze aber auch in die tieferen Gewebsschichten ein, und können nach eitriger Perforation des Trommelfells, selbst auf die Schleimhaut der Paukenhöhle übergehen; doch sind auch hier die Entwickelungsbedingungen der Pilze noch weiter zu erforschen. Siebenmann[1]) machte erfolglos Einblasungen von Aspergillussporen bei zwei Individuen, die gleichzeitig Oeleinträufelungen anwandten; auch verschiedentlich variirte Versuche am Ohr und an der Haut des Kaninchens blieben ohne Resultat, desgleichen Versuche auf Stücken von menschlicher Epidermis.

Thiersch[2]) hat einen Fall berichtet, wo es in der Epidermis der grossen Zehe zu einer massenhaften Wucherung eines Fadenpilzes unter dem täuschenden Bilde der beginnenden Gangraena senilis gekommen war. Die schwarze Farbe rührte von dem Mycelium des Pilzes her, das im durchfallenden Lichte dunkel braungrün gefärbt war, wie an einem mir gütigst überlassenen Präparate zu

1) Siebenmann, Die Fadenpilze und ihre Beziehung zur Otomycosis aspergillina, Wiesbaden 1883. S. 18.
2) Thiersch, Ein Fall von vermeintlicher Gangraena senilis, Verhandlungen d. deutsch. Ges. f. Chir. 1879.

sehen ist. Dieser als A. niger bezeichnete Pilz dürfte aber von A. niger van Tieghem und auch von den bekannten Ohrpilzen verschieden sein, da diesen ein farbloses oder nur ganz schwach gefärbtes Mycelium zukommt.

Auf der Oberfläche der unverletzten Bindehaut des Kaninchens erwiesen sich die Sporen von A. fumigatus selbst bei gleichzeitigem Verschluss der Lider als ganz unschädlich. Ausser A. fumigatus wurde in den Lungen hier und da auch A. niger van Tieghem (Taf. I Fig. 2) bei Thieren und auch einmal beim Menschen (Fürbringer) gefunden; im Gehörorgan auch noch A. flacescens (von Wreden[1]). Mucorarten kommen weit seltener vor.

In Bezug auf die Wachsthumsfähigkeit verschiedener Schimmelarten haben die Versuche sehr grosse Verschiedenheiten herausgestellt. A. niger sah ich bei Hornhautimpfungen gar nicht zur Entwickelung kommen[2]); dieselbe Erfahrung machte Lichtheim bei Injection in das Blut, in Uebereinstimmung mit Gaffky, dessen A. nigrescens vermuthlich dieselbe Art gewesen ist. Dagegen verhält sich dieser Pilz nach Schütz in der Lunge der Vögel fast wie A. fumigatus, nur dass sein Wachsthum etwas weniger rasch erfolgt. Auch der schwarze Ohrpilz ist von Lindt[3]) neuerdings mit Bestimmtheit als A. niger (v. T.) erkannt worden. Die Ursache für das Ausbleiben des Wachsthums in der Hornhaut und bei Einspritzung in das Blut kann also nicht, wie bei dem Penicillium, die höhere Temperatur des Thierkörpers sein; in der That entwickelt sich der Pilz auf geeigneten Nährlösungen bei Körpertemperatur sehr üppig. Die mehr oder minder ausgesprochene alkalische Reaction der thierischen Gewebe könnte zwar die Entwickelung zurückhalten, nach den von mir gemachten Beobachtungen scheint aber auch sie nicht das wesentliche Hinderniss zu sein.

Wie ich gefunden habe, wird die Entwickelung des A. niger in zuckerhaltiger Nährgelatine (bei gewöhnlicher Temperatur) durch schwach alkalische Reaction derselben verzögert, während sich A. fumigatus dabei nicht merklich langsamer entwickelt als bei saurer Reaction. Das Wachsthum des ersteren Pilzes stellt sich etwas später ein und erfolgt anfangs etwas langsamer, wird aber allmälig rascher, so dass sich der Unterschied zuletzt ausgleicht. Prüft man aber jetzt die Reaction der Gelatine, so findet man sie sauer; die Ent-

1) v. Wreden. Die Myringomycosis aspergillina und ihre Bedeutung für das Gehörorgan. Petersburg 1868. Derselbe. Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde. III. 2. S. 56—90. (1874.)

2) Der von mir verwandte Pilz zeigte die von van Tieghem (Recherches pour servir à l'histoire physiologique des mucédinées. Ann. des Sc. nat. V. Sér. Botan. VIII, pag. 240, 1867), de Bary (l. cit.) und Wilhelm (l. cit.) angegebenen Merkmale, insbesondere auch die verzweigten Sterigmen. A. flavescens wird von Siebenmann (l. c. S. 4) und Flügge (Die Mikroorganismen. 2. Auflage. S. 92, 1866) für synonym mit A. flavus Brefeld gehalten; dagegen macht Lichtheim die Angabe, dass nach Eidam A. flavescens bezüglich der Farbe in der Mitte stehe zwischen dem dunkelgrünen A. glaucus und dem gelben A. flavus; de Bary und Wilhelm konnten nach den Beschreibungen den A. flavescens nicht als bestimmte Art recognosciren.

3) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. XXV. 3. 4. (1889.)

wickelung des Pilzes geht also mit Säurebildung einher, was offenbar die Ursache der zunehmenden Wachsthumsgeschwindigkeit ist. Auch die Entwickelung des A. fumigatus ist mit Säurebildung verbunden. Die Reactionsänderung der Gelatine lässt sich am bequemsten beobachten, wenn man die letztere durch Lackmusextract färbt, wobei auch deutlich hervortritt, dass die Farbenveränderung von der Schimmelbildung abhängt, da sie in ihrer Umgebung zuerst auftritt und am stärksten ist. Später wird übrigens der Farbstoff allmälig zersetzt, wodurch die Farbe gelbroth und zuletzt mehr gelb wird.

Es fragt sich nun, ob das Wachsthum des A. niger ausbleiben würde, wenn es gar nicht zur Säurebildung kommen könnte und die Reaction des Nährsubstrates dauernd alkalisch bliebe. Wenn, wie Siebenmann[1]) angiebt, die Säureproduction des Pilzes vom Zuckergehalt des Nährsubstrates abhinge, so würde diese Bedingung im Thierkörper erfüllt sein. Ich habe aber im Gegentheil gefunden, dass auch in einer nicht zuckerhaltigen Nährgelatine, die anfangs schwach alkalisch war, während der Entwickelung des A. niger allmälig zunehmende saure Reaction auftrat, dass also der A. niger die Fähigkeit hat, auch in nicht zuckerhaltigen Medien Säure zu bilden. Da kein Grund vorliegt, warum der Pilz nicht auch im Thierkörper dazu im Stande sein sollte, so kann die alkalische Reaction der Hornhaut wohl nicht der Grund für das Ausbleiben der Entwickelung des Pilzes an dieser Oertlichkeit sein.

Es kommt dazu, dass die alkalische Reaction der Hornhaut (an einem Schrägschnitt durch Einlegen von feuchtem Lackmuspapier geprüft) zwar deutlich ausgesprochen, aber doch nicht sehr stark zu sein scheint, wie sie auch bei dem Kammerwasser nur schwach ausgesprochen ist; bei dem ziemlich geringen Stoffwechsel der normalen Hornhaut würde deren alkalische Reaction gewiss bald durch die Säurebildung seitens der Pilze in eine saure verwandelt werden.

Was die Ursache der von der meinigen abweichenden Angabe von Siebenmann ist, kann ich nicht aufklären. Dieser Autor bemerkt, dass eine reine, zuckerfreie, etwas sauer reagirende Gelatinelösung, die mit Lackmus gefärbt ist, während der Pilzentwickelung oft einen Umschlag der röthlich violetten Färbung in blau erfahre, ebenso auch bei einem Zusatz von 0,5 % Tannin. Letzteres ist besonders auffallend, weil A. niger nach van Tieghem Tannin bei Luftabschluss in Glycose und Gallussäure spaltet, (während er es an der freien Oberfläche verbrennt, ohne es zu spalten). Meine Versuche sind mit einer Reincultur von A. niger und mit Fleischextract-Pepton-Gelatine angestellt, die durch kohlensaures Natrium schwach alkalisch gemacht war, und zwar sowohl mit, als ohne Zusatz von Lackmusextract. Objectträgerculturen bei hängendem Tropfen mit zuckerhaltigen Nährlösungen hatten mir schon früher die Gewissheit verschafft, dass die Säurebildung nur dem Wachsthum des Aspergillus und nicht einer zufälligen Verunreinigung mit einem Gährungspilz zuzuschreiben war. In der Flüssigkeit (Fruchtsaftlösung) traten dabei viele Krystalle aus oxalsaurem Kalk auf. Bei einem

1) loc. cit. S. 25.

Versuch wurde der einen Probe der schwach alkalischen Gelatine 0,2 % Essigsäure zugesetzt, wodurch eine deutlich rothe Färbung entstand, während die andere Probe, ohne Säure, violett gefärbt war. Zufällig keimten die Sporen auf der alkalischen Gelatine zuerst, das Wachsthum ging aber dann etwa 8 Tage lang auf der sauren Gelatine etwas schneller von statten, später verlor sich der Unterschied, wobei die violette Farbe allmälig immer mehr in einen rein rothen Ton überging. Es bildete sich in beiden Röhrchen eine dicke Schimmelkruste mit schwarzem Sporenstaub, unter der die Gelatine völlig verflüssigt, zu oberst gelbroth, entfärbt, darunter rein roth gefärbt war.

Auch bei anderen Versuchen, ohne Lackmuszusatz, reagirte die anfangs schwach alkalische Gelatine, als sie nach 14 Tagen völlig verflüssigt war, auf Lackmuspapier stark sauer.

Dass die Hornhaut auch abgesehen von ihrer Reaction kein günstiger Nährboden für den A. niger ist, geht ferner daraus hervor, dass ich seine Sporen in der todten Hornhaut bei Körpertemperatur nicht zur Entwickelung kommen sah, auch wenn erstere durch vorübergehendes Einlegen in verdünnte Essigsäure schwach saure Reaction angenommen hatte, obwohl zufällig darauf gerathene Sporen von A. fumigatus sich entwickelten. Der Versuch liess sich zwar nicht ganz rein durchführen, da bei der nicht gesäuerten Hornhaut bald Fäulniss dazukam; an der gesäuerten Hornhaut blieb aber die Entwickelung von Spaltpilzen fast vollständig aus und die Untersuchung ergab zum Schluss, dass der Stichcanal nur Massen von ungekeimten schwarzen Sporen enthielt, während sich daneben eine geringe Mycelbildung fand, die an den grünlichen Sporen sich als A. fumigatus, also als zufällige Verunreinigung herausstellte.

Hiermit stimmt auch die Beobachtung Lichtheim's überein, dass die Sporen von Mucor stotolonifer in grösster Menge ohne Schaden in das Blut eingebracht werden können, obwohl dieser Pilz bei den verschiedensten Temperaturen und auf den verschiedensten Nährböden, auf sauren sowohl als alkalischen, gut gedeiht.

Lichtheim hat zwei neue Mucorarten entdeckt, M. rhizopodiformis und M. corymbifer, die sich bei Einspritzungen in's Blut, ähnlich wie Aspergillus, durch Auftreten multipler Organverschimmelungen verderblich erweisen und wobei sich eine eigenthümliche Affinität der Pilze zu den Organen bemerkbar macht, indem immer nur bestimmte Organe und in bestimmter Reihenfolge der Häufigkeit befallen werden. Bei Aspergillus treten solche Verschiedenheiten zwischen den Organen viel weniger auf, obwohl sie nicht ganz fehlen; bei sehr reichlicher Injection wurden fast alle Organe befallen, nur das Gehirn blieb immer verschont. Die Ursache dieser Verschiedenheiten kann nicht in dem Verhältniss zwischen der Grösse der Sporen und der Weite der Gefässe gesucht werden, denn die Pilzsporen gelangen in alle Organe, wie daran zu erkennen ist, dass sie nach dem Tode sehr rasch auch in solchen Organen auskeimen, welche während des Lebens von Pilzheerden frei geblieben waren. Dabei ist der Mucor rhizopodiformis nur für das Kaninchen schädlich, für den Hund ganz unschädlich.

Ob, wie Grawitz vermuthet, ein ungleiches Sauerstoffbedürfniss verschiedener Organe bei diesen Verhältnissen eine Rolle spielt, muss ich dahingestellt sein lassen. Dagegen zeigt sich ein auffallender Unterschied zwischen gefässhaltigen und gefässlosen Geweben, indem das Wachsthum der Pilze in den ersteren sehr bald eine Hemmung erfährt, die bei den letzteren erst später auftritt und bei welcher die entzündliche Reaction eine wichtige Rolle zu spielen scheint, worauf ich unten (Abschnitt VI) zurückkomme. Uebrigens könnte unter Umständen auch die chemische Reaction des Gewebes von einigem Einfluss sein.

Die Wachsthumsfähigkeit bei Körpertemperatur ist somit eine wesentliche, aber nicht die einzige Bedingung für die Entwickelung der Schimmelpilze im Thierkörper; die anderen Bedingungen bedürfen noch weiterer Aufklärung. Der Umstand, dass manche, und gerade in der Natur besonders verbreitete Pilzarten bei Körpertemperatur nicht gedeihen, ist aber von der höchsten Wichtigkeit, da schon hierdurch der Körper der Warmblüter vor der Invasion dieser Pilze geschützt bleibt.

Die bei den mitgetheilten Untersuchungen aufgeworfene Frage, ob die Schimmelpilze durch eine Reihe von Culturen unter abweichenden Lebensbedingungen dazu gebracht werden können, ohne Aenderung ihres morphologischen Verhaltens ihre physiologischen Eigenschaften zu ändern, musste, soweit es sich wenigstens um in absehbarer Zeit auszuführende Culturen handelt, verneint werden. Jedenfalls ist eine solche Umwandlung bei den bisherigen Versuchen nicht gelungen. Wenn wir also für die Schimmelpilze für jetzt an der Constanz der Artcharactere festhalten müssen, so ist damit doch die Möglichkeit einer solchen Umzüchtung zumal für noch niedriger stehende Pilze, nicht widerlegt. Es ist hier nicht der Ort auf diese, auf einem andern Gebiet viel wichtigere und viel discutirte Frage, näher einzugehen; nur die Bemerkung sei gestattet, dass man nach den hier gemachten Erfahrungen gut thun wird, von der Voraussetzung des Gegentheils auszugehen, und den Nachweis durch Versuche zu erwarten.

II. ABSCHNITT.

Versuche mit Impfung von Aspergillus fumigatus in die Hornhaut.

Die Thatsache, dass eine verhältnissmässig so hoch stehende Pilzgattung, wie die Schimmelpilze, die Fähigkeit besitzt, in normalen Geweben des menschlichen und thierischen Körpers zu wachsen, ist, abgesehen von ihrer praktischen Bedeutung, schon an sich von theoretischem Interesse; noch wichtiger aber ist in letzterer Hinsicht ihre Eigenschaft, in den befallenen Organen eitrige Entzündung zu erregen, weil deren Erscheinungen, wie sich zeigen wird, wesentlich zur Förderung unserer Einsicht in die Entstehung der mycotischen Entzündung überhaupt beitragen. Bei der durch Impfung von Aspergillus fumigatus in die Kaninchenhornhaut entstehenden Keratitis treten gewisse räumliche Beziehungen zwischen dem Verbreitungsbezirk der Pilze und dem der entzündlichen Processe auf, welche sich durch ihre Constanz als wesentlich und bedeutungsvoll kundgeben und zu wichtigen Folgerungen über das Verhältniss zwischen Entzündungsursache und entzündlichem Process berechtigen. Die Einsicht in die obwaltenden Verhältnisse wird durch die erhebliche Grösse der Pilzelemente wesentlich erleichtert, welche zumal nach Haemotoxylin- oder Carminfärbung schon bei schwacher Vergrösserung in dem Gewebe sehr leicht zu erkennen sind, so dass über die Grenzen ihrer Verbreitung kein Zweifel obwalten kann. Trotz der grossen Ausbildung, welche die Tinctionsmethoden im Laufe der Zeit erfahren haben, ist dies noch immer gegenüber den durch Spaltpilze entstehenden Entzündungen ein wesentlicher Vorzug, da der Nachweis der Spaltpilze schwieriger zu liefern ist, und war zu der Zeit, wo ich diese Untersuchungen begann, in noch weit höherem Maasse zu schätzen.

Für die Beurtheilung der zu schildernden Versuchsergebnisse war es von vornherein von der höchsten Bedeutung, Sicherheit darüber zu gewinnen, dass die beobachteten Erscheinungen wirklich nur der Wirkung der im Auge zur Entwickelung gekommenen Schimmelpilze und nicht anderen Ursachen, namentlich nicht einer zufälligen Invasion von Spaltpilzen zuzuschreiben waren. Es wurde daher nicht nur auf die Herstellung reinen Impfmaterials die grösste

Sorgfalt verwendet, sondern auch durch spätere Controlen der Nachweis zu liefern gesucht, dass wirklich die in das Auge eingeführten Pilze darin zur Entwickelung gekommen waren und dass sich neben ihnen keine anderen, insbesondere keine Spaltpilze entwickelt hatten. Wo letzteres ausnahmsweise der Fall war, wurde natürlich der Versuch verworfen.

Das zu der ersten Versuchsreihe (im Jahre 1879) dienende Material stammte, wie schon bemerkt, von der Hornhaut eines Kranken und musste erst rein gezüchtet werden. Obwohl mikroscopisch Spaltpilze darin nicht sicher nachzuweisen waren, kamen doch bei Züchtung auf alkalischen Nährsubstraten ausser den Schimmelpilzen auch Kokken und Bacterien zur Entwickelung. Bei Culturen auf gekochter Hornhaut, welche anfangs versuchsweise angestellt wurden, war unter anderem ein Theil der zur Entwickelung gekommenen Pilzfäden von senkrecht aufsitzenden Bacterien wie von einem dichten Rasen überzogen. Weit zweckmässiger erwies sich die Cultur kleiner Partikelchen der dem Auge entnommenen pilzhaltigen Substanz in Fruchtsaft (eingekochter, mit Rohrzucker versetzter Brühe getrockneter Zwetschen, oder verdünnter Apfelgelée), welcher für Schimmelpilze ein sehr geeignetes Nährsubstrat ist, aber wegen seiner sauren Reaction Spaltpilze nicht leicht aufkommen lässt, auf Objectträger bei hängendem Tropfen. Das Stückchen schrumpfte in der Flüssigkeit zusammen, welche völlig klar und bei mikroscopischer Controle frei von Spaltpilzen blieb. Am folgenden Tag wuchsen aus dem Stückchen Pilzfäden hervor, die sich allmälig verlängerten und vermehrten, so dass nach wenigen Tagen das Stückchen von einem förmlichen Filz aus seinem Innern herausgewachsener Pilzfäden umhüllt war, die bald auch die characteristischen Conidienträger des Aspergillus fumigatus mit grünlichem Sporenstaub entwickelten. Zu den folgenden Culturen wurde mit frisch geglühten Instrumenten ein wenig von dem Sporenstaub auf gut gekochten Fruchtsaft in sorgfältig gereinigten und durch Erhitzen sterilisirten Gefässen übertragen und davon weiter geimpft. Um eine grössere Menge rein gezüchteter Pilze zu erhalten, bediente ich mich kleiner Glaswannen mit übergreifendem Deckel, die mit gekochtem Fruchtsaft gefüllt und unter momentaner Lüftung des Deckels mit Sporenstaub besäet wurden. Um auch noch die bei Uebertragung mit der Nadel unvermeidliche Passage durch die Luft zu vermeiden, verfuhr ich so, dass ich zunächst auf grossem Deckglas über feuchter Kammer eine mikroscopisch controlirte Reincultur der Pilze herstellte, und nun das Deckglas, ohne es umzudrehen, abhob und mit dem gleich grossen Deckel des bereit gehaltenen, mit Fruchtsaft gefüllten Gefässes vertauschte. Hierauf wurde durch Aufklopfen auf das Deckglas die Aussaat bewerkstelligt und das Deckglas wieder mit dem übergreifenden Glasdeckel vertauscht. Zur grösseren Vorsicht wurden die Culturgefässe noch durch eine übergestülpte Glocke vor Verunreinigung durch Staub geschützt.

Auf diese Art gelang es mir, zuverlässig rein gezüchtete Pilze zu erhalten und die sonst bei Zimmertemperatur sehr leicht vorkommende Verunreinigung des Aspergillus fumigatus mit Penicillium glaucum zu vermeiden. Um letztere sicher auszuschliessen, wurden auch jedesmal die zum Versuch benutzten Pilze mikroscopisch untersucht, und aus der zur Injection benutzten Spritze, gleich nach Beendigung des Versuchs eine Controlcultur auf Fruchtsaft angesetzt, wonach mit fast ausnahmsloser Constanz die zur Injection bestimmte Pilzart heranwuchs. Dass die zur Suspension der Sporen dienende $^3/_4$ % Na Cl-Lösung, sowie die Spritze selbst hinreichend lange gekocht waren, braucht kaum besonders erwähnt zu werden. Auch bei Uebertragung der Sporen in die Injectionsflüssigkeit wurde, um ganz sicher zu gehen, mehrfach das oben erwähnte Verfahren des Abklopfens, und zwar von einem grösseren, mit Sporenstaub reichlich

bedeckten Mycelium benutzt; bei dem Aufziehen der Flüssigkeit in die Spritze pflegte eine genügende Suspension der Sporen in der ersteren zu erfolgen.

Bei den späteren Versuchsreihen waren inzwischen die Koch'schen Culturmethoden auf festen Nährböden bekannt geworden, von denen ich natürlich mit Nutzen Gebrauch machte. Die von verschiedenen Quellen bezogenen Proben der Pilze wurden nun öfters auch auf Fleischinfuspeptongelatine oder auf sterilisirten Kartoffeln mit den bekannten Methoden rein gezüchtet, ohne dass gegenüber den Fruchtsaftculturen ein Unterschied in der Wirkung beobachtet wurde.

Culturen von den in der Hornhaut der Versuchsthiere gewachsenen Pilzen anzustellen, hatte ich bei der ersten Versuchsreihe nicht für nothwendig gehalten, weil schon der Culturversuch von der menschlichen Hornhaut die Entwickelungsfähigkeit der betreffenden Pilzspecies im Thierkörper erwiesen hatte. Letzterer Versuch entspricht in der That vollkommen der von Koch angegebenen Controlmethode, wobei die in kleinen Gewebsstückchen enthaltenen Pilze in passenden Nährlösungen behufs botanischer Bestimmung zur Entwickelung gebracht werden. Seitdem ist diese Controle speciell für Aspergillus fumigatus, namentlich durch die Versuche von Lichtheim, in ausgiebigster Weise erbracht und die Entwickelungsfähigkeit dieses Pilzes im Thierkörper bestätigt worden. Doch habe ich es nicht unterlassen, selbst noch einen solchen Controlversuch anzustellen und habe in der That von einer Kaninchenhornhaut, in welcher sich eine Impfkeratitis durch Aspergillus fumigatus entwickelt hatte, aus zwei in Fruchtsaftlösung cultivirten Stückchen jedesmal den geimpften Pilz sich herausentwickeln sehen.

Eine sichere Ueberzeugung von der Richtigkeit der von mir erlangten Resultate gewann ich insbesondere durch die grosse Constanz, mit der bei den einzelnen Versuchen dieselben Erscheinungen immer wiederkehrten, eine Erfahrung, welche ich bei den später mitzutheilenden Versuchsreihen in gleicher Weise gemacht habe. Wo Ausnahmen vorkamen, erklärte ich mich nicht für befriedigt, bis ich die Ursache derselben nachzuweisen vermochte. Versuche, welche wegen zufälliger Fehler oder Verunreinigungen auszuschliessen waren, gehörten zu den grossen Seltenheiten. Bei der von Anfang an geübten Anwendung antiseptischer Cautelen, insbesondere durch Hitze sterilisirter Instrumente und Gefässe, blieben die kleinen Stich- oder Schnittwunden des Auges fast immer von zufälliger Infection verschont, welche auch sonst, wie mir eine ausgedehnte Erfahrung gezeigt hat, beim Kaninchenauge nur wenig zu fürchten ist.[1]) Wo eine solche hier und da einmal durch ungeeignetes Verhalten des Thieres eintrat, gab sie sich meist schon durch ungewöhnlich starke Eiterung oder sonst abweichende Symptome zu erkennen. Die stets sehr genau vorgenommene anatomische Untersuchung der Versuchsaugen erstreckte sich natürlich auch auf eine mögliche Verunreinigung durch Spaltpilze, sei es durch Tinctionsmethoden, sei es durch Culturversuche, wobei vorzugsweise die ersten Stadien des Processes bis zu seinem Höhepunkte berücksichtigt wurden. Für die späteren Stadien liess sich eine Complication mit Spaltpilzentwickelung nicht immer sicher ausschliessen, doch ist dies ja für die Frage nach den Erregern der Entzündung nur von nebensächlicher Bedeutung.

Indem ich nun zur Mittheilung meiner Versuchsergebnisse übergehe, will ich zunächst die Erscheinungen bei kräftiger Entwickelung des in die Hornhaut des Kaninchens geimpften Aspergillus fumigatus schildern, wie sie in der Versuchsreihe vom Jahre 1879 ausnahmslos auftraten, und hierauf die Beschreibung der Beobachtungen bei zögernder und weniger lebhafter Pilzentwickelung oder bei völligem Ausbleiben derselben folgen lassen.

1) Vergl. hierüber auch die Ausführungen im XIV. Abschnitt.

Injicirt man in die Mitte der Hornhaut eines Kaninchens durch eine Spritze mit feinster Stichcanüle eine kleine Quantität einer Aufschwemmung rein gezüchteter Sporen von Aspergillus fumigatus in $^3/_4$ % Na Cl-Lösung oder schiebt man in eine feine Taschenwunde derselben ein Partikelchen des Myceliums dieses Pilzes hinein, so beobachtet man, nachdem der durch die Injection erzeugte Quellungshof zurückgegangen ist, in der Regel schon am nächsten Tage die ersten Zeichen der beginnenden mycotischen Keratitis: es besteht eine mässige Conjunctivitis und der vorher schmale, von eingelagerten Sporen bräunlich gefärbte Stichcanal ist in einen breiteren graulichen Streifen verwandelt, dem an der Einstichsstelle oft etwas Bindehautsecret anhaftet; wurde in eine Taschenwunde geimpft, so ist die ganze Stelle weisslich getrübt und leicht prominent. Bis zum dritten Tag hat sich unter Zunahme der Entzündungserscheinungen die Trübung an der Impfstelle noch weiter ausgedehnt; sie stellt jetzt einen breiten graulich-weissen Streifen von der Länge des Stichcanales dar mit etwas strahligem Rande, auf dem in der Regel schon ein Epitheldefect besteht. Der Randbezirk der Hornhaut zeigt eine leichte, oft kaum erkennbare Trübung, auch ist nicht selten der Pupillenrand schon da und dort durch einen zarten Streifen fibrinösen Exsudates mit der Linsenkapsel verklebt. In den nächsten Tagen entsteht nun durch rasches Wachsen der Infiltration an der Impfstelle ein grosser rundlich oder oval gestalteter opaker Heerd, dessen von Epithel entblösster Oberfläche schleimig-eitriges Conjunctivalsecret anhaftet, und welcher besonders in seinem Randtheil eine (durch das eingelagerte Pilzmycelium bedingte) radiäre Streifung und Punktirung erkennen lässt.

Während nun der Randtheil der Hornhaut nur eine leichte, nach der Mitte hin sich verlierende diffuse Trübung zeigt, deren Grad jedoch gegen früher etwas zugenommen hat, tritt sehr rasch unweit der Grenze des Pilzheerdes, zwischen ihm und dem Hornhautrand, ein stärker getrübter sichel- oder ringförmiger Streifen auf, der sich in wenigen Tagen zu einem geschlossenen Ring eitriger Infiltration ausbildet. Der Ring sitzt deutlich im Gewebe der Hornhaut, ist sehr opak, gelblich-weiss gefärbt und ragt nicht merklich über die Oberfläche hervor. Er hat anfangs nur eine geringe Breite, von $^1/_2$—1 mm, und verbreitert sich allmälig unter Zunahme der Intensität bis auf $1^1/_2$—2 mm; sein centraler Rand ist schärfer, sein peripherischer weniger scharf abgesetzt; der letztere grenzt an die zarte Trübung des Randtheils der Hornhaut, die ihrerseits nach der Sclera hin allmälig saturirter wird, aber niemals die Intensität des Ringes erreicht. Zwischen dem opaken Pilzheerd und dem Ring findet sich noch eine fast klare oder doch nur leicht getrübte Zone; zuweilen erstreckt sich aber der Pilzheerd nach dieser oder jener Richtung bis in das Bereich des Ringes hinein. Das Epithel ist im Anfang über dem Ringe stets intact; der Epitheldefect geht nur bis an die Grenze des Pilzheerdes oder bis an den inneren

Rand des Ringes; erst späterhin geht das Epithel auch über dem Ringe verloren. Sitzt der Pilzheerd nicht genau in der Hornhautmitte, so beginnt der Ring mit einem zarten Bogenstück, dessen Lage dem zunächst befindlichen Theil des Hornhautrandes entspricht, das in der Mitte am breitesten und opaksten ist und sich nach den Enden hin allmälig verliert. Ist der Pilzheerd weit von dem entgegengesetzten Hornhautrande entfernt, so bleibt der Ring zuweilen unvollständig, indem die Enden der Sichel sich nicht zusammenschliessen; bei centralem Sitz sieht man auch zuweilen zwei Ringstücke, je dem oberen und unteren Hornhautrand gegenüberliegend, die sich später vereinigen.

Der erste Beginn dieses Infiltrationsringes zeigte sich gewöhnlich am vierten Tage, seltener schon am dritten; bei langsamem Verlauf des Processes zuweilen auch erst später, etwa nach einer Woche. Seine Entstehung erfolgte sehr rasch, im Verlauf eines Tages oder über Nacht; einmal konnte ich feststellen, dass innerhalb 8—9 Stunden ein Ringstück von $^1/_3$ des Umfanges des Pilzheerdes entstanden war. Während in der Regel der Randtheil der Hornhaut nur ziemlich schwach getrübt und scharf von dem Ringe abgesetzt war, konnte ich in einem Falle deutlich beobachten, dass der Ring aus einer Verstärkung der innersten Zone der Randtrübung entstand; die letztere war etwas intensiver als gewöhnlich und hörte an der Stelle, wo nachher der Ring auftrat, ziemlich scharf abgeschnitten auf; nach zwei Stunden hatte sich durch Zunahme der Trübung an dieser Stelle ein nach der Peripherie noch nicht scharf abgegrenztes Ringstück gebildet.

Im Allgemeinen behielt der Ring, abgesehen von der Zunahme seiner Breite, seine ursprüngliche Lage bei. Einmal, bei sehr frühzeitigem Auftreten, habe ich im Verlauf von einigen Tagen ein geringes Fortschreiten nach der Hornhautmitte zu notirt; ein anderes Mal schien eine Verschiebung nach dem Hornhautrande zu stattzufinden, die aber wahrscheinlich nur auf einer Verbreiterung beruhte. Dagegen pflegte die eitrige Infiltration im Bereich des centralen Pilzheerdes allmälig noch zuzunehmen und später mit dem des Ringes zusammenzufliessen.

Inzwischen ist es auch zu reichlicherer Exsudation in der vorderen Augenkammer gekommen. Schon in den ersten Tagen zeigt sich bei genauer Untersuchung mit seitlicher Beleuchtung, dass im Bereich des Pilzheerdes der Hinterfläche der Hornhaut eine anfangs zarte, später dickere Exsudatschicht aufgelagert ist. Dieselbe bildet oft gleichfalls einen Ring von etwas geringerem Durchmesser als der Infiltrationsring der Cornea. Zugleich sieht man den Pupillarrand von breiteren Exsudatstreifen umsäumt, die Pupille von einer Fibrinhaut ausgefüllt, auf der Vorderfläche der Iris, besonders im unteren Theil, eitrig-fibrinöses Exsudat aufgelagert und auch am Boden der vorderen Kammer

Eiter in der Form des Hypopyons gesenkt, der allmälig $^1/_3$ und mehr des Kammerraums ausfüllen kann.

Der weiteren Ausbreitung des Pilzheerdes ist aber durch den Ring eine Grenze gesetzt und nachdem der Process nach 5—6 Tagen das Maximum seiner Entwickelung erreicht hat, fangen die bis dahin stark ausgesprochenen entzündlichen Erscheinungen, die Hyperaemie und Schwellung der Bindehaut und die schleimig-eitrige Absonderung an zurückzugehen; es stellt sich am Hornhautrande eine dichte Vascularisation ein, welche allmälig weiter in die Hornhaut hineinreicht und sich bis zum Rande des Infiltrationsringes erstrecken kann.

Der Infiltrationsring erweist sich jetzt in seiner wahren Bedeutung als demarkirende Eiterung, welche die Abstossung des nekrotischen, eitrig infiltrirten Pilzheerdes einleitet. Es kommt in seinem Bereich zur Abstossung des Epithels und zur Erweichung des eitrig infiltrirten Gewebes, die nach der Tiefe fortschreitet und zur Bildung einer Art von Rinne führt, welche die Demarkationsgrenze zwischen dem lebenden und abgestorbenen Gewebe darstellt. (Taf. III Fig. 17.) Auf diese Art erfolgt entweder die Abstossung des centralen Hornhautabschnittes, der inzwischen auch eitrig erweicht ist, in seiner ganzen Dicke, oder in selteneren Fällen, wenn der Process nur eine geringere Höhe erreicht hatte, eine Geschwürsbildung ohne Perforation, worauf die Heilung durch Bildung eines Leukoms zu Stande kommt.

Wenn sich ausnahmsweise einmal die Entzündung weiter auf die Tiefe fortsetzte, so geschah dies in Folge einer secundären Kokkeninvasion, deren Verfolgung für die hier zu schildernden Vorgänge ohne Interesse ist.

Anatomische Untersuchung.

Zur genaueren Erforschung der histologischen Veränderungen bei dem geschilderten Entzündungsprocesse wurden die Augen in allen Stadien desselben der Untersuchung unterzogen und zwar sowohl frisch, als nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol, oder in Holzessig, oder nach Vergoldung. Zur Herstellung von Flächenschnitten der ganzen Hornhaut erwies sich das Gefriermikrotom sehr dienlich, am besten, wenn die Hornhaut vorher einige Zeit in Müller'scher Flüssigkeit gelegen hatte. Die Pilzmycelien färbten sich mit Haematoxylin oder Alauncarmin sehr gut, nahmen auch bei der Vergoldung in der Regel eine schön rothviolette Farbe an, was die Herstellung von Uebersichtsbildern sehr erleichterte.

Was zunächst die Entwickelung der Pilze anlangt, so war schon am Tage nach der Impfung ein sehr üppiges Pilzmycelium in der Bildung begriffen. Die injicirten Sporen waren sämmtlich oder zum allergrössten Theil zu kürzeren oder längeren Fäden ausgewachsen, welche dicht gedrängt in die Umgebung ausstrahlten und die Ursache der erwähnten Trübung des Stichcanals abgaben. Mitunter fanden sich auch noch Sporen in allen Stadien der Keimung und des Auswachsens zu Mycelfäden begriffen. Die letzteren zeigten

z. Th. schon reichliche Verästelungen und waren mit zahlreichen kurzen, rundlichen Sprossen besetzt; ihre Dicke pflegte mit der Entfernung von der Impfstelle nicht ab-, sondern im Gegentheil etwas zuzunehmen; auch sah man sie in verschiedenen Ebenen übereinander liegen. Hie und da fanden sich auch einzelne Pilzfäden innerhalb des Epithels. Nicht weniger reichlich war die Wucherung bei Impfung des Myceliums. In den nächsten Tagen ging das Wachsthum der Pilzfäden in sehr rapider Weise weiter, so dass sie bald von dem Stichcanal aus einen Bezirk von 5—6 mm Durchmesser und mehr einnahmen, und auch mehr oder minder die ganze Dicke der Membran durchsetzten. (Taf. I Fig. 4, 5a, Taf. II Fig. 9.) An der Grenze des von ihnen durchwachsenen Gebietes bildeten sie durch sehr reichliche Verästelung die zierlichsten Büschel, doch ohne jemals Fructificationen hervorzubringen. Auf Dickendurchschnitten liess sich besonders gut erkennen, dass sie von der Impfstelle aus die Hornhaut auch nach ihrer Dicke durchsetzten und wenn der Stichcanal von der Oberfläche entfernt lag, ihre Sprossen ebensowohl nach der Oberfläche als nach der Tiefe der Hornhaut hin richteten. (Taf. I Fig. 6 u. 7.) Höchst auffällig war, wie die, doch ziemlich groben Pilzfäden das Hornhautgewebe nach den verschiedensten Richtungen hin, ganz unabhängig von dessen Structur, unbekümmert um Saftcanälchen und Gewebselemente, zu durchwachsen im Stande waren, ohne dass man in ihrer Umgebung eine Trübung oder sonstige auf eine Erweichung des Gewebes deutende Erscheinung bemerken konnte.

Im Bereich des Epitheldefectes erhoben sich sogar die äusseren Enden der Pilzfäden über die Oberfläche und ragten eine kleine Strecke weit frei darüber hervor. Hierdurch kam es, dass auch in dem Bindehautsecret, welches dem Pilzheerd anhaftete, Mycelfäden gefunden wurden. In etwas späterem Stadium war mitunter die oberste Schicht des Pilzheerdes so dicht von durcheinander gewirrten und verfilzten Mycelfäden durchsetzt, dass kaum etwas von Hornhautgewebe dazwischen zu erkennen war; hier fanden sich dann auch keine Eiterkörperchen. Die Pilze hatten dabei ein eigenthümliches Aussehen, eine erhebliche Dicke, derbe, glänzende, doppelte Contouren und eine sehr unregelmässige Gestalt, mit kurzen knorrigen Auswüchsen und zahlreichen, durcheinander gesteckten Aesten, wie ich es auch in der menschlichen Hornhaut in dem oben erwähnten Krankheitsfall gesehen hatte (Taf. I Fig. 3).

Wie an der Aussenfläche und am Rande des Pilzheerdes, so entwickelten sich oft auch in der tiefsten Schicht der Hornhaut dicht gedrängte Büschel zierlicher Mycelfäden, die hier hart an der Grenze der Descemet'schen Haut in fortlaufender Reihe auftraten und dünnere Sprossen in die Substanz der letzteren hinein absendeten. (Taf. I Fig. 8 u. Taf. III Fig. 10).

Aber auch in der Descemet'schen Membran selbst konnte die Mycelbildung eine sehr reiche Entwickelung erfahren, wie nicht nur an Dickendurch-

schnitten, sondern auch an grösseren abgelösten Stücken der Membran sehr schön zu constatiren war. In einigen Fällen, wo ich die Hornhaut an Flächenschnitten untersuchte, war die Pilzentwickelung sogar auf die tiefste Schicht beschränkt und bei genauester Untersuchung keine Mycelien weiter zu finden.

Mit dem Auftreten des Infiltrationsringes war aber, wie oben bemerkt, der weiteren Ausbreitung der Pilze ein Ziel gesetzt; so üppig auch innerhalb des Ringes ihr Wachsthum sein mochte, so erstreckten sie sich doch niemals über das Gebiet des Ringes hinaus und man sah sie höchstens stellenweise noch etwas in das Bereich des Ringes selbst hineingreifen.

Ich will noch bemerken, dass ich die Möglichkeit einer postmortalen Wachsthumszunahme der Pilze mit Bestimmtheit ausschliessen kann, da ich mich stets durch die Untersuchung der dem eben getödteten Thier entnommenen frischen Hornhaut von dem Vorhandensein der Pilze und ihrer Verbreitung im Auge überzeugte. Nachträgliche Vermehrung derselben ist übrigens bei Einlegen in Müller'sche Flüssigkeit, wie ich gefunden habe, nicht zu fürchten; ehe ich diese Erfahrung gemacht hatte, legte ich die frischen Augen öfters vorübergehend in verdünnten Alkohol oder Ferrosulfatlösung oder auch in Goldchlorid oder Holzessig ein; später gab ich meist der Müller'schen Flüssigkeit den Vorzug.

Was nun die Veränderungen des Auges selbst anlangt, so fand sich im ersten Stadium an der Einstichsstelle oder auch schon in der ganzen Länge des Stichcanals, ein umschriebener Epitheldefect, der auch während des Lebens zu bemerken war. Noch deutlicher ist derselbe bei mikroskopischer Untersuchung der frischen Hornhaut von der Fläche her zu erkennen, wodurch sicher gestellt wird, dass die an Durchschnitten der gehärteten Hornhaut gefundene Epithellücke nicht als Wirkung der Präparation zu betrachten ist. Am Rande des Defectes sind die Epithelzellen gelockert und z. Th. gequollen und abgerundet. Zwischen ihnen sind, in nach der Epithellücke zunehmender Menge Eiterkörperchen eingelagert; in grösserer Menge finden sie sich im Bereiche dieser Lücke und besonders reichlich und dicht gedrängt in der äusseren Oeffnung des Stichcanals und in dessen Umgebung. Weiterhin im Epithel verlieren sie sich ziemlich bald, dagegen ist die Hornhaut-Grundsubstanz hinter dem Rande der Epithellücke und noch etwas darüber hinaus, bis zu geringer Tiefe mit Eiterkörperchen infiltrirt; am dichtesten ist diese Infiltration im Randtheil des Heerdes, während sie in der Mitte vollständig zu fehlen scheint. Die Eiterkörperchen, welche feine, glänzende Körnchen im Innern enthalten, liegen in der Hornhautsubstanz theils regellos, theils folgen sie zarten, radiären Zügen, die für Nerven zu halten sind; andere sind den Pilzfäden angelagert. Auch Dickendurchschnitte lehren, dass die Infiltration mit Eiterkörperchen sich nicht weit in die Tiefe erstreckt, und fast nur dicht an der Oberfläche auftritt, wie

sie auch der Fläche nach von dem Rande des Pilzheerdes noch ziemlich weit entfernt bleibt, so dass die letzten Verästelungen der Pilzfäden in völlig klare, nicht infiltrirte Hornhautsubstanz ausstrahlen.

Am Hornhautrande findet sich, auch wenn für das blosse Auge noch keine deutliche Trübung zu erkennen ist, eine geringe Infiltration mit Eiterkörperchen, die sich nach der Mitte hin allmälig verliert und mit dem Auftreten einer sichtbaren Randtrübung an Intensität zunimmt.

Ganz entsprechend dem Epitheldefect an der vorderen Fläche findet sich auch an der hinteren Fläche der Hornhaut ein umschriebener Verlust des Endothels, in dessen Umgebung die stehengebliebenen Endothelzellen eine Strecke weit sich in ihrer Form verändert zeigen. Auf der Lücke ist, und zwar zunächst am Rande, ein zartes Fibrinnetz aufgelagert, das bald auch Eiterkörperchen in zunehmender Menge einschliesst.

Die Hornhautkörperchen sind im Bereich des Pilzheerdes fast gar nicht zu bemerken und treten auch nach längerem Liegen in der feuchten Kammer nicht besser hervor, obwohl sie bei der Durchsichtigkeit des Hornhautgewebes mit Leichtigkeit zwischen den Pilzfäden wahrzunehmen sein müssten und obschon sie im Randtheil der Hornhaut deutlich zum Vorschein kommen. Dieselbe Erscheinung zeigt sich auch nach Goldimprägnation, wo in der Hornhautmitte die Hornhautkörper gar keine Goldfärbung annehmen, nur kleine, geschrumpfte Kerne und spärliches Protoplasma mit geringen Ausläufern zeigen, während sie am Rande, mehr oder minder schön, die bekannten Imprägnationsbilder der normalen Hornhautkörperchen darbieten. Auch an Haematoxylinpräparaten tritt die mangelnde Kernfärbung in dem nekrotischen Pilzheerde sehr auffallend hervor.

Das Kammerwasser zeigt, sobald es nur zum Beginn von Randtrübung der Hornhaut gekommen ist, schon eine leichte Trübung durch suspendirte Eiterkörperchen und einen vermehrten Eiweissgehalt; auch pflegt dasselbe nach einigem Stehen wegen Fibringehalts gallertig zu gerinnen, was bekanntlich beim normalen Auge nur bei dem nach geschehener Entleerung neu abgesonderten Kammerwasser der Fall ist.

Ist es schon zur Bildung des Infiltrationsringes (Taf. I Fig. 4, 5, 6, 7 c, Taf. II 9) gekommen, so ist der zwischen diesem und dem Hornrautrande gelegene Bezirk, entsprechend der stärkeren Trübung, reichlicher mit Eiterkörperchen infiltrirt, deren Menge stets nach dem Rande hin zunimmt, wo sie besonders am oberen und unteren Umfang, der reichlicheren Entwickelung des Randschlingennetzes entsprechend, dichter gedrängt liegen. Im Infiltrationsringe selbst schieben sich nun die Eiterkörperchen ganz ausserordentlich enge zusammen, und sind in dicht gedrängten Reihen zwischen die Fibrillen der Grundsubstanz eingelagert, wodurch bei der schiefen Ueberkreuzung

der Fibrillensysteme der über einander liegenden Hornhautschichten die bekannte gitterförmige Eiterinfiltration zu Stande kommt. (Fig. 6 b.) Die Zellen sind so dicht an einander gelagert, dass ihre Grenzen auch nach Haematoxylinfärbung gar nicht zu erkennen sind und nur die multiplen kleinen Kerne in der blaugefärbten körnigen Protoplasma-Masse hervortreten. Erst am Rande des Ringes, wo die Zellen sich lockern, erkennt man deutlicher, wie sie durch das Hineinzwängen in das faserige Gewebe sehr stark verlängert, spindelförmig oder rosenkranzförmig deformirt sind. Nichts ist auffallender als dieses Bild, welches unverkennbar darauf hinweist, dass die Zellen bei ihrer Einwanderung einem äusserst lebhaften Trieb zur Vorwärtsbewegung in der Richtung des Pilzheerdes folgen, dem sie bei dem erheblichen Widerstande von Seiten der Kittsubstanz der Hornhautfibrillen nur auf Unkosten ihrer natürlichen Form nachzukommen im Stande sind. Um so überraschender ist es zu sehen, wie am inneren Rande des Infiltrationsringes fast plötzlich die zellige Einlagerung aufhört und an ihrer Stelle völlig klare Hornhautsubstanz auftritt, welche, wie bemerkt, nicht einmal die normalen Hornhautkörperchen erkennen lässt, und sich dadurch als nekrotisch gewordenes Gewebe darstellt. Zerlegung in Flächenschnitte und besonders Dickendurchschnitte der Hornhaut (Taf. III Fig. 12a—c, Taf. I Fig. 6 u. 7) lehren, dass dieser Infiltrationsring gewöhnlich in ziemlich gleicher Breite, die nur nach der Tiefe hin ein wenig abzunehmen pflegt, die ganze Dicke der Membran durchsetzt und dass in seinem Bereich der Dickendurchmesser in Folge der Infiltration und Quellung der Grundsubstanz, gegenüber dem Randtheil und dem centralen Heerd, eine mehr oder minder beträchtliche Zunahme erfahren kann (Taf. III Fig. 12 a—c, Taf. I Fig. 7 u. 8). Der Unterschied der Dicke wird natürlich auch noch dadurch vergrössert, dass es im Bereich des Pilzheerdes sehr bald zum Substanzverlust durch allmälige Abstossung des nekrotischen Gewebes kommt. Liegt der Stichcanal etwas von der Oberfläche entfernt, so kann die stärkste Entwickelung des Infiltrationsringes dem entsprechend auch etwas tiefer liegen, während im Allgemeinen die eitrige Infiltration in den obersten Schichten am breitesten ist. Bei weniger intensivem Process erreicht mitunter der Infiltrationsring nicht ganz die hintere Fläche der Hornhaut und im weiteren Verlauf schiebt sich dann sein innerer Rand in den tieferen Schichten mehr nach der Mitte hin vor. Geht dies weiter, so kann die eitrige Infiltration hinter dem Pilzheerd von den Seiten her in der Mitte zusammenkommen, so dass nun die demarkirende Eiterung den Pilzheerd auch von rückwärts her umgiebt. Die eitrige Infiltration des Pilzheerdes selbst ist auch in diesem Stadium meist noch auf eine dünne Schicht unmittelbar an der Oberfläche beschränkt. An einzelnen Pilzfäden verbreiten sich zwar die Eiterkörperchen noch etwas weiter in das Gewebe hinein, indem sie die Pilzfäden bald mehr, bald minder reichlich umgeben und zuweilen sogar einen continuirlichen Mantel um sie bilden. Doch ist dies ein mehr ausnahmsweises Vorkommniss

und auch nach der Seite hin ist, wie schon bemerkt, die eitrige Infiltration des Pilzheerdes von dem Infiltrationsring durch eine von Eiterkörperchen völlig freie Zone getrennt. So weit die eitrige Infiltration reicht, sind die Pilzfäden von den Eiterkörperchen dicht umgeben und eingehüllt, während sie in der von Eiterkörperchen freien Zone klar und deutlich hervortreten. Zu erwähnen ist noch, dass der die Hornhaut umgebende Bezirk der Bindehaut mit dem subconjunctivalen Gewebe, sowie die Randzone der Hornhaut selbst neben der Einlagerung von Eiterkörperchen auch eine Infiltration mit Fibrin darbieten. Die ziemlich stark mit Eiterkörperchen durchsetzte Bindehaut ist auf das Dichteste von feinen Fibrinnetzen durchzogen, die an ihrer characteristischen Form leicht zu erkennen sind, durch Kernfärbemittel keine Tinction annehmen, dagegen mit Eosin rosa, mit Pikrinsäure gelb gefärbt werden. Die Fibrinnetze erstrecken sich in die Hornhaut hinein bis in die Gegend des Infiltrationsringes und treten zum Theil in eigenthümlichen rundlich begrenzten Knäueln oder Gewirren auf, die an die bekannten Fibrinnetze bei entzündlichen Processen im Glaskörper erinnern. (Abbildungen derselben von einem anderen Versuch geben Fig. 29 und 30 auf Taf. V.)

Wie schon angeführt, ist es in diesem Stadium stets schon zu reichlicherer Eiterproduction in der vorderen Kammer gekommen, die sich theils als Hypopyon, theils als eitrig-fibrinöse Exsudation darstellt. Das frisch entleerte Kammerwasser ist durch reichlichen Gehalt an Lymphkörperchen stärker getrübt und gerinnt sofort zu einer Gallerte, die beim Anfassen mit der Pincette sich zu einem kleinen weissen Klümpchen zusammenzieht. Kochen und Salpetersäure bewirken dicke, käsige Eiweissfällung; weniger reichliche Gerinnung entsteht durch vorsichtigen Zusatz von Essigsäure.

Die Iris ist in grosser Ausdehnung von einem dicken, eitrig-fibrinösen Gerinnsel überzogen, das mehr oder minder auch die Pupille bedeckt und auf dem unteren Theil der Iris am dicksten ist. Die nach der vorderen Kammer gekehrte Schicht dieser Fibringerinnung ist ungemein dicht mit Eiterkörperchen durchsetzt, während deren Menge nach der Iris zu mehr und mehr abnimmt. Sehr reichlich und dicht sind die Maschen des Ligamentum pectinatum mit Eiterkörperchen vollgepfropft und zwar nicht nur in der unteren Hälfte, sondern, obschon in geringerem Grade, auch im oberen Umfang. Es kann sich daher nicht nur um einen Senkungsvorgang handeln, sondern es muss auch eine Auswanderung an Ort und Stelle angenommen werden. Zuweilen wurde in der unteren Hälfte des Auges etwas eitrig-fibrinöses Exsudat auch an der Hinterfläche der Iris und auf den Ciliarfortsätzen gefunden.

Der dem Pilzheerd entsprechende Endotheldefect der Hornhaut ist immer von einem zarten Fibrinnetz bedeckt, welches meist nur am Rande eine grössere Menge von Eiterkörperchen einschliesst. Mitunter entsteht hierdurch ein schon

im Leben sichtbarer zarterer Ring an der Hinterfläche der Hornhaut (gewöhnlich von etwas geringerem Durchmesser als der Infiltrationsring der Hornhautsubstanz), welcher sich bei der Section von der hinteren Fläche abziehen lässt. Doch ist die letztere zuweilen auch von einer mehr continuirlichen Schicht von eitrig-fibrinösem Exsudat bedeckt, welche in das den unteren Theil der vorderen Kammer ausfüllende Hypopyon übergeht. Mitunter ist die Descemet'sche Membran vom Rande her bis nach dem Infiltrationsring hin durch eine dünne Schicht von Eiterkörperchen von der Hornhautgrundsubstanz abgehoben, welche an dem Ringe selbst eine beträchtlichere Dicke erreichen kann. In Folge dieser Lockerung des Zusammenhanges kam es vor, dass sich beim Abheben der am Rande abgeschnittenen Cornea die Descemet'sche Membran im Zusammenhang ablöste und auf dem dahinter befindlichen Exsudat sitzen blieb. Aehnliche Befunde hat kürzlich Halbertsma[1]) von Impfversuchen mit Aspergillus flavescens mitgetheilt.

Die Untersuchung des Hornhautendothels ergab nichts, was für eine Entstehung von Eiterkörperchen aus Endothelzellen sprechen konnte, ganz im Einklang mit Beobachtungen, die ich früher über das Verhalten des Endothels bei Eiteransammlungen in der vorderen Kammer gemacht hatte[2]). Es gelang mir wiederholt, fast die ganze Descemet'sche Haut, die sich von der Hornhaut spontan gelöst hatte, zur Untersuchung zu bringen. Die Kerne der Endothelzellen färbten sich theilweise schlecht, die Zellen selbst zeigten zahlreiche helle Vacuolen, aber keine Proliferationserscheinungen. Am Rande der Lücke waren die Zellen etwas gelockert und hatten undeutliche, wie ausgefaserte Contouren. Die Eiterkörperchen waren überall den Endothelzellen nur auf- oder zwischengelagert. Zur deutlicheren Markirung der Endothellücke wurde mit Nutzen auch die Behandlung mit Silberlösung verwendet, wodurch die Kittleisten, soweit die Reaction nicht durch aufgelagerte Eiterkörperchen gestört wurde, dunkel gefärbt hervortraten. Die tiefsten Schichten der Hornhautgrundsubstanz zeigten sich dabei in der Regel ganz frei von Eiterkörperchen, besonders in den schwereren Fällen, wie sowohl an Dickendurchschnitten, als bei Untersuchung der unversehrten Hornhaut von der inneren Fläche her zu constatiren war; niemals wurde in der Descemet'schen Membran an Dickendurchschnitten auch nur ein einziges Eiterkörperchen beobachtet.

Zu einem Hineinwachsen der Pilze in die vordere Augenkammer kam es, von einzelnen seltenen Ausnahmen abgesehen, bei diesen Vorgängen nicht. Die Pilze fanden an der Descemet'schen Membran einen erheblicheren Widerstand, wie aus den oben schon mitgetheilten Beobachtungen hervorgeht. Sehr oft kam es gerade an der Grenze der Descemet'schen Membran zur Ent-

1) Halbertsma. Hypopyon-Keratitis door enting van Aspergillus flavescens. Inaug.-Diss. Utrecht 1888.
2) G. Stromeyer. Ueber die Ursachen der Hypopyon-Keratitis. v. Graefe's Arch. XIX. 2. S. 34. (1873.)

wickelung eines ungemein reichen und dichten Myceliums, wobei aber meistens die Descemet'sche Membran selbst von Pilzen frei blieb; nur ausnahmsweise erhoben sich aus diesem flächenhaften Netz zarte, dünne Ausläufer in die Substanz der Descemet'schen Membran hinein. Einmal habe ich auch beobachtet, dass diese feinen Reiserchen um etwa soviel, als die Dicke der Descemet'schen Membran beträgt, über die Innenfläche derselben in die vordere Kammer hineinragten. Da der Process, wenn es soweit gekommen war, bereits das Höhestadium erreicht hatte und sich zur Rückbildung anschickte, würde jedenfalls kein in Betracht kommendes Wachsthum nach dieser Richtung mehr eingetreten sein.

Nach der Peripherie wurde dem Weiterwachsen der Pilze durch das Auftreten des Infiltrationsringes eine Grenze gesetzt. Nur in einem einzigen Falle (1881, Vers. 110), wo das Wachsthum ungewöhnlich rasch erfolgte, hatten die Pilze den Rand der Hornhaut erreicht, ehe es in dieser zur Entstehung eines Infiltrationsringes kam; derselbe bildete sich erst dicht am Rande und reichte auch nicht durch die ganze Dicke der Hornhaut bis zur inneren Fläche hindurch. Hier fand denn auch die Entwickelung der Pilze am Hornhautrand keine Grenze; die Pilzmycelien waren bis in das die Vorderfläche der Iris deckende eitrige Exsudat, auf die Oberfläche der Linsenkapsel und selbst in den vorderen Theil des Glaskörperraumes eingedrungen. Es ist dies der Versuch bei einem sehr jungen Thier, den ich schon auf Seite 10 wegen der ungewöhnlich starken Entwickelung der Pilze erwähnt habe. Am anderen Auge desselben Thieres war die Entwickelung noch auf die Hornhaut beschränkt geblieben; die Pilze hatten an einer Stelle eben den Hornhautrand erreicht, wo sie mit dicht gedrängten, quastenartigen Verzweigungen aufhörten.

Da neuerdings von Halbertsma (loc. cit.) bei Versuchen mit Aspergillus flavescens ein Hineinwachsen der Mycelien direct aus der Hornhaut in die vordere Kammer beobachtet worden ist, habe ich meine aufbewahrten Präparate und Protokolle nochmals genau auf diesen Punkt hin durchgesehen, aber das oben geschilderte Verhalten, wie ich es früher gesehen hatte, bestätigt gefunden. Hierin ist also eine gewisse Verschiedenheit im Verhalten beider Pilze begründet, die aber nur eine graduelle ist. Beide Arten streben, wie es scheint, der höheren Temperatur der vorderen Kammer entgegen; vermuthlich würde auch der A. fumigatus so weit vordringen, wenn sein Wachsthum nicht durch die inzwischen eingetretene Gegenwirkung des Organismus vorher eine Grenze fände.

Für die Erklärung der Pilzwirkung ist aber besonderer Werth darauf zu legen, dass die Eiterbildung in der vorderen Kammer schon in einem sehr frühen Stadium beginnt, wo die Pilze noch ziemlich weit von der Hinterfläche der Hornhaut entfernt sind, dass sie auch in solchen Fällen nicht fehlt, wo eine Verbreitung bis zu dieser Tiefe überhaupt nicht stattfindet, und dass, wenn die

Pilze nur erst die hintere Fläche der Hornhaut erreicht haben, sogar eine ziemlich reichliche eitrige Exsudation in der vorderen Kammer auftritt.

Das Gewebe der Iris und der Ciliarfortsätze zeigt eine nicht sehr ausgesprochene Infiltration mit Leukocyten, die an der Iris besonders an der nach der vorderen Kammer gekehrten Fläche hervortritt. Zuweilen habe ich auch den Endothelbelag der vorderen Fläche der Iris, namentlich im Bereich der aufgelagerten Exsudatschicht, vermisst. Sehr reichlich und dicht ist der an das Lig. pectinatum grenzende Theil des Corpus ciliare und der Iris, wie auch das benachbarte Stück der Sclera und Conjunctiva, mit Eiterkörperchen infiltrirt. An der Iris fiel öfters die ungemein reiche Entwickelung langer Fortsätze der pigmentirten Stromazellen auf. Der Glaskörper ist leicht getrübt und zeigt eine stärker ausgesprochene fibrilläre Beschaffenheit.

Hat der Process sein Höhestadium erreicht, so pflegt er nach 5—8 Tagen allmälig zurückzugehen. Die Ausbreitung der Pilze hat aufgehört; ihr Wachsthum geht kurze Zeit in dem einmal befallenen Bezirk noch üppig weiter, kommt aber bald auch hier zum Stillstand. In dem von Eiterkörperchen infiltrirten Bezirk des Pilzheerdes verlieren die Mycelfäden ihre Tinctionsfähigkeit durch Haematoxylin und heben sich dadurch in dem diffus gefärbten Gewebe nicht mehr hervor; sie sind offenbar abgestorben und später auch an feinen Schnitten oder Zupfpräparaten zwischen den Eiterkörperchen nicht mehr zu erkennen.

Während nun die eitrige Infiltration den Pilzheerd in immer grösserer Ausdehnung hereinzieht und an dessen Oberfläche zur Bildung eines flachen Substanzverlustes führt, wobei sie schliesslich mit dem Infiltrationsring zusammenfliesst, entsteht aus dem letzteren, wie schon im Leben zu erkennen ist, durch tiefergreifende Erweichung des Gewebes eine Rinne, welche die Abstossung des Pilzheerdes herbeiführt. An Dickendurchschnitten tritt deutlich hervor, dass im Bereich des Ringes die dichte Infiltration mit Eiterkörperchen zu einem völligen Schwund der fibrillären Grundsubstanz der Hornhaut führt; es lassen sich hier die verschiedenen Stadien der Auflösung des Gewebes sehr gut verfolgen, als dessen letzte Reste nur noch zarte, spärliche Fibrillenzüge zwischen den dicht gehäuften Eiterzellen erhalten sind. Der Zerfall des Gewebes tritt im Infiltrationsringe selbst, an dem nach dem Pilzheerd gekehrten Rande desselben, aber noch ausserhalb des Bereiches des letzteren auf. Es macht den Eindruck, als ob es sich um eine durch die Eiterkörperchen bewirkte Auflösung oder Einschmelzung des Gewebes handle, jedenfalls spricht der Ort des Auftretens durchaus gegen eine Betheiligung der Pilze bei diesem Vorgang. Eine spätere Ansiedelung von Spaltpilzen liess sich durch Tinction nicht nachweisen, was aber natürlich ihre Mitwirkung nicht sicher ausschliesst. Der Vorgang fesselte meine ganze Aufmerksamkeit, da es sich hier offenbar um

einem gefässlosen Gewebe und im Kleinen um den Vorgang der demarkirenden Eiterung und Abstossung eines nekrotischen Heerdes handelte, der allem Anschein nach auf die Wirkung von Leukocyten zu beziehen war.

Die Heilungsvorgänge nach Abstossung der nekrotischen Substanz sind im Wesentlichen dieselben wie bei anderen Hornhautentzündungen und sollen hier nicht eingehender geschildert werden. Je nach der Tiefe, bis zu der der Pilzheerd reicht, kann die Hornhaut in ihrer ganzen Dicke oder nur zu einem Theil derselben abgestossen werden; einmal war bei einem sehr grossen Hornhautgeschwür nur noch die Descemet'sche Membran, anscheinend unversehrt, über der vorgefallenen Iris stehen geblieben, wie sich bei der Section des Auges herausstellte. Immer kommt es zu sehr reichlichem Hineinwachsen neugebildeter Gefässe in die Hornhaut, wobei der von ihnen ergriffene Bezirk sich stärker als früher getrübt zeigt. In der von Gefässen und Körnchenzellen durchsetzten Narbe ist von Pilzen nichts mehr nachzuweisen.

Von Proliferations-Vorgängen, auf welche ich nur beiläufig geachtet habe, sei hier noch einer Erscheinung gedacht, die auch bei anderen Versuchen beobachtet wurde, und auf welche ich im XXXVII. Abschnitt noch zurückkommen muss; es ist dies ein Vorschieben und eine Lockerung des Pigmentsaumes am Hornhautrande, in Folge der durch den Substanzverlust in der Peripherie angeregten Epithelregeneration. Die Veränderung tritt an derjenigen Stelle des Hornhautrandes auf, welche dem Pilzheerde zunächst liegt und ist dadurch von Interesse, dass sie ein dem blossen Auge sichtbar bleibendes Merkmal der stattgehabten Epithelproliferation abgiebt.

Es bleibt mir noch übrig, die Erscheinungen zu schildern, welche in den im ersten Abschnitt besprochenen Fällen auftreten, wo die Entwickelung der in die Hornhaut geimpften Sporen entweder völlig ausbleibt oder mehr oder minder verzögert ist und nicht über die Anfänge hinauskommt. Auch hier tritt, wenn auch leichtere, Entzündung auf, die selbst da nicht fehlt, wo die mikroskopische Untersuchung das völlige Ausbleiben der Sporenentwickelung darthut. Das Aussehen der Augen gleicht am Tage nach der Impfung meistens dem im ersten Beginn der schweren Aspergillus-Keratitis; sehr oft deutet ein Ausstrahlen zarter radiärer Linien an der Grenze des Stichcanals auf ein beginnendes Auswachsen von Mycelfäden hin. Es bleibt aber in den leichtesten Fällen bei einer ganz umschriebenen Infiltration der Impfstelle, die zuweilen auch zu einem Abstossen der vorderen Wand des Stichcanals führt; die entzündlichen Erscheinungen gehen wieder zurück, der Process kommt bald zur Heilung und es hinterbleibt nur eine geringe Trübung. In anderen Fällen erreicht die Entzündung einen etwas höheren Grad, es kommt aber nur zur Entwickelung eines grossen, opaken, am Rande netzförmig aussehenden Infiltrationsheerdes an der Impfstelle, die Ringbildung bleibt aus oder wird nur

ganz vorübergehend, andeutungsweise beobachtet; der Randtheil der Hornhaut kann eine geringe diffuse Trübung darbieten, zuweilen tritt auch ein kleines Hypopyon auf. Auch hier geht die Entzündung früher als bei der typischen Form in Rückbildung über.

Die genauere Beobachtung des Schicksals der Sporen ist hier durch die sehr bald auftretende dichte eitrige Infiltration der Impfstelle einigermassen erschwert. Nach zwei Tagen, wo es sonst schon zu reichlichem Auswachsen der Sporen zu langen Fäden gekommen ist, fand ich erstere noch ganz unverändert in dichten Massen in dem Stichcanal und den ihn umgebenden Gewebsspalten eingelagert; mitunter zeigte sich schon ein Theil derselben in Eiterkörperchen eingeschlossen, welche die ganze Umgebung des Stichcanals in dicht gedrängter Menge unter dem Bilde der gitterförmigen Eiterinfiltration durchsetzten. Die nächste Umgebung der grösseren Sporenmassen war zuweilen noch von Eiterzellen frei. Das Endothel zeigte auch in solchen Fällen einen dem Stichcanal gegenüberliegenden umschriebenen Defect, an dessen Grenze einige Eiterkörperchen lagen, auch ein kleines Hypopyon fehlte dabei nicht, obwohl ich bei genauester Untersuchung nicht einmal ein die beginnende Keimung bezeichnendes Aufquellen der Sporen zu finden vermochte. War ein Theil der Sporen am zweiten Tage eben ausgekeimt, so zeigte sich die eitrige Infiltration der Impfstelle und die übrigen Entzündungserscheinungen entschieden stärker; es sind dies die Fälle, wo ein grösserer sehr opaker Infiltrationsheerd an der Impfstelle auftritt. Auch hier fehlt aber der so characteristische Infiltrationsring in der Regel ganz; nur in einem Falle habe ich ihn schon nach zwei Tagen vollkommen ausgebildet gesehen, so dass sich, abgesehen von der viel dichteren eitrigen Infiltration an der Impfstelle ganz das typische Bild der schweren Aspergillus-Keratitis, auch mit Hypopyon, darbot; es gelang mir aber hier nicht, das mindeste von Pilzen nachzuweisen, obwohl ich die ganze Hornhaut in feine Flächenschnitte zerlegte. Da die vordere Wand des Stichcanals sich im Leben abgestossen hatte, konnte ein Theil der Sporen mit entfernt sein; die starke Entzündung wies aber darauf hin, dass doch wohl eine Entwickelung von Mycel stattgefunden haben musste, welches sehr rasch von Eiterkörperchen eingeschlossen und unkenntlich gemacht wurde. Es spricht hierfür, dass es mir später, in anderen Fällen, wo ich anfangs in der localen Eiterinfiltration die Pilzfäden ebenfalls vermisste, nach längerem Suchen, besonders mit Hülfe von Oelimmersion doch gelungen ist, die ihrer Tinctionsfähigkeit beraubten Pilzfäden da und dort zwischen den Eiterkörperchen aufzufinden. Natürlich wurde die Untersuchung auf eine mögliche Verunreinigung des Versuches durch Spaltpilze nicht unterlassen, ergab aber ein negatives Resultat.

Bei den mit leichterer Entzündung einhergehenden Fällen waren nach vier Tagen die Sporen nur mit grosser Mühe noch aufzufinden. Die Eiter-

körperchen enthielten theils blass-gelbliche Kügelchen von der Grösse der Sporen, theils grössere, zart contourirte Bläschen, rundlich oder in die Länge gezogen; die Sporen hatten offenbar theilweise gekeimt, und waren, gekeimt oder ungekeimt, von Zellen aufgenommen worden. Auch sah man die zarten blasigen Gebilde, zu kurzen Reihen verbunden, anscheinend frei, mit Eiterkörperchen abwechselnd in den Gewebsspalten liegen, vielleicht die ersten Anfänge der Mycelbildung, die in der Anhäufung von Leukocyten untergegangen war. Derselbe Befund ergab sich auch nach 10—11 Tagen; auch hier fanden sich im Stichcanal die gequollenen, mitunter die Anfänge von Auswachsen zu Mycelfäden darbietenden Sporen; einmal waren sie überhaupt nicht gekeimt, sondern nur abgeblasst, und wiederum wenigstens theilweise in Zellen eingeschlossen. Nach 14 Tagen traten bei demselben Befund grosse Fettkörnchenzellen im Stichcanal auf, die ich auch noch nach zwei Monaten, wo die Entzündung längst mit geringer Hornhauttrübung abgelaufen war, gefunden habe.

Wenn es bei geringerer Wachsthumsenergie der Sporen doch zur Entwickelung eines Myceliums in der Umgebung der Impfstelle kam, so konnte trotz etwas stärkerer Entzündungserscheinungen die Bildung des Infiltrationsringes ausbleiben, so dass sich die entzündliche Reaction auf eine dichte eitrige Trübung an der Impfstelle beschränkte. Hier beobachtete ich eine sehr eigenthümliche Form der eitrigen Infiltration, die bei der schweren Form der Pilzkeratitis nur zuweilen und in viel geringerer Verbreitung gefunden wurde: die Pilzfäden waren auf grosse Strecken hin von Eiterkörperchen dicht umgeben und vollständig umhüllt; bei schwacher Vergrösserung erschien daher die eitrige Infiltration in der Form von verzweigten Streifen, die in wenig veränderte Hornhautsubstanz ausstrahlten. (Taf. III Fig. 11 und 15.) Die Eiterkörperchen waren bald nur vereinzelt oder nur in einfacher Schicht an die Pilzfäden gelagert, bald bildeten sie eine aus zahlreichen, dicht gedrängten Zellen bestehende, mehr oder minder dicke Hülle, welche die Pilzfäden auf weite Strecken hin völlig verdeckte. Hierzu trug noch bei, dass letztere auch ihre Tinctionsfähigkeit mehr oder minder verloren hatten. Wo die Hülle der Eiterkörperchen sich lockerte, sah man dann die blassen Pilzfäden aus der Axe des Zellenstranges hervortreten. (Fig. 16.) Wo die Pilzfäden die Richtung der Fibrillen der Hornhautgrundsubstanz überkreuzten, waren auch die Eiterkörperchen in kurzen, dicht gedrängten Reihen zwischen diese Fibrillen eingelagert, so dass sie ihren Verlauf in der Hornhaut zwischen den Fibrillen genommen zu haben schienen, und die Pilzfäden überall nur als Attractionsstellen wirkten. In anderen Fällen schien aber ihre Wanderung längs den Pilzfäden selbst erfolgt zu sein.

Die Hornhautsubstanz, welche die Pilzfäden umgab, war von zerstreut liegenden Eiterkörperchen durchsetzt, und zeigte die Kerne der Hornhaut-

körperchen tingirt, während die Form der Zellen (bei Haematoxylinfärbung) nicht zu erkennen war.

Da das Bild des ganzen Processes von dem der typischen Aspergillus-Keratitis so auffallend verschieden war, so habe ich auf das Sorgfältigste nach etwaigen Fehlerquellen gesucht, konnte aber weder irgend einen morphologischen Unterschied der Pilze von dem sonst benutzten Aspergillus fumigatus, noch eine Verunreinigung mit Spaltpilzen als Ursache nachweisen, bis ich in der langsameren Entwickelung der Pilze die Erklärung fand. Ich werde hierauf im VI. und XXXIV. Abschnitt noch zurückzukommen haben.

III. ABSCHNITT.

Versuche mit Impfung von Penicillium glaucum und von Aspergillus niger in die Hornhaut.

Im Anschluss an die vorhergehenden Versuche will ich noch kurz die Beobachtungen anführen, welche ich bei Hornhautinjectionen solcher Pilzarten gemacht habe, welche an diesem Orte überhaupt nicht zur Entwickelung kommen, nämlich von Penicillium glaucum und von Aspergillus niger.

Die Injection von Penicilliumsporen, welche, wie oben mitgetheilt, wegen der zu hohen Temperatur des Thierkörpers niemals von der Entwickelung eines Myceliums gefolgt ist, ruft in der Hornhaut nur sehr geringe und rasch vorübergehende entzündliche Erscheinungen hervor. Wie mir vergleichende Versuche mit Injection von $^3/_4$ % NaCl-Lösung am anderen Auge gezeigt haben, sind zwar diese Sporen nicht als völlig indifferent zu betrachten, doch beschränken sich die Erscheinungen auf geringe Conjunctivalinjection und unscheinbare Trübung des Stichcanals, die sich zuweilen noch mit einem zarten Trübungshof oder der Andeutung eines Trübungsringes combinirt, ausnahmsweise auch zu umschriebener Gefässneubildung führt, und verlieren sich nach längstens einer Woche bis auf die kleine Stichnarbe vollständig. Sie stimmen also, abgesehen von noch geringerer Intensität, mit den Erscheinungen überein, welche bei ausbleibender Entwickelung des Aspergillus fumigatus beobachtet werden.

Sehr klar konnte ich hier bei der geringen Trübung der Hornhaut die Aufnahme der Sporen in Lymphkörperchen beobachten. Nach 6 Tagen war im Stichkanal eine dichte Anhäufung ungekeimter Sporen zu finden (das Material war auf seine Reinheit und Entwickelungsfähigkeit genau controlirt worden); an der Grenze dieser Anhäufung lagen die Sporen in kleinen Gruppen, die sich allmälig in der Umgebung verloren, und sich als grosse, mit zahlreichen Sporen dicht erfüllte, ein- bis mehr-kernige Zellen herausstellten. Man sah einzelne dieser Zellen noch in einer Entfernung von etwa 1 mm. im Hornhautgewebe liegen. Ihre Form war im Allgemeinen rundlich, doch wurden auch spindelförmige, mit Sporen erfüllte Ausläufer beobachtet; die Grösse war die von grossen Fettkörnchenzellen, indessen enthielten auch viele kleinere Zellen

Sporen in geringerer Menge eingeschlossen. Die Umgebung, wie auch der Hornhautrand, waren von einer mässigen Menge von Lymphkörperchen infiltrirt. Noch nach 46 Tagen fand ich in der feinen Stichnarbe einzelne Sporen enthalten, daneben braune Pigmentkörnchen und kleine länglich-oktaëdrische Krystalle.

Die Impfung der Sporen von Aspergillus niger, welche ebenso wenig in der Hornhaut zur Entwickelung kommen, war hier von ganz ähnlicher Wirkung wie die von Penicillium glaucum. Der Stichcanal erschien wegen der dunklen Farbe der Sporen als brauner Streif und liess schon während des Lebens erkennen, dass die Sporen nicht zum Auswachsen kamen. Sie fanden sich in der That bei der mikroscopischen Untersuchung in grossen Mengen vor, meist ganz unverändert, und nur theilweise vergrössert und gequollen; nur an einer einzigen Spore konnte ich den ersten Beginn von Verlängerung zu einem Mycelfaden erkennen. Die entzündliche Reaction war hier im Allgemeinen etwas stärker als bei Penicillium, wenn sie auch in manchen Fällen über den leichtesten Grad nicht hinausging. Die Conjunctivitis dauerte meist bis zum 6. oder 7. Tag; nachdem sie schon ganz zurückgegangen war, stellte sie sich mehrfach wieder aufs neue ein; es kam dabei zur Abstossung des den Stichcanal umgebenden, von Eiterkörperchen infiltrirten Gewebes, einschliesslich der darin eingeschlossenen Sporen, so dass ein feiner rinnenförmiger Defect entstand; zugleich entwickelte sich vom Rande aus eine unscheinbare Gefässneubildung bis zu der Stelle hin; von da an trat rasche Heilung ein. Die Sporen wurden auch hier von Zellen aufgenommen, welche von sehr verschiedener, zum Theil beträchtlicher Grösse, dicht damit erfüllt, in gedrängter Menge den Stichcanal und dessen Umgebung einnahmen, sich aber auch noch auf einige Entfernung davon im Gewebe zerstreut fanden. Einmal wurde auch ein kleines, nach einigen Tagen spontan zurückgehendes Hypopyon bemerkt, ohne dass die anatomische Untersuchung eine Verunreinigung mit Spaltpilzen nachweisen konnte; es traten dabei auch umschriebene Endothelnekrose, Anlagerung von Eiterkörperchen am Rande der Endothellücke etc., in gleicher Weise, wie bei den leichteren Entzündungen durch A. fumigatus auf.

IV. ABSCHNITT.

Versuche mit Impfung von Aspergillus fumigatus in die vordere Augenkammer und in den Glaskörper.

1. Injectionen in die vordere Kammer.

Um eine reichliche Menge von Sporen in die vordere Kammer einzuführen und zu verhüten, dass dieselben bei dem Herausziehen der Canüle mit dem Kammerwasser durch die Stichöffnung wieder nach aussen geschwemmt würden, verfuhr ich in folgender Weise. Das Kammerwasser wurde zuerst durch eine möglichst schief durch die Hornhaut gestochene feinste Stichcanüle abfliessen gelassen oder mit der Spitze langsam abgesaugt; hierauf die in sterilisirter $^3/_4$ % Na-Cl-Lösung suspendirten Sporen bis zur prallen Füllung der Kammer injicirt, eine Weile gewartet und darauf die Canüle sehr langsam und vorsichtig ausgezogen. Zuweilen glückt es auf diese Art, dass die Stichöffnung beim Ausziehen der Canüle keinen Tropfen Kammerinhalt austreten lässt. Geschieht dies aber dennoch, so bleibt doch immer ein Theil der Sporen auf der Oberfläche der Iris sitzen, wo dieselben durch die sehr bald beginnende Fibringerinnung festgehalten werden. In der Pupille und beim albinotischen Thiere auch auf der Iris sind sie als zarter grünlicher Staub eben zu erkennen.

Auf die Injection folgte sehr rasch eine heftige Kerato-Iritis. Schon am folgenden Tage fand sich starke Injection und Schwellung der Bindehaut mit reichlicher Absonderung; die Einstichsstelle der Hornhaut, in welcher einige Sporen zurückgeblieben waren, erschien eitrig infiltrirt; ausserdem im unteren Theil der Hornhaut zahlreiche, kleine, der hinteren Fläche aufgelagerte Eiterpünktchen; in der vorderen Kammer Beginn von eitriger Exsudation und circuläre Verklebung des Pupillenrandes mit der Linsenkapsel durch Fibrin. Nach drei Tagen hatte sich die eitrige Exsudation in der vorderen Kammer noch erheblich vermehrt.

Bei der jetzt vorgenommenen anatomischen Untersuchung konnte ich zu meiner Ueberraschung zunächst gar keine Pilze entdecken. Die Cornea war stark verdickt, in der vorderen Kammer war viel Eiter, der auch die Pupille ausfüllte, die Iris von einer derben Fibrinschicht bedeckt, auch an der

Hinterfläche der Iris und auf den Ciliarfortsätzen stellenweise etwas eitriges Exsudat aufgelagert. Der die vordere Kammer erfüllende Eiter enthielt weder Sporen noch Mycelien, auch in dem noch genauer zu beschreibenden fibrinösen Exsudate auf der Iris gelang es nicht, ausser wenigen, in Auflösung begriffenen Sporen etwas von Pilzen nachzuweisen.

Bei weiterem Suchen erhielt ich aber einen höchst merkwürdigen positiven Befund an der Hornhaut, dem sich weiterhin auch ein solcher an der Linsenkapsel anschloss. Bei aufmerksamer Betrachtung der hinteren Fläche der Hornhaut (nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit), von welcher ich den aufgelagerten Eiter vorsichtig abgepinselt hatte, bemerkte ich an einer Stelle eine Gruppe feinster, mit blossem Auge eben sichtbarer Pünktchen, welche nicht deutlich über das Niveau hervorragten. Dieselben hatte ich schon während des Lebens einen Tag nach der Injection beobachtet, aber nachher bei dem zunehmenden Eitergehalt der vorderen Kammer nicht mehr deutlich unterscheiden können. Die Untersuchung der Hornhaut von der inneren Fläche her ergab nun, dass diese Pünktchen aus einer dichten, gitterförmigen Eiterinfiltration bestanden, welche die tiefste Schicht des Hornhautgewebes einnahm und ganz dasselbe Aussehen darbot wie die gitterförmige Eiterinfiltration des Randeinwanderungsringes. Zwischen den dicht gedrängten Eiterkörperchen liessen sich aber noch immer keine Pilze entdecken, und ebenso wenig in der Umgebung, die nur von vereinzelten Eiterkörperchen durchsetzt war. Als ich aber das Microskop oberflächlicher, auf die Membrana Descemetii, einstellte, fand ich das zierlichste Mycelium in einer genau der Ausdehnung und Vertheilung der kleinen Infiltrationsheerde entsprechenden Verbreitung. Dasselbe erschien in der Form von zahlreichen, getrennten, bald mehr, bald weniger ausgedehnten Ramificationen (Taf. IV Fig. 21); offenbar war eine grössere Zahl von Sporen gleichzeitig nahe bei einander ausgekeimt und jede derselben hatte ein bald kleineres, bald weiter ausgedehntes Mycelium entwickelt. Ueberall nun, wo eine reichlichere Entwickelung der Pilzfäden stattgefunden hatte, fand sich in der darunter liegenden Hornhautsubstanz eine dichte Anhäufung von Eiterkörperchen, wodurch die oben erwähnten kleinen Heerde eitriger Infiltration erzeugt wurden. Dass die hier angegebenen Lageverhältnisse richtig aufgefasst waren, ergab sich mit Sicherheit schon durch die verschiedene Einstellung des Tubus; gleichzeitig mit den Elementen des Hornhautgewebes und den Eiterkörperchen war kein einziger Pilzfaden völlig scharf zu sehen, während jene wieder bei Einstellung auf die Pilze undeutlicher wurden; bei letzterer kam dagegen die an Endothelresten oder daraufgefallenen Pigmentkörnchen erkennbare Descemet'sche Membran zur Ansicht. Nur darüber konnte man noch im Zweifel sein, ob die Pilze nur auf der Oberfläche der Descemet'schen Membran oder auch in ihrer Substanz sich entwickelt hatten. Dickendurchschnitte

lehren, dass letztere Annahme die richtige war, indem die Pilze nur zum kleineren Theil sich an der Oberfläche ausbreiteten, vielmehr in der Substanz der Descemet'schen Haut eine zierliche, an die Verzweigungen der Nervenendplatte in den Muskeln erinnernde Figur bildeten. (Taf. IV. Fig. 22.)

Nach dieser Erfahrung unterwarf ich auch die Linsenkapsel einer genaueren Untersuchung. Es wurden grössere Stücke der Vorderkapsel von der Fläche her untersucht und auch hier fanden sich, zum Theil sehr reichliche Mycelbildungen, die stellenweise noch viel dichter und aus längeren Fäden gebildet waren, als an der Descemet'schen Membran; auch hier ergab sich an Dickendurchschnitten, dass die Pilze sich in der Substanz der Glashaut selbst entwickelt hatten. Zum Unterschied von der Hornhaut fehlten hier aber erkennbare Zeichen einer Reaction von Seiten der Linse vollständig. Abgesehen natürlich davon, dass die Aussenfläche der Linsenkapsel von eitrigem Exsudat bedeckt gewesen war, fand sich an der Innenfläche der Epithelbelag, soweit sich erkennen liess, vollkommen erhalten, und an den Zellen selbst waren keinerlei Zeichen von Proliferation wahrnehmbar. Dagegen stellte sich eine mangelnde Tinctionsfähigkeit derselben und ihrer Kerne durch Haematoxylin heraus, die wohl als Zeichen von Nekrose zu betrachten ist. Innerhalb der Kapsel fand sich keine Spur von Eiterkörperchen vor. Dies stimmt vollkommen mit den Ergebnissen der in der Göttinger Augenklinik angestellten Versuche von Deutschmann[1]), wonach bei intraocularen Eiterungen, wenn keine Verletzung der Kapsel stattgefunden hat, Eiterkörperchen in der Linse in der ersten Zeit völlig fehlen und erst dann in dieselbe eindringen, wenn eine Arrosion und Auflösung der Linsenkapsel zu Stande gekommen ist, (was bei meinen Versuchen nicht der Fall war).

Sehr bemerkenswerth war das Verhalten der Iris. Ihre vordere Fläche war von einer dicken Schicht fibrinösen Exsudates bedeckt (Fig. 20), deren Mächtigkeit von oben nach unten hin zunahm und hier mindestens der der Iris gleichkam. Unmittelbar an die letztere grenzte ein aus derben Bälkchen gebildetes, dichtes Netzwerk mit kleinen, rundlichen Maschen, welches mit zunehmender Entfernung von der Oberfläche sich mehr und mehr lockerte und in ein Fibrinnetz von dem gewöhnlichen Verhalten, aus feinen Fäden, überging. Nach vorn zu, gegen die vordere Kammer, war die Fibrinschicht ziemlich scharf abgesetzt und grenzte an die den übrigen Theil derselben bis zur Hornhaut ausfüllende Eiteransammlung, welche zwischen dicht gedrängten Eiterzellen nur Andeutungen von Fibrinfäden erkennen liess. Das lockere Netz war von zerstreut liegenden Eiterkörperchen durchsetzt. Das Fibrin blieb bei Behandlung mit Haematoxylin und

1) v. Graefe's Arch. XXVI. 1. S. 135—153. 1880.

Carmin ungefärbt; nur bei länger dauernder Einwirkung von Haematoxylin trat eine leichte Färbung ein. Die ungefärbt gebliebenen derben Fibrinnetze hoben sich durch einen gelblichen Ton von der Umgebung sehr scharf ab. Pikrinsäure färbte sie gelb, Eosin rosa; die röthliche Färbung durch Fuchsin wurde durch Alkohol fast ganz wieder ausgezogen. In dem lockeren Fibrinnetz traten ausserdem noch umschriebene, rundliche oder langgestreckte derbere Fibrinauscheidungen auf, welche sich durch eine ungemein zierliche Anordnung der Fibrinbälkchen auszeichneten. (Taf. III Fig. 18 u. 19, Taf. IV Fig. 20 u. 24.) Dieselben grenzten sich nach der Peripherie hin meistens scharf ab durch dichtere und mehr concentrisch verlaufende Faserzüge, die sich nach dem Centrum in ein mehr lockeres Netz mit polygonalen Maschen fortsetzten. Mitunter erschien auf dem Querschnitt nur ein einfacher, oder von wenigen langgestreckten Maschen gebildeter Ring, dessen Inneres von einem sehr lockeren Fibrinnetz eingenommen war; bald war der umgebende Kranz breiter oder mehrfach, bald endlich war auch das ganze Innere von ähnlichen concentrisch verlaufenden Ringen durchzogen. Diese Bildungen traten an der vorderen Fläche der Iris zum Theil in fortlaufender Reihe auf, wobei sie ungefähr gleich weit in deren Gewebe hinein-, wie über die Oberfläche derselben hervorragten; sie ersetzten hier die an anderen Stellen continuirliche Fibrinschicht. Sie fanden sich aber auch von der Iris getrennt mitten in das lockere Fibrinnetz der vorderen Kammer eingelagert. Die derberen Fibrinbälkchen der Randschicht gingen direct in das umgebende Netz über. Ein Theil der Knötchen war arm an Zellen, enthielt im Innern nur ein einziges oder nur eine kleine Zahl von Leukocyten eingelagert; andere dagegen zeigten sich bald mehr, bald minder reichlich mit Kernen durchsetzt, manche boten sogar im Innern eine dichtgedrängte Anhäufung meist kleiner rundlicher Kerne, zwischen welchen das Fibrinnetz noch eben erhalten oder bereits völlig geschwunden zu sein schien, so dass die Kerne nur am Rande durch einige wenige Maschenzüge oder nur durch einen dünnen glänzenden Fibrinstreifen, eine Art von Membran, sich abgrenzten. Diese Bilder hatten bei flüchtiger Betrachtung Aehnlichkeit mit Gefässquerschnitten, wofür sie aber aus verschiedenen Gründen nicht angesprochen werden konnten. Einmal fanden sich zwischen ihnen und den zellenarmen Fibrinknötchen alle Uebergänge und da letztere nach Begrenzung und Inhalt unmöglich für Gefässquerschnitte zu halten waren, so ging dies auch für die ersteren nicht an. Sodann sah man auch in der vorderen Kammer, wie schon bemerkt, die scheinbare Gefässwand in das umgebende lockere Fibrinnetz direct übergehen. Das scheinbare Lumen enthielt auch niemals rothe Blutkörperchen, und war so dicht und gleichmässig mit kleinen, ein- bis mehrkernigen Zellen mit spärlichem Protoplasma und Andeutungen zarter, kurzer Fortsätze vollgestopft, wie es bei einem Gefässquerschnitt nicht vorkommen würde. Ferner kamen auch von ganz ähnlichen Fibrinzügen um-

hüllte, viel grössere Anhäufungen von Leukocyten vor, welche schon ihrer Grösse wegen unmöglich Gefässe vorstellen konnten. (Fig. 20.) Endlich hätte man erwarten müssen, die fraglichen Gefässe nicht nur im Querschnitt, sondern zuweilen auch im Längsschnitt anzutreffen, was aber nicht der Fall war. Die Fibrinknötchen hatten durchweg eine rundliche Form und wo Abweichungen davon vorkamen, entstanden sie offenbar nur durch Zusammenfliessen von zwei oder mehreren benachbarten Knötchen. Ausserhalb der letzteren schien allerdings da und dort ein Beginn von Gefässentwickelung stattgefunden zu haben. So sah ich an Stellen, wo kein Fibrin lag, (durch welches der Einblick in die Structur des Gewebes sehr erschwert wurde), zarte, kurze Sprossen sich über die Oberfläche der Iris erheben, die ich nur für Capillaren ansprechen konnte; auch waren zuweilen in dem die Knötchen einschliessenden Fibrinnetz die Kerne in undeutliche Reihen geordnet, die an Capillargefässe erinnerten. Doch erstreckten sich diese Bildungen niemals weit in die vordere Kammer hinein, wie ja auch in der kurzen Zeit von drei Tagen keine nennenswerthe Vascularisation zu erwarten war. Da ich mich ferner an dünnen Schnitten mit Bestimmtheit davon überzeugen konnte, dass in den zellenarmen Knötchen keine Capillargefässe eingeschlossen waren, dass vielmehr alle darin vorkommenden Kerne ganz klar erkennbaren Leukocyten angehörten, so muss ich annehmen, dass bei der Entstehung der Fibrinknötchen eine Neubildung von Gefässen nicht betheiligt war.

Wie schon oben bemerkt, war in diesen Fibrinnetzen auch bei genauester Untersuchung von Pilzen nur wenig zu entdecken. Nur da und dort fanden sich, zumal in den zellenarmen Knötchen, einzelne für veränderte und abgeblasste Sporen zu haltende Gebilde vor. Da ich an anderen Orten nicht auskeimende Sporen noch nach 8—14 Tagen im Gewebe in Menge finden konnte, so ist es mir wahrscheinlich, dass es hier zu einer Quellung derselben kam, wodurch sie ihre dunklere Farbe verloren und von den stark lichtbrechenden Fibrinnetzen zunächst verdeckt wurden und bald darin sich auflösten. Nirgends konnte ich aber etwas von Auswachsen derselben zu Mycelfäden wahrnehmen. Es ist nicht zu bezweifeln, und wird auch durch die weiter unten mitzutheilenden Versuche mit Aspergillus niger bestätigt, dass die fibrinöse Exsudation von Seiten der Iris dadurch angeregt wurde, dass auf der vorderen Fläche dieser Membran zahlreiche Sporen liegen blieben und als starker Entzündungsreiz wirkten. Die gelöstes Fibrin enthaltende Exsudatflüssigkeit diffundirte allmälig in das Kammerwasser und es kam nun zu langsamer Ausscheidung des Fibrins in Form von Netzen, welche im Allgemeinen die derbsten Bälkchen und engsten Maschen an derjenigen Stelle zeigen mussten, wo die Concentration der Fibrinlösung am stärksten war, also an der vorderen Fläche der Iris. Vielleicht wurde die Gerinnung erst hervorgerufen durch die als feste

Fremdkörper wirkenden Sporen, jedenfalls musste sie dadurch wesentlich befördert werden. Dies giebt wohl auch die Erklärung dafür, wie es zur Entstehung der rundlichen Fibrinknötchen auf der Iris und in der vorderen Kammer kam. Wo die Sporen reichlicher aufgelagert waren, entstand eine continuirliche Fibrinschicht; wo sie mehr vereinzelt lagen, entstanden die umschriebenen Knötchen, die ebenso auch frei in der vorderen Kammer sich bildeten, wo im Kammerwasser suspendirte Sporen den Anstoss zur Fibringerinnung abgaben. Die kugelige Gestalt der Bildungen und die derbere Randschicht derselben muss wohl auf die Wirkung der starken Retractionsfähigkeit des Fibrins bezogen werden; diejenigen Stellen, wo gleich anfangs eine stärkere Gerinnung erfolgt war, mussten Centren bilden, nach welchen die umgebenden Maschen hingezogen wurden; da aber gleichzeitig ein Gegenzug von den benachbarten Centren nach aussen hin wirkte, konnte es je nach Umständen zur Entstehung eines gleichmässig derben Knötchens, oder eines solchen mit lockerem Centrum und dichterer Hülle kommen.

Die rundlichen Bildungen, wie auch das gleichmässige Fibrinnetz wurden später, indem der von den eingeschlossenen, zerfallenen Sporen ausgehende Reiz fortwirkte, von Leukocyten in zunehmender Menge infiltrirt.

Das Irisgewebe selbst zeigte nur eine mässige Schwellung und Kernvermehrung; Eiterkörperchen waren demselben hauptsächlich nach der Oberfläche hin, und in nicht sehr reichlicher Menge eingelagert. Da und dort fanden sich darin auch von der Oberfläche getrennte Fibrinknötchen, auch sah man stellenweise die dichte Leukocyteninfiltration von der Oberfläche aus in das Irisgewebe eine Strecke weit hineinziehen.

Sehr interessant ist, dass auch die Hornhaut von der fibrinösen Exsudation durchtränkt wurde, und dass es in ihrem Gewebe zur Ausscheidung des Fibrins in zum Theil sehr eigenthümlichen Formen kam. Die — abgesehen von den schon beschriebenen kleinen Eiterheerden — diffus getrübte und verdickte Hornhaut fand sich nämlich von feinen Fibrinnetzen in grosser Ausdehnung durchsetzt. Stellenweise boten sie, zumal von der Fläche her, ganz das Aussehen gewöhnlicher Fibrinnetze, mit ihren eckigen Maschen, deren gegen das Auge des Beschauers gerichtete Fäden im natürlichen Querschnitt als glänzende Punkte erschienen. Nahe dem einen Rande, welcher eine mässig dichte Leukocyteninfiltration darbot, traten die Netze in Gestalt von trüben, dichten Gewirren auf, deren Fäden an einer Stelle dichter zusammengeknäuelt, von da nach allen Seiten ausstrahlten und in das die Umgebung durchziehende lockere Fibrinnetz übergingen, ähnlich den Fibrinflöckchen, die vom entzündeten Glaskörper her allgemein bekannt sind. Dieselben habe ich auch nach Aspergillusimpfung in

die Hornhaut, sowie bei verschiedenen anderen Arten experimentell erzeugter Keratitis beobachtet. (Taf. V Fig. 29 u. 30).

Die Fibrinnetze und Gewirre blieben ungefärbt durch Haematoxylin (abgesehen von sehr lange fortgesetzter Einwirkung), Carmin und basische Anilinfarbstoffe; dagegen färbten sie sich, wie das Fibrin überhaupt, mit Eosin rosa, mit Pikrocarmin gelb; sie wurden durch Behandlung mit concentrirter Schwefelsäure nicht gelöst, sondern kamen nach dem Auswaschen der Säure wieder zum Vorschein und nahmen dann mit Jod eine braune Färbung an; auch gegen Kalilauge waren sie ziemlich resistent.

Die trüben Fibringewirre entsprachen in der Grösse ungefähr einem Hornhautkörperchen und liessen im Innern einen undeutlichen, meist gar nicht, oder nur ausnahmsweise schwach mit Haematoxylin gefärbten Kern erkennen, der seinem Aussehen nach einem Hornhautkörperchen angehörte. Auch die regelmässige Vertheilung der Gebilde über die Fläche entsprach ganz der Annahme, dass die Fibrinnetze jedesmal an einem nekrotisch gewordenen Hornhautkörperchen sich ausgeschieden hatten. Bei anderen Entzündungsversuchen, wo derselbe Befund auftrat, habe ich dies noch überzeugender feststellen können; hier war mitunter zwischen den Fäden auch noch das kugelig gewordene Protoplasma der Zelle zu erkennen. Zuweilen ordneten sich, zumal an den kleineren Gebilden dieser Art, die Fibrinfäden mehr parallel den Fibrillen der Grundsubstanz, was der Stelle einen seidenartigen Glanz verlieh.

Nach der Mitte der Hornhaut zu zerfielen die Fibrinfäden in einzelne Stücke und es traten weiterhin an ihrer Stelle lauter gleich grosse, stäbchenförmige oder ovoide, glänzende Körperchen auf, welche dicht gedrängt neben und hinter einander zwischen die Fibrillen der Grundsubstanz eingelagert waren (Taf. IV Fig. 26 u. 27). Ihre Grösse wechselte von einer Stelle zur andern recht erheblich, von eben erkennbarer Feinheit bis zu einer Dicke von 0,75—2,5 μ und einer Länge von 2,5—8 μ. Dass es sich um wirkliche Körperchen und nicht um Durchschnitte von Fäden handelte, war schon an Dickendurchschnitten, wo die Lamellen der Länge nach getroffen waren, noch sicherer aber an Flächenschnitten zu erkennen. Weiter nach dem anderen Hornhautrande zu sah man die Körperchen wieder zu unregelmässigen kleinen knorrigen Figuren sich vereinigen. Dass auch diese Gebilde aus Fibrin bestanden, wurde nicht nur durch den Uebergang ihrer Formen in unzweifelhafte Fibrinnetze, sondern auch durch die übereinstimmenden Färbungsreactionen, insbesondere mit Eosin und Pikrinsäure bewiesen. Da die Reactionen am gehärteten Präparat angestellt wurden, gelang die Braunfärbung mit Jod und Schwefelsäure nicht mehr; die grosse Resistenz gegen Säuren und Alkalien war ebenfalls vorhanden, aber wegen der vorhergehenden Härtung weniger beweisend. (Ich komme im VI. Abschnitte nochmals auf diesen Befund zurück.)

In einem Versuche aus der späteren Reihe (1881 Vers. 70), wo das Sporenmaterial weniger entwickelungsfähig zu sein schien, waren die Erscheinungen, abgesehen von geringerer Intensität der Entzündung und Eiterbildung, im Wesentlichen dieselben. Es trat ganz dieselbe Form von fibrinöser Iritis mit gleichem histologischen Befunde auf, aber nur ein geringes Hypopyon und leichte Trübung der Hornhaut. Die durch Mycelbildung in der Descemet'schen Haut erzeugten punktförmigen Eiterinfiltrate der tiefsten Hornhautschichten fanden sich hier in gleicher Weise wie oben beschrieben und waren wegen der geringeren Trübung der Medien im Leben noch deutlicher zu beobachten. Am frisch untersuchten Auge hatte sich die Descemet'sche Haut am Rande etwas abgelöst, und liess sich leicht in continuo von der Hornhaut abziehen, so dass die darin entwickelten Mycelien sehr klar von der Fläche her zu sehen waren. Auch in der Linsenkapsel kam es zu einer beschränkten Entwickelung von Pilzfäden neben einzelnen noch ungekeimten Sporen (Untersuchung nach 4 Tagen). Auf der äusseren Fläche der Kapsel lagen Eiterkörperchen, die aber keine Sporen einschlossen. Das dahinter liegende Kapselepithel war molecular getrübt und die Zellkerne undeutlich, die Corticalis der Linse noch unverändert. Besonders schön und zierlich entwickelt waren in diesem Versuch die Fibrinknötchen in der vorderen Kammer. Sporen liessen sich aber in den Maschen dieser Netze auch hier kaum nachweisen. Dagegen zeigten sich an einigen Stellen in die kugeligen Bildungen kurze Fadenstücke von Aspergillus mit angeschwollenen Köpfchen und Sterigmen eingeschlossen, welche natürlich nicht an Ort und Stelle gewachsen, sondern durch die Injection eingeführt waren und offenbar der quellenden Wirkung der umgebenden Flüssigkeit besser widerstanden hatten als die Sporen. (Fig. 24). Dieser Befund bestätigt die Annahme, dass die Bildung der Fibrinknötchen durch Gerinnung an den eingeführten Pilzelementen zu Stande kam.

2. Injectionen von Aspergillus fumigatus in den Glaskörper.

Die Vorgänge nach Injection von Pilzsporen in den Glaskörper habe ich nicht eingehender verfolgt, sondern habe hier nur einige Versuche mit Aspergillus fumigatus angestellt, deren Ergebnisse zur Bestätigung und Ergänzung der an der Hornhaut und Iris gemachten Beobachtungen dienen, weshalb ich darüber kurz berichten will. (1883 Vers. LII, 1884 Vers. 9 und 12.)

Auf die Einspritzung folgte bald mehr, bald minder starke Injection der Bindehaut, zuweilen mit Chemosis. Der Glaskörper zeigte schon nach einem Tag eine starke Trübung, die sich rasch zu totaler eitriger Infiltration steigerte; zuweilen trat auch ein kleines Hypopyon auf, das nach einigen Tagen unter Zurückgehen der äusserlich sichtbaren Entzündungserscheinungen wieder verschwand, andere Male auch fibrinöse Exsudation am Pupillarrand oder in der

ganzen Pupille. In allen Fällen entwickelte sich ein reichliches Mycel im Glaskörper, das schon nach einem Tage nachzuweisen war; ungekeimte Sporen fanden sich daneben noch nach 8 Tagen. Das Gewebe des Glaskörpers war dicht von Eiterkörperchen und Fibrinfäden durchsetzt. Dagegen fanden sich in dem die Pupille und vordere Kammer einnehmenden Exsudat keine Pilze. Auch die Untersuchung auf Spaltpilze, sowohl an trocken gefärbten Präparaten als durch Culturen von dem unter antiseptischen Cautelen der vorderen Kammer entnommenen Exsudat ergab ein völlig negatives Resultat.

Derselbe Befund des eitrig infiltrirten, von Mycelien durchwachsenen Glaskörpers wurde auch noch nach 14 Tagen constatirt.

Von den übrigen Theilen des Auges war besonders die Retina sehr stark eitrig infiltrirt; die Chorioidea verdickt, doch die eitrige Infiltration derselben weniger stark; zuweilen der Ciliarkörper und die hintere Fläche der Iris von eitrigem Exsudat bedeckt.

Die Wirkung der im Glaskörper entwickelten Pilze erstreckte sich also auch hier wie bei den Hornhautimpfungen weit über den Bezirk hinaus, in welchem sie sich angesiedelt hatten.

V. ABSCHNITT.

Versuche mit Impfung von Penicillium glaucum und Aspergillus niger in die vordere Augenkammer.

Nach Einspritzung der Sporen von Aspergillus niger in die vordere Kammer wurde die hier von Anderen und an der Hornhaut von mir gemachte Erfahrung bestätigt, dass diese Pilze im thierischen Körper nicht auskeimen; auch kam es dabei nicht zum Auftreten von eitriger Exsudation in der vorderen Kammer, wohl aber entwickelte sich durch den Reiz der die Iris bedeckenden Sporen eine fibrinöse Iritis von ganz ähnlichem Verhalten wie nach Injection von Fumigatus-Sporen, bei der es sogar noch zu einer stärkeren Betheiligung des Irisgewebes selber kam.

Nach Einspritzung von Penicilliumsporen beschränkten sich die Folgen auf leichte Injection und geringe Fibrinausscheidung am Pupillarrand, und waren nach wenigen Tagen spurlos verschwunden.

Nach Einspritzung von Aspergillus niger fand sich dagegen am folgenden Tage eine ziemlich starke Hyperämie der Bindehaut und Iris; der der Iris aufgelagerte Sporenstaub war von einer Exsudatschicht bedeckt, welche dessen braune Farbe eben noch durchschimmern liess, nach einigen Tagen aber fast völlig verhüllte. Man konnte darin jetzt zahlreiche, kleine, weissliche Pünktchen unterscheiden. Vom 6. Tage an begann die Gefässinjection abzunehmen und das der Iris aufgelagerte Exsudat sich zu vermindern; am Pupillenrand sah man (beim albinotischen Thiere) eine braune, sporenhaltige Membran, welche eben im Begriff war, sich von der Iris zu lösen und zurückzuziehen. Der Randtheil der Hornhaut war von einer dichten Vascularisation eingenommen, welche sich bis zu dem Stichcanal, in dem (zufällig) Sporen zurückgeblieben waren, erstreckte. Nach 10 Tagen, wo der Versuch zum Zweck der anatomischen Untersuchung abgebrochen wurde, war auch ein Theil der Iris von Gefässen mehr oder minder dicht überzogen. Nach sonstigen Erfahrungen würde der Process von da an langsam zur Rückbildung gekommen sein. (1881 Vers. 97 und 98.)

Der anatomische Befund der Iritis fibrinosa stimmte im Wesentlichen mit dem oben geschilderten nach Impfung von A. fumigatus überein, nur dass hier (nach 10 Tagen) noch massenhaft unveränderte und in Auflösung begriffene Sporen in dem Belag der Iris und zum Theil auch im Irisgewebe nachzuweisen waren. Das im Leben bemerkte sporenhaltige Exsudat am unteren Pupillarrand stellte einen flachen, kleinzeiligen Knoten dar, welcher zahlreiche, theils freie, theils von Zellen aufgenommene Sporen einschloss. (Taf. IV Fig. 25.) Freie Sporen von normaler Grösse und Farbe waren dicht gedrängt in das Gewebe eingelagert; wo sie mehr vereinzelt lagen, waren viele derselben mehr oder minder stark verändert. Sie erschienen vergrössert, gequollen, mit deutlichem doppeltem Contour; an anderen war die Membran von vielen feinen Lücken, wie von Poren durchsetzt, oder auf einer Seite oder an zwei gegenüberliegenden Stellen weit durchbrochen; der Inhalt war dabei abgeblasst und unkenntlich, zuletzt waren nur noch zwei feine, mit der Concavität einander zugekehrte bogige Streifen als Rest der Sporen zu erkennen. Die kleinen, meist einkernigen, rundlichen oder etwas eckigen Zellen schlossen vielfach eine oder mehrere, theils veränderte, theils unveränderte Sporen ein. Dieselben Formen fanden sich auch in dem die Iris weiterhin deckenden Exsudat und im Irisgewebe selbst. Letzteres steht ausser Zweifel, da die braune Farbe und die characteristischen Formen der in Auflösung begriffenen Sporen keine Verwechselung zuliessen und die Untersuchung an Celloidinschnitten die Möglichkeit ausschloss, dass die Sporen nur zufällig auf die Schnitte gefallen wären. Ein grosser Theil der Sporen im Irisgewebe war in Zellen eingeschlossen, welche mehr ovale, ziemlich grosse, blasser gefärbte Kerne besassen und eher Gewebszellen, als Leukocyten zu sein schienen; ein Theil der Sporen schien auch frei im Gewebe zu liegen, obwohl dies schwer mit voller Sicherheit festzustellen war.

Sehr eigenthümlich war die grosse Zahl glänzender Fibrinknötchen, die nicht nur in dem die Iris deckenden fibrinösen Exsudate, sondern auch in dem erheblich verdickten und von zerstreuten Leukocyten durchsetzten Irisgewebe selbst eingelagert waren. (Taf. IV Fig. 23.) Sie fanden sich in der Iris hauptsächlich in der nach der vorderen Kammer gekehrten Schicht, reichten aber doch bis etwa zur Hälfte ihrer Dicke nach hinten; in besonderer Menge kamen sie in der Nähe des unteren Ciliarrandes vor. Sie bestanden hier meist aus einem ziemlich dichten, etwas regellosen Netz derber Bälkchen und waren bald mehr, bald minder reichlich mit Leukocyten infiltrirt. An zellenarmen Knötchen sah man im Inneren oft sehr deutlich ein oder mehrere Sporen, die mitunter auch in der Umgebung der Knötchen zu finden waren. Die Kerne waren hier in der glänzenden Fibrinmasse in ihrer Gestalt nicht sehr deutlich zu erkennen; sie schienen mir von länglicher Form und oft in Züge hinter einander geordnet, wie wenn sie in das Knötchen eingeschlossenen Capillarschlingen der Iris angehörten.

Von Veränderungen der Gefässwand oder des Gefässinhaltes war aber nirgends etwas zu bemerken und es handelte sich auch hier nur um circumscripte Fibringerinnungen, welche durch die Wirkung der in die Iris eingedrungenen Sporen in gleicher Weise entstanden zu sein schienen, wie die an der vorderen Fläche der Iris und im Kammerwasser befindlichen durch die hier vorhandenen Sporen. Auf welche Weise die Sporen in das Irisgewebe gelangten, habe ich nicht hinreichend verfolgt. Da ich, wie bemerkt, auch nicht in Zellen eingeschlossene Sporen in der Iris gesehen zu haben glaube, so scheint es, dass sie als solche, und ohne die Hilfe von Wanderzellen in ihr Gewebe eindrangen. Dies würde auch verständlicher machen, dass sie im Stande waren, im Irisgewebe eine locale Fibrinausscheidung zu bewirken, was doch von in Zellen eingeschlossenen Sporen kaum zu erwarten wäre.

Ich will noch darauf hinweisen, dass das bei diesen Versuchen vorkommende fibrinöse Exsudat und die in und auf der Iris gefundenen knötchenförmigen Fibrinausscheidungen die grösste Aehnlichkeit haben mit gewissen Befunden bei ächter Schleimhautdiphtherie; es kommen bei letzterer, wie ich an Präparaten von Herrn Prof. Orth zu sehen Gelegenheit hatte, in der Schleimhaut Bildungen vor, die gewöhnlich für hyalin veränderte Gefässquerschnitte gehalten werden, aber mit den oben beschriebenen Fibrinknötchen im Aussehen auffallend übereinstimmen.

Bei den Versuchen mit Aspergillus niger fand sich in der Iris noch eine andere Art der Fibrinausscheidung, welche, wenn auch in der Form ein wenig abweichend, doch im Wesentlichen mit den oben beschriebenen Stäbchen im Hornhautgewebe übereinstimmte, und noch mehr als diese auf den ersten Blick eine täuschende Aehnlichkeit mit Spaltpilzen besass. Man sah kurze Stäbchen, oft an den Enden abgerundet, allein oder zu kürzeren oder längeren rosenkranzförmigen Ketten an einander gelagert, dazwischen auch rundliche, sporenähnliche Körperchen in Menge eingestreut. (Taf. V Fig. 28.) Die beschriebenen Formen waren von grosser Feinheit, nur mit starken Vergrösserungen deutlich zu sehen; sie gingen stellenweise in zweifellose Fibrinnetze, zum Theil von der Form der feinen Gewirre über, und theilten mit dem Fibrin auch sämmtliche Reactionen. Der Befund ist an dieser Oertlichkeit deshalb von besonderem Interesse, weil er zeigt, dass die Stäbchenform der entsprechenden Körperchen in der Hornhaut nicht von der Einlagerung zwischen die Fibrillen der Grundsubstanz herrührt.

Ich möchte annehmen, dass diese Stäbchen (wie die der Hornhaut) durch langsame spontane Gerinnung des fibrinösen Exsudates entstanden, von welchem die Iris durchtränkt war, während die derben Fibrinknötchen wohl einer stärkeren gerinnungerregenden Wirkung der in die Iris eingedrungenen Sporen ihre Entstehung verdankten.

Die Fibrinauflagerung auf der Iris ging nach dem Pupillarrande hin in die dichte Zellenanhäufung über, welche die Sporen eingeschlossen hielt und in welcher sich nur noch ein undeutliches Fibrinnetz erkennen liess. Das Ligamentum pectinatum war gleichfalls auf das Dichteste von kleinen Zellen durchsetzt, zwischen und in denen sich ebenfalls Pilzsporen fanden. Diese Infiltration setzte sich weiter nach der vorderen Kammer hin in eine Gewebsschicht fort, welche aus grösseren, platten, locker über einander gelagerten Zellen mit grossen ovalen Kernen bestand und sich wie eine Endothelwucherung ausnahm. Diese Schicht hatte nahe dem Kammerwinkel eine beträchtliche Dicke und überzog dann, allmälig dünner werdend, die äussere Fläche der die Iris deckenden Fibrinschicht; zuletzt stellte sie nur noch eine ganz dünne Lage von Zellplatten dar. In dieses Gewebe waren mehr oder minder reichlich Leukocyten eingelagert; ausserdem fanden sich darin einzelne deutliche Capillargefässe und Gewebszüge, welche wohl gleichfalls für Gefässe zu halten waren.

An der Grenze zwischen diesem Gewebe und der Fibrinschicht lagen reichliche Leukocyten; die Fibrinschicht hatte sich stellenweise etwas abgehoben und zurückgezogen und schien in Resorption begriffen, was auch im Leben bemerkt worden war. Die Auflösung des Fibrins kam offenbar unter dem Einfluss der Lymphkörperchen zu Stande; je reichlicher diese das Fibrinnetz durchsetzten, um so mehr traten die Fibrinbälkchen zurück, wurden nicht nur von den Zellen verdeckt, sondern verschwanden allmälig vollständig. Die vom Kammerwinkel ausgehende Proliferation jungen, gefässhaltigen Bindegewebes, welche das Fibrin zunächst als eine Art Hülle umgab und allmälig ersetzte, muss als zur Abkapselung strebende entzündliche Bindegewebsneubildung aufgefasst werden.

Es ist hier der Ort, noch eines Verhaltens der Leukocyten zu gedenken, welches bei diesen Versuchen in sehr ausgesprochenem Maasse zu beobachten war, das ich aber auch bei Aspergillus-Impfung in die Hornhaut und bei der Staphylococcus- und Leptothrix-Keratitis gefunden habe, nämlich des Vorkommens durch Eosin roth gefärbter Körnchen im Inneren dieser Zellen. An dem eitrig-fibrinösen Exsudat der vorderen Kammer trat dieser Befund überall in der ausgesprochensten Weise auf; stellenweise enthielten alle oder doch der grösste Theil der ein- bis mehrkernigen Leukocyten kleine und grössere glänzende Körnchen von rundlicher oder etwas unregelmässiger Gestalt, welche durch Eosin eine sehr lebhafte rothe Farbe annahmen. Die Körnchen lagen gewöhnlich in einem kleinen Häufchen beisammen, etwas getrennt von den Kernen. Freie Körnchen dieser Art habe ich nicht sicher nachweisen können. Zwischen diesen Zellen lagen andere, welche Pilzsporen enthielten, aber von eosinophilen Körnchen in der Regel frei waren. Die eosinophilen Zellen

waren auch in Menge in dem dicht infiltrirten Ligamentum pectinatum enthalten; gleiche Körnchen zeigten auch die Leukocyten in der Hornhaut.

Auch nach Aspergillus-Impfung in die Hornhaut enthielten die Eiterkörperchen sowohl in der letzteren, als der vorderen Kammer mit Eosin sich färbende Körnchen, wenn auch nicht in so grosser Menge wie bei den hier mitgetheilten Versuchen. Bei der Staphylococcus-Keratitis (vergl. VIII. Abschnitt) zeigten die Eiterzellen in dem Einwanderungsring grössere, mit Eosin etwas blasser gefärbte Tröpfchen und die im peripheren Theil der Hornhaut wiederum zahlreiche kleine eosinophile Körnchen, die mit Jod eine braune Farbe annahmen. Auch bei der Leptothrix-Keratitis (vergl. IX. Abschnitt) wurden im peripheren Theil der Hornhaut und bis in den Einwanderungsring hinein Zellen mit eosinophilen Körnchen beobachtet.

Da nach Ehrlich's Untersuchungen[1]), denen wir die Entdeckung der eosinophilen Körnchen verdanken, im Blute nur ein Theil der Leukocyten solche Körnchen enthält und zwar vorzugsweise die einkernigen, welche in geringerer Menge aus den Gefässen auswandern sollen, als die mehrkernigen, so würde der grosse Reichthum an eosinophilen Zellen bei meinen Entzündungsversuchen entweder so zu deuten sein, dass die fraglichen Körnchen erst ausserhalb der Gefässe in den Zellen entstanden oder von aussen her in sie aufgenommen wurden, oder dass entgegen der Angabe Ehrlich's gerade die eosinophilen Zellen in grösserer Menge die Gefässe verliessen. Ich kann zwischen diesen verschiedenen Möglichkeiten keine Entscheidung treffen und füge nur noch die Beobachtung hinzu, dass ich eosinophile Körnchen in ziemlicher Menge auch in den Leukocyten im Inhalte der kleinen Irisvenen gefunden habe.

Es lag nicht im Plane meiner Untersuchungen, alle hier zur Beobachtung kommenden Vorgänge eingehend zu erforschen, weshalb ich mich auf eine kleinere Zahl von Versuchen beschränkte, die jedoch das Wesentlichste klar gestellt haben dürften. Ich fasse nun das Ergebniss der Injectionen in die vordere Kammer nochmals kurz zusammen.

Die in die vordere Kammer injicirten Sporen von A. fumigatus kamen nur in den gefässlosen Theilen, welche die vordere Kammer begrenzen, Descemet'sche Haut und Linsenkapsel, zur Entwickelung; sie trieben daselbst zahlreiche kleine Mycelien, welche in den tiefsten Schichten der Hornhautgrundsubstanz ihrer Lage entsprechende kleine Knötchen eitriger Infiltration erzeugten, während die übrige Hornhaut eine diffuse Durchtränkung mit fibrinhaltigem Exsudat und eine Vascularisation vom Rande aus erfuhr.

---

1) Ehrlich. Ueber die specifischen Granulationen des Blutes. Verhandl. d. Berliner physiol. Ges. 16. Mai 1879. du Bois Arch. 1879. S. 571—579. — Derselbe, Methodol. Beiträge zur Physiol. u. Pathol. d. versch. Formen der Leukocyten. Zeitschr. f. klin. Med. I. 3. (1880.)

Auf der Iris kamen sie entweder gar nicht zur Keimung oder ihre Entwickelung ging nicht über die ersten Anfänge hinaus. Trotzdem erzeugten sie mehr oder minder starke Iritis, in der Regel mit reichlichem Hypopyon und stets mit fibrinöser Exsudation auf der Iris und im Bereich der vorderen Kammer. Da eine ähnliche Form von fibrinöser Iritis auch nach Injection der im Auge nicht zur Entwickelung kommenden Sporen von Aspergillus niger auftritt, während dabei die eitrige Exsudation in der vorderen Kammer fehlt, so ist diese auf den stärkeren Reiz zu beziehen, der von den in der Descemet'schen Membran und Linsenkapsel sich entwickelnden Mycelien ausgeht.

VI. ABSCHNITT.

Auffassung der Vorgänge bei der Aspergillus-Entzündung, weitere Beobachtungen und Aufgaben für die Untersuchung.

Ueberblickt man die in dem vorhergehenden Abschnitt geschilderten Vorgänge bei der Aspergillus-Entzündung der Hornhaut, so treten vor Allem zwei Thatsachen hervor: einmal zeigt sich, dass die Wirkungen der Pilze sich weit über denjenigen Bezirk hinaus erstrecken, in welchem sie sich direct angesiedelt haben, und zweitens, dass ihre Wirkungen in dem Ansiedelungsbezirk selbst wesentlich verschieden sind von denen in der Umgebung. In ersterem macht sich der Einfluss der Pilze zunächst und vorzugsweise geltend durch Abtödtung des Gewebes, durch Nekrose, die sich nur in geringerem Maasse und mehr nachträglich mit entzündlicher Infiltration verbindet; in letzterer dagegen spielen sich hauptsächlich die durch die Pilzwucherung angeregten Vorgänge der reactiven Entzündung und Eiterung ab. Die Nekrose des von den Pilzen bewachsenen Hornhautabschnittes giebt sich zunächst zu erkennen durch die rasche Abstossung des Epithels und Endothels mit vorhergehender Gestaltveränderung der Zellen, welche sich genau auf den von den Pilzen durchwachsenen Bezirk der Hornhaut localisirt; ferner durch die schwache oder mangelnde Färbung der Kerne der Hornhautkörperchen und durch die als Folgen des Absterbens bekannten Veränderungen ihres Protoplasma's; endlich durch den Mangel von zelliger Proliferation und Infiltration des Hornhautgewebes. Dafür kommt es in dem von Pilzen frei gebliebenen Randbezirk der Hornhaut zur eitrigen Infiltration in der Form des den Pilzheerd umgebenden Infiltrationsringes und zu Durchtränkung des Gewebes mit fibrinhaltiger Flüssigkeit, zu entzündlicher Infiltration des die Hornhaut umgebenden Bezirks der Bindehaut, desgleichen der Iris und des Ciliarkörpers, zu eitrig-fibrinöser Exsudation in die vordere Kammer, mitunter selbst zu Exsudatbildung an der Hinterfläche der Iris, zu fibrinöser Infiltration des Glaskörpers; weiterhin zu Neubildung von Gefässen und Reparationsvorgängen im Epithel und der Grundsubstanz der Hornhaut. Da die Verbreitung der Pilze sich nur auf einen beschränkten Theil der Hornhaut erstreckt und

ihre Gegenwart in den umgebenden, entzündlich veränderten Theilen mit Sicherheit auszuschliessen ist, wie dies oben eingehend geschildert wurde, so muss nothwendig eine Art von Fernwirkung der Pilze angenommen werden. Für diese Feststellung erweist sich die Hornhaut als vorzüglichstes Versuchsfeld, da nur in einem gefässlosen Organ von dieser Ausdehnung ein solches Nebeneinander von Ursache und Wirkung, eine so weite räumliche Trennung des Entzündungsreizes und der von den Gefässen abhängigen entzündlichen Processe möglich ist, wobei zudem bei der Durchsichtigkeit ihres Gewebes alle Vorgänge mit so grosser Genauigkeit schon im Leben verfolgt werden können. In gefässhaltigen Theilen, deren Gewebsinseln mikroskopisch klein sind, müssen sich die directen Einwirkungen der Pilze auf das Gewebe und die Folgen ihres Einflusses auf die Blutgefässe so nahe bei einander abspielen, dass die Beurtheilung der Verhältnisse sehr erschwert ist. Die Einsicht in die grundlegende Bedeutung, welche dem Nachweis dieser Fernwirkung zukommt, war es gerade, was mich veranlasste, die räumliche Verbreitung der Pilze auf das Sorgfältigste zu prüfen und mich davon zu überzeugen, dass eine Betheiligung von Spaltpilzen bei der Entstehung der Vorgänge auszuschliessen ist.

Ehe ich auf die Erklärung dieser Fernwirkung eingehe, wird es zweckmässig sein, die Vorgänge von Seiten der Gewebe etwas näher ins Auge zu fassen.

Bei der eitrigen Infiltration der Hornhaut lassen sich zunächst zwei räumlich getrennte Formen derselben unterscheiden, die eitrige Infiltration des Pilzheerdes und der Infiltrationsring in dessen Umgebung. Dass beide durch Einwanderung von Eiterkörperchen in die Hornhaut entstehen, kann wohl von vorn herein nicht bezweifelt werden, da sie den beiden Formen entsprechen, in welchen die eitrige Infiltration in der Hornhaut überhaupt auftritt, deren Entstehung durch Cohnheim's Untersuchungen aufgeklärt worden ist, nämlich der durch Einwanderung vom Bindehautsack entstehenden eitrigen Infiltration der direct von dem Entzündungsreiz getroffenen Stelle, und der durch Einwanderung vom Rande her bewirkten eitrigen Infiltration der Umgebung. Von der Richtigkeit der Cohnheim'schen Entzündungslehre hatte ich mich schon längst durch eigene Nachuntersuchungen an der durch Aetzung mit Argentum nitricum beim Frosch bewirkten Keratitis überzeugt und dieselbe auch bei den gemeinschaftlich mit G. Stromeyer angestellten Untersuchungen über die Entstehung der Hypopyon-Keratitis durchaus bestätigt gefunden.

Die von Cohnheim und Senftleben in der Controverse gegen Böttcher angeführten Beweise, dass die an der Aetzstelle der Hornhaut auftretenden Eiterkörperchen nicht durch Proliferation der fixen Hornhautzellen entstehen, sondern von einer Einwanderung von Leukocyten aus dem Conjunctivalsack herzuleiten sind, schienen mir völlig überzeugend, so dass ich von diesem

Standpunkte aus an die Beurtheilung meiner Versuche herantrat. Ich habe jedoch nicht versäumt, diese Voraussetzungen einer immer wieder erneuten Prüfung zu unterziehen, die mir aber nur ebenso viele Beweise für deren Richtigkeit geliefert hat.

Dass die Hornhautkörperchen auch in unseren Versuchen bei der Entstehung der eitrigen Infiltration des Pilzheerdes nicht betheiligt sind, ergiebt sich aus ihrem Verhalten mit völliger Bestimmtheit. Von Proliferationsvorgängen ist in dem ersten Stadium, um welches es sich hier handelt, nicht das Mindeste zu bemerken, die Hornhautkörperchen sind schlecht gefärbt, kaum zu erkennen, offenbar abgestorben, während die eitrige Infiltration durch ihren Sitz an der Oberfläche der Hornhaut, im Bereich des nie fehlenden Epitheldefectes, durch ihr meist sehr rasches Verschwinden nach der Tiefe hin und durch die reichliche Menge dem Epitheldefect aufgelagerten und anklebenden eitrigen Secretes ihre Herkunft aus dem Bindehautsack zweifellos erkennen lässt.

Allerdings habe ich vergeblich versucht, diese Herkunft der Eiterkörperchen durch Einstreichen feinkörniger Farbstoffe, von Zinnober oder in Wasser unlöslichem Anilinblau, in den Bindehautsack direct zu erweisen, wie dies F. A. Hoffmann[1]) und später Eberth[2]) (nach Bacterienimpfung der Hornhaut) und Senftleben[3]) (bei Keratitis nach Trigeminusdurchschneidung) gelungen ist. Ich fand nur einige für das blosse Auge sichtbare rothe Fleckchen von Zinnober in die oberste, in eitrigem Zerfall begriffene Schicht des Pilzheerdes eingelagert, konnte aber darin keine in Eiterkörperchen eingeschlossene Zinnoberkörnchen erkennen. Ebenso wenig Erfolg hatte ich, als ich die sporenhaltige Injectionsflüssigkeit mit Zinnober versetzte. Ich glaube jedoch nicht, dass diese Beobachtung gegen die Einwanderung aus dem Bindehautsack spricht, die ja auch in den hier in Rede stehenden Fällen nur eine ganz beschränkte und oberflächliche war, da nichts zu der Annahme zwingt, dass die unter dem Einfluss der Pilze stehenden, in die Hornhaut einwandernden und daselbst offenbar bald absterbenden Eiterkörperchen ebenso wie sonst Farbstoffkörnchen aufnehmen. Die Zellen, welche solche Körnchen aufgenommen hatten, mochten bei der reichlichen Absonderung rasch wieder aus dem Bindehautsack entfernt worden sein.

Ein Beweis dafür, dass die eitrige Infiltration der direct von dem Entzündungsreiz betroffenen Stelle durch Einwanderung vom Bindehautsack aus

---

1) F. A. Hoffmann. Ueber Eiterbildung in der Cornea. Virch. Arch. XLII. (1868.)

2) Eberth. Experim. Untersuchungen über die Entzündung der Hornhaut. Unters. aus d. path. Inst. zu Zürich. 2. Heft. Leipzig 1874.

3) Senftleben. Unters. über d. Urs. u. d. Wesen der nach d. Durchschneidung des Trigeminus auftretenden Hornhautaffection. Virch. Arch. LXV. S. 81. (1875.)

zu Stande kommt, ist auch in den Beobachtungen von F. A. Hoffmann[1]) und von Ortmann[2]) gegeben, welche gezeigt haben, dass dieselbe ausbleibt, wenn man durch fortgesetztes Abpinseln oder Berieseln mit indifferenter Flüssigkeit das Eindringen der Leukocyten vom Bindehautsack her verhindert.

Was nun die Entstehung des Infiltrationsringes anlangt, so ist derselbe entschieden auf Einwanderung von den Gefässen des Hornhautrandes aus zu beziehen. Es sprechen hierfür ganz unverkennbar die während des Lebens gemachten Beobachtungen, insbesondere das Vorhergehen einer leichten Randtrübung der Hornhaut, die sich dann in der Nähe des Pilzheerdes ungemein rasch zu dem Ringe verdichtet, der Beginn der Ringbildung an dem Theil des Umfanges, wo der Pilzheerd dem Hornhautrand am nächsten liegt, oder in leichteren Fällen das Offenbleiben des Ringes auf der entgegengesetzten Seite.

Auch der anatomische Befund stimmt ganz mit der Annahme, dass die vom Rande her kommenden Eiterkörperchen in der Nähe des Pilzheerdes Halt machen und sich hier zu dem alle Schichten der Hornhaut durchsetzenden Ring sammeln, dessen peripherer Rand dieser Entstehung nach meist etwas weniger scharf begrenzt ist, als der centrale. Da auch hier von Proliferationsvorgängen der Hornhautkörper in den noch durchsichtig genug gebliebenen Randpartien des Ringes nichts zu bemerken ist, bleibt schon durch Exclusion nur die Erklärung durch Randeinwanderung übrig.

Es bot sich nun noch ein Versuch, um die Richtigkeit dieser Erklärung zu prüfen. Wenn man statt einer einzigen centralen Impfung deren zwei oder mehrere näher dem Hornhautrande anlegte, so mussten die von der Peripherie kommenden Eiterkörperchen zunächst an dem nach letzterer hin gekehrten Rande jedes einzelnen Pilzheerdes Halt machen und konnten zwischen den Heerden hindurch erst allmälig oder vielleicht gar nicht die Hornhautmitte erreichen. War aber die eitrige Infiltration durch Zellenwucherung in der Hornhaut bedingt, so musste natürlich in der Hornhautmitte, wo sich die Wirkung der verschiedenen Pilzheerde auf das Gewebe summirte, die stärkste eitrige Infiltration auftreten. Der Versuch hat nun auf das Schlagendste die zuerst gemachte Voraussetzung bestätigt.

Ich habe denselben an zwei Augen angestellt (1879 Versuch XV a u. b), das eine Mal mit zwei, das andere mit sechs gesonderten Impfungen. Im ersteren Falle (Taf. III Fig. 13) blieben die beiden Pilzheerde getrennt und es fand sich zwischen ihnen in der Hornhautmitte noch ein 2 Mm. breiter Streifen vollkommen klarer Hornhaut; die eitrige Infiltration trat an beiden Heerden durchaus nur an deren nach dem Hornhautrand gekehrter Peripherie auf und confluirte später zu einem geschlossenen biscuitförmigen Ring, welcher beide

1) Loc. cit.

2) Ortmann. Experim. Untersuchungen über centrale Keratitis. Inaug.-Diss. Königsberg 1884. (Unter E. Neumann's Leitung gearbeitet.)

Pilzheerde umgab. In dem andern Falle (Fig. 14) war das Verhalten im Wesentlichen ganz übereinstimmend, nur confluirten einige der Heerde bald, so dass neben zwei kleineren ein grösserer unregelmässig buchtig begrenzter Heerd vorhanden war. Der inmitten der Heerde gelegene Hornhautabschnitt war von eitriger Infiltration frei, nur sehr mässig getrübt, aber offenbar nekrotisch. Ein continuirlicher Infiltrationsring, dicht neben dem Hornhautrand gelegen, umgab sämmtliche Heerde. Während des Lebens war auf denselben eitriges Bindehautsecret in reichlicher Menge aufgelagert, von dem aber nur eine unbedeutende und oberflächliche Einwanderung in das nekrotische Gewebe des Pilzheerdes ausging, während in der vorderen Kammer Eiter in reichlicher Menge vorhanden war. Mir scheint, dass das Versuchsergebniss nicht schlagender hätte ausfallen können. Man wird dagegen auch nicht den Einwand erheben können, dass die Wirkung der Pilze auf die Hornhautmitte zu intensiv gewesen, und dass es daher nicht erst zu Entzündung, sondern gleich zur Nekrose gekommen sei; denn die Pilze gebrauchten doch zu ihrer Entwickelung einige Zeit, während deren ihre Wirkung sicher noch schwach genug war, um nur Entzündung und keine Nekrose hervorzurufen. Die Pilzheerde waren Anfangs so klein und weit von einander entfernt, dass sich zwischen ihnen eine völlig klare, nekrotische Zone der Hornhaut befand. Hier hätte nach der Proliferationstheorie der erste Anfang der eitrigen Infiltration auftreten und diese sich dann erst allmälig um den peripheren Rand der Pilzheerde ausbreiten müssen. Statt dessen fing der Infiltrationsring gegenüber dem peripheren Rande der Pilzheerde an und nahm hier noch eine geraume Zeit an Intensität zu, obwohl mit dem Wachsthum der Pilzheerde die entzündungerregende Wirkung hier weit stärker werden musste, als sie Anfangs in der Mitte zwischen den Pilzheerden gewesen war.

Wie man sieht, spricht dieser Versuch ebenso sehr dagegen, die eitrige Infiltration von den in der Hornhaut vorher vorhandenen Leukocyten herzuleiten, als von den Hornhautkörperchen, während er allerdings eine weitere Vermehrung der in die Hornhaut schon eingedrungenen Eiterkörperchen nicht ausschliesst. Diese Quelle einer Vermehrung der Eiterkörperchen dürfte aber bei den hier in Rede stehenden Vorgängen kaum in Betracht kommen; haben schon die eifrigsten Bemühungen eine Theilung von Eiterkörperchen bei der Aetzungs-Keratitis direct zu beobachten (Stricker), bekanntlich nur wenig positiven Erfolg aufzuweisen gehabt, so scheint gerade bei dem in Rede stehenden Process die active Thätigkeit der Leukocyten mit vollendeter Einwanderung beendigt zu sein und dieselben durch den Einfluss der Pilze rasch abzusterben, wie weiter unten eingehender geschildert werden soll. Dass unter anderen Umständen, wie in den interessanten Versuchen J. Arnold's[1]) mit Einführung von Hollunder-

1) J. Arnold. Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen. Arch. f. mikr. Anat. XXX. 2. (1887.)

markplättchen in die Lymphsäcke des Frosches, wo die Zellen längere Zeit ihre Lebensfähigkeit behalten, die Theilung der Leukocyten eine Rolle spielen kann, steht hiermit nicht im Mindesten im Widerspruch.

Die eitrige Infiltration der Hornhaut tritt nun noch unter einer dritten Form auf, welche in den acut verlaufenden Fällen mit den bisher beschriebenen Formen in mehr untergeordneter Weise combinirt ist, bei langsamerer Entwickelung der Pilze aber eine selbständige Bedeutung gewinnt; es ist dies eine Anhäufung der Eiterzellen in der nächsten Umgebung der Pilzfäden, welche von ihnen in allen ihren Verzweigungen begleitet und umhüllt werden, so dass dadurch ein förmliches Netzwerk von Zellsträngen entsteht, in deren Axe die Mycelfäden verlaufen. In ähnlicher Weise häufen sich in der vorderen Kammer die Leukocyten in der Umgebung der injicirten Pilzsporen an, welches Verhalten an diesem Orte wie auch in verschiedenen anderen Organen schon von Ribbert[1]) beschrieben und mit dem treffenden Namen des Leukocytenmantels belegt worden ist. In geringerer Verbreitung kam, wie gesagt, dieses Verhalten im Bereich des Pilzheerdes der Hornhaut öfter zur Beobachtung: während die oberflächlichste Schicht desselben eine diffuse Infiltration mit Eiterkörperchen darbot, sah man mehr nach dem Rande hin eine Anzahl von Pilzfäden eine Strecke weit von Leukocyten begleitet oder umhüllt; noch weiter nach der Peripherie verlor sich aber dies Verhalten, und die Enden der Pilzfäden strahlten in eine völlig klare, von Eiterzellen freie Zone aus, an welche sich in einigem Abstand der Infiltrationsring anschloss. In typischer Weise trat dagegen diese Form der Eiterinfiltration in den oben geschilderten Fällen auf, wo die Entwickelung der Pilze eine zögernde war, der entzündliche Process sich langsamer entwickelte und eine geringere Intensität erreichte. Hier blieb die Bildung des charakteristischen Infiltrationsringes aus, in der Regel kam es auch nicht zu Hypopyon. Von der auf die nächste Umgebung des Stichcanals beschränkten diffusen Infiltration strahlten die verzweigten Zellstränge weit in die Umgebung aus und erstreckten sich bis zum Ende der Pilzfäden; mitunter jedoch traten letztere noch eine Strecke weit frei zum Vorschein, woraus im Zusammenhang mit der sehr geringen Leukocyteninfiltration der daran grenzenden peripheren Zone zu schliessen war, dass die Einwanderung der Leukocyten durch den Epitheldefect der Hornhaut, vom Bindehautsack her erfolgte. Dies schien mir wenigstens der gewöhnliche Hergang zu sein; einmal habe ich jedoch das entgegengesetzte Verhalten beobachtet, so dass ich annehmen muss, dass es zuweilen auch durch Einwanderung vom Hornhautrande aus zur Entstehung des Leukocytenmantels kommen kann. In dem betreffenden Falle erhielten die Pilzfäden ihre Leukocytenhülle erst in

1) Ribbert. Der Untergang pathogen. Schimmelpilze im Körper. Bonn 1887.

einigem Abstand von dem Stichcanal, und die Menge der sie umhüllenden Zellen nahm nach der Peripherie hin sehr erheblich zu; der Stichcanal, in welchem noch ungekeimte und in Keimung begriffene Sporen lagen, enthielt stellenweise gar keine, und überhaupt nur sehr wenige Eiterkörperchen, dagegen war die Randzone der Hornhaut von zerstreut liegenden Eiterkörperchen durchsetzt, etwa in gleicher Menge wie in Fällen, wo es zur Entstehung eines Infiltrationsringes gekommen war; auch fand sich ein kleines Hypopyon. Die Zellstränge nahmen einen ringförmigen Bezirk, zwischen Mitte und Rand der Hornhaut ein, der offenbar die Stelle des Infiltrationsringes vertrat.

Obwohl es mir von vornherein wahrscheinlicher vorkam, dass die die Pilzfäden umhüllenden Zellen immer von einer und derselben Seite, entweder vom Bindehautsack oder vom Hornhautrande aus, einwanderten, bin ich doch bei genauester und wiederholter Untersuchung der betreffenden Hornhäute an Serienschnitten zu keinem anderen, als dem oben angeführten Ergebniss gelangt, und muss daher annehmen, dass beide Möglichkeiten vorkommen, wogegen ja auch keine principiellen Bedenken zu erheben sind.

Höchst eigenthümlich war das Verhalten in einem weiteren Falle (1881 Vers. 123), dessen ich noch gedenken will, weil er mir für die Auffassung der Einwanderungsvorgänge von Bedeutung scheint. (Vergl. Taf. III Fig. 11.) Die Pilzfäden besassen hier in dem Theil des Heerdes, welcher den Stichcanal einschloss, allenthalben eine Leukocytenhülle, die durch Einwanderung vom Bindehautsack entstanden zu sein schien. Die andere, vom Stichcanal entferntere Hälfte des Pilzheerdes zeigte dagegen die Pilzfäden vom Zellenmantel frei. Es war nur die letztere Hälfte des Pilzheerdes von einem Infiltrationsring umgeben und an der Grenze beider Hälften zog der Infiltrationsring mitten durch den Pilzheerd hindurch und trennte die zellenfreie nekrotische von der zellig infiltrirten Hälfte ab. Der Infiltrationsring umgab also den von zelliger Infiltration freien Theil des Pilzheerdes im ganzen Umfang und auf seine Bildung hatte der mit Leukocytenhüllen versehene Theil des Pilzheerdes nicht den geringsten Einfluss, er verhielt sich völlig indifferent dazu. Es machte unverkennbar den Eindruck, dass die Wirkung der Pilze auf die Umgebung durch die Leukocytenhülle völlig neutralisirt war. Auch in einem späteren Versuch (1889 Vers. 8) schien, nach dem ganz übereinstimmenden makroskopischen Verhalten zu schliessen, der Hergang derselbe gewesen zu sein.

Was die Befunde in der vorderen Kammer anlangt, so bemerke ich an dieser Stelle nur, dass auch sie durchaus für die Emigration und gegen die Entstehung von Eiterkörperchen aus an Ort und Stelle vorhandenen Gewebszellen sprechen, wie dies insbesondere aus dem oben geschilderten passiven Verhalten des Endothels bei dem Hypopyon und dem Fehlen jeglicher Proli-

ferationserscheinungen an den Zellen des Epithels der vorderen Linsenkapsel, wenn diese von Pilzheerden bewachsen ist, hervorgeht.

Zur Erklärung der Fernwirkung der in der Hornhaut zur Entwickelung gekommenen Pilze schien mir von vornherein keine andere Annahme zu passen, als die, dass die Pilze durch ihr Wachsthum gewisse dem Organismus schädliche Stoffe erzeugten, welche löslich und diffusionsfähig, sich bis zu den umgebenden gefässhaltigen Theilen verbreiteten, in welchen sie durch Einwirkung auf die Gefässwandungen und deren Inhalt entzündliche Hyperämie, Exsudation und Auswanderung weisser Blutkörperchen erregten. Ich habe diese Annahme schon vor 11 Jahren gemacht und bei einer davon ausgehenden Versuchsreihe mit Pilzextracten positive Resultate erhalten; später gelang es mir, dieselbe durch neue, mit besserem, und zuletzt mit völlig reinem Material angestellte Versuche sicher zu bestätigen. Ich werde darüber (im III. Theil dieser Untersuchungen, Abschnitt X—XIII), ausführlich berichten. Ich habe die Befriedigung erlebt, dass diese, damals noch völlig neue Annahme, später auch von andern Forschern selbständig aufgestellt und durch positive Beobachtungen belegt worden ist. Dass ich nicht früher als vor zwei Jahren damit hervorgetreten bin, hat seinen Grund darin, dass ich meine durch die Aspergillus-Versuche gewonnenen Anschauungen erst nach allen in Betracht kommenden Richtungen hin durch weitere Beobachtungen sicher stellen wollte, worüber eine längere Reihe von Jahren hingegangen ist.

Für die eitrige Hornhautentzündung kann zur Zeit kaum noch eine andere Erklärung mit ernsten Gründen vertheidigt werden. Da die Hornhaut keine Blutgefässe besitzt, es also auch nicht möglich ist, dass Gefässe die Fortleitung des Entzündungsreizes bewirken, könnte nur noch an die Vermittelung durch Nerven gedacht werden. Gegen diese Annahme lassen sich aber mit voller Berechtigung die Einwände geltend machen, welche schon von Cohnheim ganz allgemein gegen die den Nerven bei der eitrigen Entzündung zugeschriebene Rolle erhoben worden sind. Wenn nach Durchschneidung des N. trigeminus, der allein Nerven zur Hornhaut sendet, sämmtliche centripetal gerichteten Erregungen wegfallen, und wenn trotzdem schwere eitrige Keratitis nicht ausgeschlossen ist, im Gegentheil sogar leichter und mit einer gewissen Constanz eintritt, wie die sog. neuroparalytische Keratitis beweist, so kann die Uebertragung eines Erregungszustandes sensibler Nerven auf vasomotorische oder trophische Nerven zum Zustandekommen der eitrigen Entzündung nicht nothwendig sein. Hier kann auch der Einwand nicht zugelassen werden, dass der Vorgang sich in einem Falle so, im anderen anders abspielen könne; bei Fragen von so fundamentaler Bedeutung sind wir genöthigt, wenn die Antwort in einem bestimmten Falle mit voller Sicherheit in negativem Sinne ausfällt, die

Entscheidung auch für die übrigen Fälle gleicher Art gelten zu lassen und als allgemein richtig zu betrachten. Die früher vielfach angenommene Erklärung der neuroparalytischen Keratitis, durch Functionsstörung trophischer Nerven, geht allerdings von der gerade entgegengesetzten Vorstellung aus, die aber von der Fernwirkung des Entzündungsreizes erst recht keine befriedigende Erklärung zu geben vermag. Nach dieser Vorstellung soll die neuroparalytische Keratitis dadurch entstehen, dass nach Durchschneidung oder Lähmung des Trigeminus durch Wegfall der Thätigkeit der trophischen Nerven das Gewebe der Hornhaut eine Ernährungsstörung erfahre und dadurch in Entzündung gerathe. Wie aber zuerst Snellen und nach ihm zahlreiche andere Forscher gezeigt haben, bleibt nicht nur die Entzündung, sondern auch jede Ernährungsstörung vollkommen aus, solange das Auge vor gröberen Verletzungen bewahrt bleibt, welche es wegen der aufgehobenen Sensibilität sehr leicht treffen, und solange es auch vor der Austrocknung geschützt wird, der es aus demselben Grunde bei dem Wegfall des reflectorischen Lidschlusses und der Thränensecretion ausgesetzt ist, und wodurch die zarte, gefässlose Hornhaut intensiv geschädigt wird. Die mangelnde Thätigkeit der trophischen Nerven bewirkt also nicht an und für sich Entzündung, was man früher ohne den Versuch einer Erklärung angenommen hat, sondern sie könnte höchstens eine grössere Empfänglichkeit des in seiner Ernährung geschädigten Organs gegen Entzündungsreize zur Folge haben. Aber ebenso wenig wie sich die angenommene Ernährungsstörung durch irgend ein objectives Zeichen verräth, so wenig haben directe Versuche eine grössere Disposition zur Entzündung durch mechanische Eingriffe nachzuweisen vermocht, wie ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann. Mit dem Nachweis, dass die Erklärung der neuroparalytischen Keratitis auf andere Weise zu geben ist, verliert die neuroparalytische Entzündungstheorie ihre wesentlichste Stütze. Dass sie von der Fernwirkung des Entzündungsreizes keine Rechenschaft geben kann, liegt auf der Hand, denn wie sollte der Entzündungsreiz durch Nerven, die gar nicht functioniren, auf die Umgebung übertragen werden können?

Es sei hier noch die Bemerkung gestattet, dass mit dem in neuerer Zeit durch Deutschmann und mich erbrachten Nachweis, dass auch die sogenannte sympathische Entzündung des Auges mit functioneller Nervenleitung nichts zu thun hat, eine weitere Stütze der neuropathologischen Entzündungstheorien gefallen ist, und dass auch wohl noch in anderen Fällen, die als Beweise dieser Theorien gegolten haben, z. B. bei dem Herpes zoster, die rasche Verbreitung entzündungerregender Mikrobien längs den Lymphscheiden der Nerven die Erklärung für die scheinbare Mitwirkung der letzteren liefern wird. Doch wird durch die vorhergehenden Ausführungen die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, die ich auch ausdrücklich zugeben will, dass durch directe Einwirkung von

Entzündungsreizen auf vasomotorische Nerven gewisse leichtere Entzündungsformen hervorgerufen werden können.

Ist die Uebertragung durch Nerventhätigkeit auszuschliessen, so bleibt in der That nur noch die zuerst aufgestellte Annahme übrig, dass von den Pilzen erzeugte toxische Substanzen sich durch Diffusion in die Umgebung verbreiten und die Vorgänge der Exsudation und Emigration anregen. Nur sie vermag von dem ganzen Auftreten und der Localisation der Vorgänge eine befriedigende Erklärung zu geben. Es ist unverkennbar, wie die Intensität der reactiven Processe der Umgebung, abgesehen natürlich von gewissen, durch die anatomischen Verhältnisse bedingten Modificationen, sich nach der Entfernung von dem Pilzheerde richtet und wie die ersten Veränderungen gerade da auftreten, wohin eine gelöste Substanz durch Diffusion in der Hornhaut und im Kammerwasser am Raschesten gelangen kann. Ich hebe hier besonders hervor die sehr früh auftretende Nekrose des Endothels der hinteren Hornhautwand, deren Ausdehnung und Form der des Pilzheerdes entspricht; das Auftreten von Fibringerinnung auf der Endothellücke mit nachfolgender Einwanderung von Eiterzellen, sowie die frühzeitige Entstehung fibrinöser Exsudation am Pupillarrand gegenüber dem Pilzheerd, eine Beobachtung, die auch bei eitriger Keratitis des Menschen zu machen ist, wo nicht selten die einzige hintere Synechie dem noch ganz umschriebenen eitrigen Hornhautgeschwür gerade gegenüber sitzt. Auch die unverhältnissmässig starke eitrige Infiltration der Maschen des Ligamentum pectinatum und der sie umgebenden Gewebe ist hier zu erwähnen; sie erklärt sich in Uebereinstimmung mit weiter unten mitzutheilenden Beobachtungen sehr einfach dadurch, dass der Kammerwinkel, als Resorptionsstelle der Augenflüssigkeit, von einer stets erneuten Menge wirksamer Lösung durchspült wird. Dass bei einer Uebertragung des Entzündungsreizes durch Gefässe oder Nerven ganz andere Localisationsverhältnisse zu erwarten wären, brauche ich kaum hervorzuheben. Doch will ich keineswegs eine Weiterverbreitung der Eiterkörperchen längs der Nervenbahnen der Hornhaut in Abrede stellen. Dieselbe wurde in der That, auch von mir, wie von Anderen öfters beobachtet, wie ja die Eiterkörperchen, wo sie keinen überwiegenden Einflüssen gehorchen, im Allgemeinen die Wege nehmen werden, wo der Widerstand von Seiten der Gewebe am Geringsten ist. Indessen war diese Art der Verbreitung doch nur von nebensächlicher Bedeutung, und hat ja nichts zu thun mit der Frage, durch welche Ursache die umgebenden Gefässe von Seiten der in der Hornhaut befindlichen Pilze den Anstoss zu den entzündlichen Vorgängen erhalten.

Im Allgemeinen wird nach der hier vertretenen Anschauung die Weiterverbreitung der Entzündung in die Umgebung auf eine Verbreitung der Entzündungsursache zu beziehen sein. Ist die letztere mykotischer Natur, so sind

zweierlei Fälle denkbar; entweder findet eine Verbreitung der Pilze selbst in die Umgebung statt, oder wo die Pilzentwickelung, wie bei der Aspergillus-Entzündung, bald eine Grenze findet, geschieht die Verbreitung durch die in die Umgebung übergehenden Stoffwechselproducte. Letztere findet natürlich an der mit der Entfernung zunehmenden Verdünnung bald eine Grenze, während erstere sich stetig ausbreiten kann, soweit es die Wachsthumsbedingungen und die entzündliche Reaction der befallenen Theile gestatten.

Die toxische Wirkung der von den Pilzen erzeugten Stoffwechselproducte ist nun eine doppelte, eine nekrotisirende und eine Entzündung erregende. Bei hinreichend starker Concentration bewirkt sie in den direct betroffenen Theilen eine Nekrose der Gewebselemente, die sich in der Hornhaut durch Verlust des Epithels und Endothels und durch Schwinden der Hornhautkörperchen kundgiebt und später zu eitriger Schmelzung und Abstossung des ganzen Gewebstheiles führt. Meine hierüber gemachten Beobachtungen schliessen sich an dasjenige an, was heute von der Nekrose erzeugenden Wirkung der Pilze überhaupt bekannt ist. Nur sei mir die Bemerkung gestattet, dass ich vorsichtshalber den Ausdruck Coagulationsnekrose vermeiden werde, weil ich es nicht für sichergestellt halte, dass die Nekrose der Zellen stets die Folge der Coagulation der in ihnen enthaltenen Eiweisskörper ist, wie der Name andeutet, und, weil es mir vielmehr sehr möglich erscheint, dass die Coagulation, wo sie zu beobachten ist, erst in Folge des Absterbens der Zellen eintritt.

Dagegen bedarf die entzündungerregende Wirkung der von den Pilzen gelieferten Producte noch einer eingehenderen Betrachtung. Wir werden uns den Vorgang so zu denken haben, dass die phlogogennetische[1]) Substanz durch Diffusion zu den benachbarten Gefässen gelangt und allenthalben in der Umgebung, am Hornhautrande, in der Bindehaut, in der Iris und im vorderen Theil des Ciliarkörpers die Vorgänge der Entzündung erregt. Es muss hier zunächst zu einer Schädigung der Gefässwand kommen, ein Moment, welches Cohnheim bekanntlich als das einzig wesentliche für die Entwickelung sämmtlicher Vorgänge bei der Entzündung ansah, und die jedenfalls die Ursache der der Entzündung eigenthümlichen Form der Gefässerweiterung ist. Man wird diese einem geringeren Grad derselben Einwirkung zuzuschreiben haben, die in dem direct befallenen Organ Nekrose der Gewebselemente hervorruft; bei den

1) Es ist in neuerer Zeit gebräuchlich geworden, die Ausdrücke pathogen, phlogogen etc. in dem Sinne von krankheit- oder entzündung erregend zu gebrauchen, obwohl ihnen eigentlich die entgegengesetzte Bedeutung „durch Krankheit oder durch Entzündung erzeugt" zukommt, in welchem Sinne sie ebenfalls mitunter angewendet werden. Es dürfte zweckmässig sein, für diese verschiedenen Begriffe verschiedene Bezeichnungen einzuführen; nach dem Rath eines competenten Philologen möchte ich daher vorschlagen, für die active Bedeutung das Adjectivum gennetisch (*γεννητικός* von *γεννάω* ich erzeuge) einzuführen und für die passive Bedeutung die Zusammensetzung mit *γενής* beizubehalten. Eine phlogogennetische Substanz wäre somit eine Entzündung erzeugende, eine phlogogene Substanz eine durch Entzündung erzeugte.

kleinen Venen und Arterien erzeugt sie eine Lähmung ihrer contractilen Elemente, so dass die entzündliche Hyperämie wohl als locale toxische Gefässparalyse aufzufassen ist, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob man sich die Erweiterung der Capillaren in ähnlicher Weise oder nur als Folge der Erweiterung der anderen Gefässe zu erklären hat. Eine weitere Folge dieser Schädigung der Gefässwände ist die vermehrte Durchlässigkeit für den Gefässinhalt. Hier ist nun wieder der Durchtritt gelöster und geformter Bestandtheile des Blutes zu unterscheiden. Es ist bekannt, dass je nach der Ursache und dem Stadium der Entzündung hierin sehr grosse Verschiedenheiten vorkommen. Die Aspergillus-Entzündung des Kaninchens theilt mit der eitrigen Kerato-Iritis des Menschen und anderen eitrigen Entzündungen die Eigenthümlichkeit, dass zunächst eine reichliche sero-fibrinöse Exsudation auftritt, die Anfangs nur mit mässiger, aber allmälig immer reichlicherer Auswanderung von Leukocyten verbunden ist, mit deren Zunahme die Menge des Fibrins im Exsudate entsprechend abnimmt. Es ist klar, dass der Austritt einer grösseren Menge von Eiweiss und von Fibrin aus den Gefässen nur von einer Veränderung der Gefässwand herrühren kann, und dass diese im ersten Stadium besonders stark sein wird, wo die Einwirkung der toxischen Stoffe auf die Gefässe noch frei von statten geht und nicht durch die inzwischen stattgehabte Auswanderung gestört wird. Es liegt auch auf der Hand, dass die von J. Arnold bei der Entzündung nachgewiesene Erweiterung der Stomata zwischen den Endothelzellen, durch welche der Durchtritt der Leukocyten erfolgt, auch die Filtration fibrinhaltiger Flüssigkeit vermitteln wird.

Kommt die entzündungerregende Schädlichkeit, wie nach Einführung von Aspergillussporen in die vordere Kammer, mit gefässhaltigen Theilen in directe Berührung, so ist die Schädigung der Gefässwände eine sehr intensive, wie aus der reichlichen Fibrinausscheidung zu erschliessen ist, welche geradezu einen Maassstab für den Grad abzugeben scheint, in welchem die Gefässe von der Schädlichkeit gelitten haben. Es kommt dann später zur Gerinnung des ausgeschiedenen Fibrins, zu welcher die Berührung mit den theils der Iris aufgelagerten, theils im Kammerwasser suspendirten Pilzsporen den Anstoss giebt, ähnlich wie auch der Iris aufgelagerte feinkörnige fremde Substanzen der verschiedensten Art, wie die unten mitzutheilenden Versuche darthun, die Fibringerinnung befördern. So entstehen bei der reichlichen Fibrinausscheidung aus den Irisgefässen die eigenthümlichen, derben, aus einem dichten Netzwerk grober Bälkchen bestehenden Fibrinauflagerungen auf der vorderen Fläche der Iris, die theils in continuirlicher Schicht, theils in Form von rundlichen Knötchen auftreten und deren mikroskopisches Verhalten, wie ich schon oben bemerkt habe, die grösste Aehnlichkeit mit gewissen Befunden bei der Diphtherie der Schleimhäute zeigt. Trotz dieser Aehnlichkeit mit der Wirkung der so stark Nekrose

erzeugenden Diphtheriepilze, zeichnet sich der Process zuweilen, wie nach Injection der Sporen des Aspergillus niger, durch auffallende Gutartigkeit des Verlaufs und rasche Rückbildungsfähigkeit aus. Dies hat darin seinen Grund, dass es nicht zur Entwickelung der Pilzsporen kommt, dass somit nur das in diesen enthaltene Gift zur Wirkung gelangt, und wenn es durch Resorption aus dem Auge verschwunden ist, nicht wieder erzeugt wird, worauf gerade die Gefahr der ächten Diphtherie beruht.

Weit weniger harmlos ist die Injection von Aspergillus fumigatus, dessen Sporen zwar auf der Iris durch die rasche und reichliche Exsudation in ihrer Entwickelung gehemmt werden, aber auf der Hinterfläche der Hornhaut und auf der Linsenkapsel zu Mycelien auswachsen, in Folge dessen es zur Entstehung eitriger Exsudation kommen muss.

Auch die des Endothels beraubte Innenfläche der durch einen Pilzheerd nekrotisirten Hornhaut wirkt auf das im Kammerwasser gelöste Fibrin gerinnungerregend. Es kommt hierdurch zur Entstehung eines Fibringerinnsels im Bereich der Endothellücke, während das Kammerwasser noch gelöstes Fibrin enthält, das erst nach der Entleerung spontan gerinnt. Das der Hornhaut anhaftende Fibringerinnsel wird dann bald von Eiterkörperchen infiltrirt.

Bei der Hornhaut bringt es die Gefässlosigkeit mit sich, dass sie selbst nicht als Quelle der Fibrinbildung dienen kann und dass alles in ihr auftretende Fibrin von den Randgefässen der Bindehaut geliefert werden muss. Hierdurch ist natürlich das Vorkommen von Fibrinausscheidungen an ihrer Oberfläche ausgeschlossen, und da ihr dichtes Gewebe nur ziemlich geringe Flüssigkeitsmengen aufzunehmen vermag, so kann es bei ihr auch nur zu mässigen Graden interstitieller Fibrininfiltration kommen. Die Flüssigkeit dringt, ehe es zur Gerinnung kommt, mitunter ziemlich weit in die Hornhaut vor und bildet dann die eigenthümlichen Gerinnungsformen, welche oben genauer beschrieben worden sind. Gleiche Fibrinausscheidungen habe ich in der Hornhaut auch vielfach bei Entzündungen aus anderer Ursache gesehen, insbesondere nach Impfung von Staphylococcus oder Leptothrix buccalis in die Hornhaut, nach Injection von gekochtem Staphylococcus in die vordere Kammer, sowie nach Einführung verschiedener chemischer Substanzen in die letztere, wie Kupfer, Crotonöl, Cantharidin, Indigo etc. Es ist hiernach anzunehmen, dass diese Fibrinausscheidungen in allen Fällen auftreten, wo es zu reichlicherer Exsudation serofibrinöser Flüssigkeit aus den Gefässen des Hornhautrandes kommt.[1])

Die Ausscheidung des Fibrins erfolgt in der Hornhaut entweder in der gewöhnlichen Form feiner Fäden oder Netze oder in der von kurzen stäbchen- oder eiförmigen Gebilden. Bei der ersteren Form tritt die Eigenthümlichkeit

1) Ueber diese Fibrinausscheidungen in der Hornhaut habe ich bereits Mittheilung gemacht in zwei kleinen Aufsätzen in v. Graefe's Archiv XXXV. 1. S. 271—277 und XXXV. 2. S. 250—256 (1889).

auf, dass die abgestorbenen Hornhautkörperchen als Centren der Fibrinausscheidung wirken und demzufolge von einem dichten Gewirre von Fibrinfäden umgeben und durchsetzt werden, wie ich dies im IV. Abschnitt beschrieben habe. Die durch die entzündungerregende Schädlichkeit nekrotisirten Hornhautkörper scheinen wie jede fremde todte Substanz gerinnungbefördernd zu wirken, doch finden sich netzförmige Fibrinausscheidungen besonders am Hornhautrand auch in den Zwischenräumen der Zellen. Bei reichlichem Fibringehalt treten entfernter vom Rande die ebenfalls früher beschriebenen kurzen stäbchenförmigen oder ovalen Fibrinkörperchen auf, die in grosser Menge parallel den Fibrillen in die Grundsubstanz eingelagert sind und vielfache Uebergänge zu Fäden und Netzen darbieten. Auch in der Iris finden sich ähnliche Körperchen, nicht selten rosenkranzförmig an einander gereiht und ohne Beziehung zu den Gewebsfibrillen. Die Fibrinnatur dieser Körperchen ergiebt sich durch ihre morphotischen Uebergänge in zweifellose Fibrinfäden und durch ihre mit letzteren gemeinsamen Reactionen, insbesondere durch die Färbung mit Eosin, Pikrinsäure und Jod mit Schwefelsäure.

Ich möchte annehmen, dass die Ausscheidung der Fibrinkörperchen, die entfernt vom Hornhautrande auftritt und von keiner Contactwirkung abhängt, sehr langsam und aus stark verdünnter Lösung erfolgt. Hierdurch kann eine grössere Regelmässigkeit der Form bedingt werden als bei dem fädigen Fibrin, welche mehr an die Krystallisation erinnert, mit welcher die Fibrinausscheidung ja überhaupt eine gewisse Verwandtschaft hat.

Die hier besprochenen Fibrinkörperchen sind, wie ich gezeigt habe[1]), gleicher Art wie diejenigen, welche zuerst Baumgarten[2]) in einer menschlichen Hornhaut (nach vorausgegangener Verletzung und Bluterguss in die vordere Kammer) beobachtet hat und die ihm trotz der mangelnden Tinctionsfähigkeit durch Kernfärbungsmittel und basische Anilinfarben den Eindruck von niederen Organismen machten, und wovon kürzlich Vossius[3]) zwei neue Fälle, gleichfalls traumatischen Ursprungs, veröffentlicht hat. Form und Reactionen der Körperchen stimmen mit den obigen Angaben ganz überein, auch die grosse Resistenz gegen starke Säuren und Alkalien und die Braunfärbung mit Jod und Schwefelsäure wurden in diesen Fällen nachgewiesen. Dagegen wurden hier netzförmige Fibrinausscheidungen ganz vermisst, wie auch das Fibrin anderer Herkunft war und höchst wahrscheinlich nicht durch entzündliche Exsudation, sondern durch Extravasation in die vordere Kammer geliefert wurde.

Auch bei der Auswanderung der Leukocyten spielt die Veränderung der Gefässwand eine wichtige Rolle, was schon daraus hervorgeht, dass die Leukocyten, wie J. Arnold gezeigt hat, stets die erweiterten Stomata zwischen den Gefässendothelien zum Durchtritt benutzen. Doch kann ich Cohnheim nicht beistimmen, wenn er in der Veränderung der Gefässwand

1) Loc. cit.
2) Baumgarten. v. Graefe's Arch. XXIX. 3. S. 117—134 (1883).
3) Vossius. Ibid. XXXV. 2. S. 207—249 (1889).

den alleinigen und zureichenden Grund für die Leukocytenemigration zu finden glaubte. Nach neueren Beobachtungen kann es wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, dass der Durchtritt der Leukocyten durch die Gefässwand kein rein passiver Vorgang ist, sondern durch active Form- und Ortsveränderungen der Zellen zu Stande kommt, und da liegt es sehr nahe zu vermuthen, dass die entzündungerregende Schädlichkeit nicht nur auf die Gefässwand, sondern auch auf den Gefässinhalt einwirkt und die in Rede stehenden Lebensäusserungen der Leukocyten anregt. Ich werde im XXXV. Abschnitt thatsächliche Belege für diese Annahme beizubringen im Stande sein.

Wenden wir uns nun zu der Art und Weise des Auftretens der eitrigen Exsudation, so treffen wir auf sehr merkwürdige Verhältnisse, wenn wir versuchen, die Vertheilung der Eiterkörperchen in den Geweben mit der Auswanderung in Beziehung zu bringen.

Schon die oberflächlichste Betrachtung zeigt, dass die in die Hornhaut eingedrungenen Eiterkörperchen darin nicht regellos wandern, und dass ihre Vertheilung in derselben nicht ausschliesslich von der Entfernung von den Gefässen und den Widerständen des Gewebes, sondern noch von ganz anderen und überwiegenden Einflüssen beherrscht wird. Es ist unverkennbar, dass ganz allgemein und nicht allein in der Hornhaut, in der Nachbarschaft der Pilze eine besonders reiche und dichte Ansammlung von Eiterkörperchen stattfindet. Dabei zeigt sich aber noch das eigenthümliche Verhalten, dass die unmittelbare Umgebung der Pilze oft von Eiterkörperchen völlig frei bleibt, und dass diese in einem gewissen, bald kleineren, bald grösseren Abstand von denselben dicht zusammengedrängt liegen bleiben.

Wenn die Anregung zur Auswanderung nur auf die Gefässe wirkte und die Eiterkörperchen nur dem ihnen inne wohnenden Locomotionsbestreben folgten, das sich beim Aufhören des Blutstroms bethätigen kann, so müsste eine durchaus andere Vertheilung derselben stattfinden. Da der Randtheil der Hornhaut, in welchem der Einwanderungsring entsteht, von Pilzen frei, keine nennenswerthen Ungleichheiten des Widerstandes darbietet, würde bei obiger Voraussetzung die Hornhaut in vom Rande nach der Mitte allmälig abnehmender Dichtigkeit von Eiterkörperchen durchsetzt werden.

Zur Erklärung der davon völlig abweichenden Vertheilung der Eiterkörperchen bietet sich zunächst die Annahme dar, dass die von den Pilzen gelieferte entzündungerregende Substanz ihre lähmende und nekrotisirende Wirkung, ebenso wie auf die Gewebselemente in dem Pilzheerd und auf die benachbarten Gefässe, auch auf die in ihr Bereich kommenden Eiterkörperchen ausübt. Die in gewissem Abstand von dem Pilzheerd vorbeiziehenden Eiterkörperchen würden ungehindert weiter wandern können, diejenigen aber, welche demselben zu nahe kommen, müssten, gelähmt oder getödtet, ihre Wanderung einstellen

und an Ort und Stelle liegen bleiben. Da die Auswanderung stetig anhält, würde mit der Zeit in der Nähe des Pilzheerdes eine grössere Menge von Zellen sich ansammeln müssen. Für einen Theil der bei der Einwanderung auftretenden Erscheinungen reicht diese Hypothese wohl zur Erklärung aus. Es ist auch nicht zu bezweifeln, dass die phlogogennetische Substanz der Pilze wirklich eine lähmende und nekrotisirende Wirkung auf die Eiterzellen ausübt. Die Eiterkörperchen sind an den Stellen, wo sie am stärksten zusammengedrängt sind, nachweislich vielfach abgestorben, sie lassen keine Bewegungen mehr erkennen und geben keine elective Kernfärbung. Die Annahme einer Lähmung allein scheint mir aber aus mehrfachen Gründen zur Erklärung der Erscheinungen doch nicht ausreichend zu sein und ich bin immer wieder auf die Vorstellung zurückgekommen, dass die Eiterkörperchen einer auf sie ausgeübten Zugwirkung gehorchen, dass also dieselbe Substanz, welche sie in stärkerer Concentration lähmt, in geringerer Concentration eine erregende Wirkung auf sie ausüben müsse.

Beruht die Fernwirkung auf die Gefässe, wie oben dargethan wurde, darauf, dass die phlogogennetische Substanz sich bis zu den Gefässen hin verbreitet, so werden die aus den letzteren auswandernden Eiterkörperchen auch sofort unter ihrem Einflusse stehen. Es könnte also gar kein ausgiebiges Wandern dieser Zellen in die Hornhaut hinein stattfinden, es wäre im Gegentheil zu erwarten, dass sie schon in der Nähe der Gefässe liegen blieben und nur in geringer Zahl in die Hornhaut hineingelangten, oder wenigstens in vom Rande nach der Mitte hin mehr gleichmässig zunehmender Menge darin vertheilt wären.

Statt dessen sind im Einwanderungsring die Eiterkörperchen in einer schmalen Zone auf das Dichteste zusammengedrängt, während der peripher davon gelegene Hornhautabschnitt nur von zerstreut liegenden Eiterzellen durchsetzt ist. In diesem schmalen Bezirk sind die Eiterkörperchen in dicht gedrängten Reihen zwischen die Fibrillen der Grundsubstanz eingezwängt; sie müssen bei ihrem Eindringen in das resistente Hornhautgewebe einen erheblichen Widerstand überwinden, was auch aus der bedeutenden Deformation hervorgeht, welche sie dabei erfahren; einem ähnlichen Widerstand müssen sie auch bei dem Eindringen in die derben, membranösen und knötchenförmigen Fibringerinnungen an der Vorderfläche der Iris begegnen. Hier reicht man mit der Annahme nicht aus, dass nur die zufällig vorbei oder hindurch wandernden Leukocyten an Ort und Stelle festgehalten werden, sondern es stellen hier die Orte, wo Pilze eingelagert sind, ganz offenbar Attractionscentren für die Leukocyten dar.

Für die gleiche Annahme spricht auch die grosse Menge der an Ort und Stelle zusammengelagerten Eiterkörperchen und die Kürze der Zeit, in

welcher eine für das blosse Auge sichtbare Anhäufung derselben zu Stande kommt. Bei der geringen Menge der in der Umgebung auftretenden Eiterzellen scheint es nicht annehmbar, dass alle in dieser Masse beisammen liegenden Elemente ohne Direction die Hornhaut durchwandert hätten und nur an Ort und Stelle festgehalten worden seien. Einen sicheren Beweis für die Attractionstheorie habe ich jedoch aus den Beobachtungen bei der Aspergillus-Entzündung nicht entnehmen können, bin aber in der Lage, denselben durch andere Beobachtungen zu erbringen, worauf ich im XXXIV. Abschnitt ausführlich eingehen werde.

Mit Hilfe der Attractionstheorie lassen sich die Erscheinungen, wie ich glaube, in ungezwungener Weise erklären. Ist es in der Hornhaut zur Entstehung eines Pilzheerdes gekommen, so diffundirt die von den Pilzen erzeugte entzündungerregende Substanz nach den benachbarten gefässhaltigen Theilen und regt hier Auswanderung von weissen Blutkörperchen an. Die Leukocyten werden durch eine mässige Concentration der entzündungerregenden Substanz zur Fortbewegung in der Richtung der stärkeren Concentration derselben angeregt und wandern von allen Seiten her in Menge nach dem Orte der Pilze hin. Hier angekommen oder auch schon in einiger Entfernung davon erliegen sie einer lähmenden Wirkung der stärkeren Concentration der schädlichen Substanz und häufen sich zu dicht gedrängten Mengen an.

Die Attractionstheorie erklärt auch gewisse Erscheinungen bei der Eiteransammlung in der vorderen Kammer, welche manche Beobachter veranlasst haben, trotz aller dagegen sprechenden Gründe, eine Durchwanderung von Eiterzellen aus der Hornhaut in die vordere Kammer als Ursache des Hypopyons anzunehmen. Wie ich im XXXVI. Abschnitt weiter ausführen werde, hat die Attraction des Pilzheerdes auf die Eiterzellen zur Folge, dass auch das Fibringerinnsel, welches den Endotheldefect der hinteren Fläche deckt, von Leukocyten infiltrirt wird und dass es ganz den Eindruck macht, als ob die Zellen aus der Hornhaut herkämen, weil diese an der entsprechenden Stelle einen Eiterheerd darbietet. Da aber die Hornhaut selbst gar keine Eiterzellen producirt und die in ihre Substanz eingewanderten Zellen bei der Undurchdringlichkeit der Descemet'schen Membran nicht in die vordere Kammer übergehen können, bleibt nur die eben gegebene Erklärung übrig. Auf dieselbe Attraction ist es zu beziehen, dass der dicke eitrig-fibrinöse Belag, welcher die Iris deckt, in der Regel nach der Iris zu ziemlich zellenarm ist, während die nach der Hornhaut gekehrte Schicht von Eiterkörperchen dicht infiltrirt ist, obwohl doch die letzteren hier zweifellos aus der Iris stammen.

Auch bei der Neubildung von Blutgefässen in der Hornhaut macht sich eine ähnliche Wirkung der entzündungerregenden Substanzen geltend, indem das Wachsthum der Gefässe stets nach dem Orte des Ent-

zündungsreizes hin gerichtet ist. Die Erscheinungen führen zu der Annahme, dass die in Rede stehenden Substanzen eine Proliferation der Gefässe erregen, deren Richtung durch den Ort des Concentrationsmaximums der reizenden Substanz bestimmt wird. Die Gefässneubildung tritt bei der Aspergillus-Entzündung schon ziemlich bald auf, zu einer Zeit, wo im Bereich des Pilzheerdes nur ein Epitheldefect, aber noch kein Verlust von eigentlicher Hornhautsubstanz entstanden ist, so dass also der Substanzverlust direct oder indirect bei ihrer Entstehung nicht wohl betheiligt sein kann. Ich werde auf diese Frage, im Zusammenhang mit anderen hierher gehörigen Beobachtungen im XXXVII. Abschnitt noch zu sprechen kommen, wobei ich auch die durch die entzündungerregenden Substanzen erzeugten Gewebswucherungen berücksichtigen werde. Ich will hier nur darauf hinweisen, dass nach Injection der Sporen von Aspergillus niger in die vordere Kammer, in der Umgebung des sporenhaltigen fibrinösen Exsudates, eine Neubildung endothelartiger Zellen beobachtet wurde, die mit grösster Wahrscheinlichkeit von einer Proliferation bindegewebiger Zellen herzuleiten war.

Es bleibt nun noch eine wichtige Seite der Vorgänge bei der Aspergillus-Entzündung zu besprechen: nämlich wie weit die Entwickelung der Pilze durch die Lebens-Eigenschaften der befallenen Theile beeinflusst wird und wie die von ihnen bewirkten Veränderungen und Vorgänge in den letzteren auf ihr Leben und Wachsthum zurückwirken.

In ersterer Hinsicht ist ein auffallender Unterschied zwischen der Entwickelung der Pilze in gefässlosen und gefässhaltigen Theilen zu constatiren. In der Hornhaut erfolgt ihr Wachsthum, ehe die Reactionsvorgänge störend eingreifen, mit einer Schnelligkeit und Ausdehnung, dass erstere hierin von keinem künstlichen Nährboden übertroffen wird. Eine ganz besonders reiche Entwickelung des Myceliums kommt an der Oberfläche der Glashäute, der Descemet'schen Membran und Linsenkapsel zu Stande, und selbst in die resistente Substanz dieser Membranen vermögen die Pilze einzudringen. Von einer hemmenden Wirkung des Gewebes ist weder an der Hornhaut noch der Linse etwas zu bemerken, dieselben verhalten sich rein passiv. Auch der Glaskörper ist ein günstiger Entwickelungsboden, in welchem es zu reichlicher Mycelbildung kommt. Dem gegenüber fand ich, dass auf der Iris die Sporen gar nicht zur Entwickelung kamen, auch nicht, wenn sie von der vorderen Kammer aus sich auf Hornhaut und Linse üppig entwickelten.

Dies steht in gutem Einklang mit den von andern Organen vorliegenden Beobachtungen. Kommen bei Injection in das Blut die Sporen von Aspergillus fumigatus auch in den verschiedensten Organen zur Entwickelung, so ist doch die Intensität ihres Wachsthums daselbst entschieden geringer, als sie in den

gefässlosen Theilen des Auges beobachtet wird. Besonders disponirt zu reichlicher Mycelbildung sind diejenigen Organe, wo sich die Pilze rasch aus der Nähe der Gefässe entfernen können. Von allen Beobachtern hervorgehoben ist die reichliche Mycelbildung in der Niere. Die Sporen durchwachsen hier, nach Lichtheim, rasch die Glomeruli, gelangen in die Kapseln und dringen in die Harncanälchen ein, in denen sie bis zu dem Nierenbecken hinunterwachsen, ja zuweilen selbst wieder in die Sammelröhren aufsteigen, offenbar begünstigt durch die saure Reaction des Inhalts. Auch die starke Betheiligung der Darmschleimhaut bei manchen Pilzen mag in ähnlicher Weise zu deuten sein.

Mit A. flavescens erhielt Ribbert an der vorderen Augenkammer dieselben Ergebnisse, wie ich sie oben geschildert habe; bei Anwendung geringer Sporenmengen fand in den meisten Organen nur eine unvollkommene Entwickelung der Sporen statt, am stärksten wiederum in der Niere.

Auch das reichliche Auswachsen des Aspergillus in den Lungen und Luftsäcken der Vögel, welches Schütz beobachtete, stimmt mit diesen Ergebnissen überein.

Es ist unverkennbar, dass das Wachsthum der Pilze in der von den gefässhaltigen Theilen ausgehenden Reaction ein Hinderniss findet, und dass sich hierdurch der Unterschied zwischen gefässhaltigen und gefässlosen Theilen erklärt. Der Verlauf der Aspergillus-Entzündung lässt, wie mir scheint, keine andere Deutung zu, als dass die Einwanderung der Eiterkörperchen und die eitrige Exsudation die Entwickelung der Pilze hindert und zum Stillstand bringt. Die Vorgänge der Leukocyten-Einwanderung vom Bindehautsack her, auch das vorzugsweise bei langsamerer Entwickelung der Pilze beobachtete Auftreten des Leukocytenmantels, könnten noch den Einwand zulassen, dass das Wachsthum der Pilze wegen zu geringer Lebensenergie, oder ungenügender Ernährung von Seiten des Hornhautgewebes, sich spontan erschöpft habe, und dass die Pilze hierauf abstürben, so dass die Wirkung der Entzündung nur etwa darin bestünde, die bereits abgestorbenen Parasiten zum Zerfall zu bringen und aufzulösen. Bei der gewöhnlichen typischen Form der Aspergillus-Keratitis kann aber dieser Einwand nicht erhoben werden. Die einige Tage hindurch in raschem Wachsthum begriffenen Pilze, die das Hornhautgewebe ohne jeden Widerstand von dessen Gewebselementen durchwuchern, machen Halt, so wie der Einwanderungsring auftritt, und noch lange bevor sie die Grenze der Hornhaut erreicht haben; sie wuchern sogar nach der Tiefe hin, wo von der vorderen Kammer aus noch keine Gegenwirkung stattfindet, üppig weiter und erzeugen ein dichtes Mycel an der hinteren Fläche; wenn nicht die Descemet'sche Membran ein gewisses mechanisches Hinderniss abgäbe, so würden sie gewiss sehr rasch in die vordere Kammer hineinwachsen und

erst an der von der Iris ausgehenden Reaction eine Hemmung erfahren. Die Resistenz der Descemet'schen Membran hält ihre Entwickelung so lange hin, bis die von der Iris ausgehende Exsudation Zeit hat in Wirkung zu treten. Damit findet dann das Wachsthum der Pilze auch von dieser Seite eine Grenze, wenn nicht schon vorher die Randeinwanderung sich hinter den Pilzheerd ausgebreitet und ihn auch von rückwärts her umfasst hat.

Niemals habe ich die Pilzfäden den Einwanderungsring durchbrechen sehen, nur dass sie zuweilen an der am Weitesten vorgeschobenen Stelle eben noch eine kleine Strecke in sein Gebiet hineinragten. War es aber den Pilzen gelungen, den Hornhautrand zu erreichen, ehe ein Einwanderungsring sich bilden konnte, so wuchsen sie in die vordere Kammer hinein, durchwucherten die Linsenkapsel und selbst den Glaskörper, wobei sie sich immer möglichst an die gefässlosen Theile hielten. Es findet dies darin seine Erklärung, dass am Rande der vorderen Kammer, wo sich die Descemet'sche Haut in Platten spaltet und endigt, ihr weiteres Vordringen durch dieses Hinderniss nicht mehr gestört ist.

Ist aber der Randeinwanderungsring als ein Hinderniss für die Weiter-Entwickelung der Pilze zu betrachten, so wird folgerichtig auch der die Pilzheerde durchsetzenden und die einzelnen Pilze umhüllenden Leukocyteninfiltration dieselbe Bedeutung zuzuschreiben sein. Mycelien sowohl als Sporen gehen in den Leukocytenansammlungen zu Grunde; sie verlieren ihre Tinctionsfähigkeit und verschwinden sehr bald vollständig, was ich besonders evident an den von Leukocyten umhüllten Mycelien in der Hornhaut beobachten konnte. Die Eingangs hervorgehobene Thatsache, dass gefässhaltige Theile weit schlechtere Wachsthumsbedingungen bieten als gefässlose, scheint somit darauf zu beruhen, dass die von den Gefässen gelieferte Exsudation das Wachsthum der Pilze beeinträchtigt.

Aehnliche Beobachtungen hat Grawitz[1]) schon vor längerer Zeit bei dem Eiterungsprocess gemacht, welcher durch das Wachsthum von Soorpilzen nach Injection von Reinkulturen derselben in den Glaskörper hervorgerufen wird.

Auch aus den eingehenden Untersuchungen Ribbert's[2]) über den Untergang der Schimmelpilze im thierischen Körper geht hervor, dass die Einhüllung in Leukocytenanhäufungen in gefässhaltigen Organen der gewöhnliche Vorgang ist, durch welchen diese Pilze hier zu Grunde gehen. Bei Injection von A. flavescens in das Blut werden dadurch in den meisten Organen sogleich die Sporen umhüllt und unschädlich gemacht; wenn es zu einer Entwickelung von Mycelfäden kommt, was besonders an der Iris geschieht, haben diese dasselbe Schicksal.

---

1) Grawitz. Beitr. zur system. Botanik der pflanzl. Parasiten mit exper. Unters. über die durch sie bedingten Krankheiten. Virch. Arch. LXX. S. 588 ff. (1877.)

2) H. Ribbert. Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Bonn 1887.

Ich bin durch die oben mitgetheilten Untersuchungen schon vor 11 Jahren zu der Vorstellung gekommen, dass die Vorgänge von Seiten der Gewebe, welche bei der Entzündung sich abspielen, als zweckmässige Vorgänge aufgefasst werden können, deren Wirkung in Wachsthumshemmung, Vernichtung und Beseitigung der parasitären Eindringlinge besteht. Als ich dieselbe im Herbst 1880 gesprächsweise meinem Freunde Cohnheim mittheilte, erfuhr ich von ihm, dass er für das Fieber zu einer ähnlichen Auffassung gelangt sei und derselben in der im Druck befindlichen zweiten Auflage seiner allg. Pathologie Ausdruck gegeben habe. Zu der gleichen Anschauung ist für die Entzündung bald nachher auch F. Marchand gekommen, wie aus einer Bemerkung in einem 1882 erschienenen Vortrag[1]) hervorgeht, auf welche ich erst vor Kurzem aufmerksam gemacht worden bin, und er hat dieselbe auch in seinen späteren Arbeiten vertreten.

Ich war aber schon damals der Ansicht, dass eine ganze Anzahl von einzelnen Vorgängen bei dem complicirten Process der Entzündung sich unter demselben Gesichtspunkt der Zweckmässigkeit auffassen lässt und dass dabei nicht einseitig nur die Wirkung der Leukocyten in Betracht gezogen werden darf.

Zunächst ist allerdings nicht daran zu zweifeln, dass auch die Eigenschaft der Leukocyten, kleine körperliche Elemente aufzunehmen und wegzuführen und in ihrem Inneren zur Auflösung zu bringen, die später durch Metschnikoff's Arbeiten[2]) unter dem Namen der Phagocytose so sehr die Aufmerksamkeit auf sich gezogen hat, in dieselbe Reihe von Erscheinungen gehört, obwohl ich dieser Eigenschaft für die Vernichtung der Schimmelpilze keine wesentliche Rolle zuschreiben kann. In die Hornhaut oder in die vordere Augenkammer eingeführte Sporen werden in gleicher Weise in das Innere von Zellen aufgenommen, wie fein vertheilte körnige Substanzen nach v. Recklinghausen's Entdeckung, welche von Cohnheim für die Entzündungslehre mit so gutem Erfolg verwerthet worden ist. Die Vorgänge bei der Resorption in die vordere Kammer eingeführter körniger Farbstoffe stimmen in vieler Beziehung mit denen nach Injection von im Auge nicht zur Entwickelung kommender Schimmelsporen überein. Auf dieselbe Art, wie eine beträchtliche Menge in die vordere Kammer gespritzten Zinnoberpulvers daraus verschwinden kann, worauf ich im XXXIII. Abschnitt noch ausführlicher zurückkomme, werden auch in die

1) F. Marchand. Der Wechsel der Anschauungen in der Pathologie. Akad. Antrittsrede, geh. am 12. Nov. 1881. Stuttgart 1882 (S. 28).

2) E. Metschnikoff. Unters. über die intracelluläre Verdauung bei wirbellosen Thieren. Arbeiten aus d. Zool. Inst. der Univ. Wien. Bd. V. S. 111 (1884). Ueber die pathol. Bedeutung der intracellulären Verdauung. Fortschr. der Med. 1884 S. 558. Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Virch. Arch. XCVI. S. 177—198 (1884). Ueber die Beziehung der Phagocyten zu Milzbrandbacillen. Virch. Arch. XCVII. S. 502—526 (1884). Ueber den Kampf der Zellen gegen Erysipelkokken. Virch. Arch. CVII. S. 209—249 (1887). Sur la lutte de l'organisme contre l'invasion des microbes. Sur l'atténuation des bactéridies charbonneuses. Ann. de l'Institut Pasteur T. I. (1887). Ueber den Phagocytenkampf beim Rückfalltyphus. Virch. Arch. CIX. S. 176—192 (1887).

Hornhaut und in die vordere Kammer injicirte Sporen von Leukocyten aufgenommen und weiter geführt. Die Zellen enthalten bald nur einzelne oder wenige Sporen, bald findet man sie von massenhaft aufgenommenen Sporen stark vergrössert. Der Transport liess sich in der Hornhaut deutlich nachweisen, da die sporenhaltigen Zellen auf grösseren Abstand von dem Stichcanal vertheilt und in einer Weise gruppirt waren, dass sie ihren Inhalt nicht an Ort und Stelle aufgenommen haben konnten. Weniger klar war der Sachverhalt an der Iris. Es fanden sich sporenhaltige Zellen auch im Gewebe der Iris selbst; ob dieselben aber aus der vorderen Kammer eingewandert waren, liess sich aus der Art ihrer Vertheilung im Irisgewebe nicht sicher beurtheilen; da auch freie Sporen vorzukommen schienen, so konnten die in Zellen eingeschlossenen möglicher Weise auch in der Iris aufgenommen worden sein.

Wie dem auch sein mag, jedenfalls werden auch im Inneren des Auges Pilzsporen in Zellen aufgenommen, und man kann, in Uebereinstimmung mit den Angaben Metschnikoff's für andere Pilzelemente, alle Stadien ihrer Auflösung und das schliessliche Verschwinden im Inneren der Zelle verfolgen. Solche Beobachtungen berechtigen aber, wie dies schon von verschiedenen Forschern geltend gemacht worden ist, keineswegs zu dem Schluss, dass die Entwickelung der Sporen dadurch verhindert wird, dass sie in Zellen aufgenommen und darin zum Absterben gebracht werden; von vornherein ist ja die Annahme ebensowohl berechtigt, dass ihre Entwickelung einfach deshalb ausbleibt, weil die dafür nöthigen Bedingungen fehlen oder weil die Sporen einem anderen störenden Einfluss unterliegen, und dass erst die schon abgestorbenen, mehr oder minder veränderten Sporen, wie anderes fremde körnige Material, in Zellen aufgenommen werden. So verhält es sich in der That bei dem Aspergillus niger, der aus bisher noch nicht genügend bekannten Ursachen im Auge nicht zur Entwickelung kommt. Dass dies nur auf dem Mangel der nöthigen Entwickelungsbedingungen beruht und nicht auf einer Gegenwirkung von Seiten des Organismus, habe ich im ersten Abschnitt dargethan; es wird am einfachsten dadurch bewiesen, dass der Pilz auch in der frischen todten Hornhaut nicht zu wachsen vermag. Dasselbe gilt für die Sporen des Penicillium glaucum, die schon durch die zu hohe Temperatur des Thierkörpers an der Entwickelung verhindert werden und gleichfalls der Aufnahme in Leukocyten anheimfallen. Bei Versuchen mit Aspergillus niger fand ich auch, dass die noch nicht in Zellen eingeschlossenen Sporen auf der Oberfläche der Iris zum Theil ganz ähnliche Veränderungen darboten, wie die intracellulären, dass sie also schon vor der Aufnahme in die Zellen gewisse schädigende Einflüsse erfahren hatten. Während nun die Sporen dieser im Auge nicht entwickelungsfähigen Pilze von Leukocyten aufgenommen wurden, konnte ich dasselbe bei denen des Aspergillus fumigatus unter den Bedingungen, wo ihre Entwickelung

zurückgehalten wird, nicht nachweisen. Die der Iris aufgelagerten Sporen wurden schon nach kurzer Zeit zwischen den Fibrinausscheidungen und Leukocyten unkenntlich, so dass sie bald völlig verschwanden, ohne dass aber eine Aufnahme in Leukocyten stattzufinden schien. Obwohl nun bei dem Umstande, dass die Sporen bald ihre dunkle Farbe und Tinctionsfähigkeit verlieren, die Aufnahme in Leukocyten nicht sicher vollständig auszuschliessen ist, so macht es doch entschieden den Eindruck, dass nicht sie, sondern der Einfluss der acut auftretenden eitrig-fibrinösen Exsudation auf die freiliegenden Sporen die Schädlichkeit ist, welche deren Absterben veranlasst.

Mycelfäden fanden sich niemals in Zellen eingeschlossen; an ihrer Stelle trat in manchen Fällen die allseitige Umhüllung durch Leukocyten, der sog. Leukocytenmantel auf, der aber auch ebensowohl in der Umgebung von Sporen sich bilden konnte.

Die Aufnahme der Pilzsporen in Zellen würde also, wo sie vorkommt, nur die gleiche Bedeutung haben, wie etwa die Aufnahme in den Körper eingeführter Zinnoberkörnchen oder zerfallener Gewebselemente des Körpers, wie bei Atrophie des Nervengewebes, wo sie zur Entstehung der grossen Fettkörnchenzellen Veranlassung giebt. Wenn sie somit nicht im Stande ist, den Körper gegen die Folgen zu schützen, welche das Eindringen der Pilzsporen sonst nach sich zieht, so hat sie doch den Nutzen, dass sie ihn von unnöthigen und in gewissem Grade störenden Einlagerungen befreit. Dieser Nutzen wird der Phagocytose unter allen Umständen zuzusprechen sein; ob ihr für gewisse parasitäre Eindringlinge eine weitergehende Bedeutung zukommt, darüber erlauben diese Beobachtungen keinen Schluss zu ziehen.

Ist nun für die Schimmelpilze eine Entwickelungshemmung in der entzündlichen Reaction des Organs gegeben, welche nicht auf Phagocytose beruht, so fragt es sich, welchem Einflusse diese Hemmung zuzuschreiben ist. Es ist schwer, hierauf schon jetzt eine bestimmte Antwort zu geben, obwohl schon von anderer Seite verschiedene Umstände namhaft gemacht worden sind, die hier in Betracht kommen können. Man hat besonders die Entziehung der Nährsubstanzen hervorgehoben, namentlich auch des Sauerstoffs, welcher durch die Leukocyten in Anspruch genommen werden soll. Bei den Schimmelpilzen muss auch an einen Einfluss gedacht werden, welcher bei den Spaltpilzen nicht oder weniger als Schädlichkeit wirken kann, nämlich die bei der Entzündung stattfindende reichlichere Durchtränkung des Gewebes mit stärker alkalischer Flüssigkeit. Können die Schimmelpilze auch auf schwach alkalischen Nährsubstanzen wachsen, so erweist sich eine stärkere Alkalescenz für sie doch als schädlich und die bei dem Auftreten der Eiterung ausgeübte Entwickelungshemmung kann ja von vornherein ebensowohl auf den flüssigen Theil des Exsudates wie auf die Eiterkörperchen bezogen werden.

Es würde von Interesse sein, die Reaction des von Aspergillus bewachsenen Hornhautabschnittes zu verschiedenen Zeiten zu prüfen. Ich kann darüber nur angeben, dass ich nach 6 Tagen, wo es schon zur Entstehung eines Randeinwanderungsringes gekommen war, die Reaction an einem schiefen Flächenschnitt schwach alkalisch fand. (1881 Vers. 123.)

Da aber auch die Spaltpilze bei den durch sie hervorgerufenen eitrigen Entzündungen ähnliche Hemmungen ihrer Entwickelung erfahren, so müssen wohl noch andere und vielleicht activere Einflüsse wirksam sein. In dieser Beziehung sind in neuerer Zeit schon zahlreiche Beobachtungen gemacht worden, welche ich ihrer Wichtigkeit wegen hier kurz anführen muss. Nuttall und Flügge[1]) haben eine bacterientödtende Wirkung des Blutes und anderer thierischer Flüssigkeiten, insbesondere von Humor aqueus und Pericardialflüssigkeit, nachgewiesen, und zwar hauptsächlich für Milzbrandbacillen, die unabhängig von ihrer Aufnahme in Leukocyten ist, indem die nicht in Leukocyten aufgenommenen Bacillen die gleichen Veränderungen erfuhren. Buchner[2]) fand, dass diese Eigenschaft auch dem körperchenfreien Blutserum zukommt. Diese Beobachtungen, welche von Nissen[3]), Lubarsch[4]) und Prudden[5]) bestätigt und erweitert wurden, sind aber für die entwickelungshemmenden Einflüsse bei der Entzündung nicht direct zu verwerthen, weil Nuttall bei einigen Versuchen mit Staphylococcus aureus keine entwickelungshemmende Wirkung des Blutes für diesen Pilz nachweisen konnte. Dagegen sind hier die neueren Versuche von Grawitz[6]) von Interesse, wonach die dem mikrobienfreien Terpentinöl-Eiter vom Hunde zugesetzten Staphylokokken im Verlauf von 8—10 Tagen darin allmälig absterben und in Gemischen dieses Eiters mit Nährgelatine eine Verzögerung ihrer Wirkung erfahren. Eine gleiche Beobachtung konnte Grawitz auch mit dem keimfreien Eiter aus einem Psoasabscess vom Menschen machen. In Bezug auf das Blut ergab sich, dass der Blutkuchen ähnlich wirkt, wie der Eiter, während das Serum keine hemmende Wirkung auf Staphylococcus erkennen liess. Da auch Eiweiss und Pepton bei Zusatz grösserer Mengen eine entwickelungshemmende Wirkung hatten, nimmt Grawitz an, dass die in Rede stehende Eigenschaft des Eiters und Blutes auf dem zu reichlichen Eiweissgehalt dieser Flüssigkeiten beruhe.

---

1) Nuttall. Experimente über die bacterienfeindlichen Einflüsse des thierischen Körpers. Zeitschr. f. Hygiene IV. S. 353—394 (1888).

2) Buchner. Ueber die bacterientödtende Wirkung des zellenfreien Blutserums. Centralbl. f. Bacteriol. V. N. 25. VI. N. 1.

3) Nissen. Zur Kenntniss der bacterienvernichtenden Eigenschaft des Blutes. Zeitschr. für Hyg. VI. S. 487.

4) Lubarsch. Ueber die bacterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes. Centralbl. für Bacteriol. VI. N. 18—20.

5) Prudden. On the germicidal action of blood-serum and other body-fluids. New-York Med. Record Jan. 25. 1890.

6) Grawitz. Beitrag zur Theorie der Eiterung. Virch. Arch. CXVI. S. 116—153 (1889).

Abgesehen von diesen Beobachtungen könnte auch an einen Einfluss des verdauenden Enzyms gedacht werden, welches nach meinen im XXXVIII. Abschnitt mitzutheilenden Beobachtungen in dem eitrigen Exsudat enthalten ist. Allein es spricht dagegen ein Grund, den schon Weigert[1]) mit Recht gegen Metschnikoff angeführt hat, dass nämlich die bekannten Verdauungsfermente, insbesondere das Trypsin, für Spaltpilze ganz unschädlich sind. Wenn man auch nicht bezweifeln kann, dass in die Zelle aufgenommene todte organische Substanzen in derselben einer Enzymwirkung unterliegen und gelöst werden, so folgt daraus, wie Weigert hervorhebt, doch nicht, dass in die Zelle aufgenommene lebende Mikrobien durch denselben Einfluss absterben. Es bleibt daher noch eine offene Frage, ob die Leukocyten und der Eiter überhaupt die Eiterkokken in activer Weise schädigen, oder ob die letzteren lediglich absterben, weil die eitrige Infiltration ungünstige Ernährungsbedingungen für sie erzeugt und der Eiter kein geeigneter Nährboden für sie ist.

Dagegen weisen die Beobachtungen bei der Aspergillus-Keratitis auf eine andere wichtige Function hin, welche den Leukocyten bei dem Kampfe gegen die Wirkungen der Mikroorganismen zufällt und die durch eine Enzymwirkung vermittelt wird; es ist dies die Lösung und Elimination des durch die Pilzinvasion nekrotisch gewordenen Gewebsabschnitts. Der Einwanderungsring hat, abgesehen davon, dass er der weiteren Ausbreitung der Pilzwucherung ein Hinderniss entgegensetzt, offenbar auch die Bedeutung, dass er die eitrige Demarkation und Abstossung des von ihm eingeschlossenen nekrotischen Pilzheerdes zu Stande bringt.

Dies ergiebt sich aus dem oben geschilderten Verlauf des Processes in unzweideutiger Weise. Die den Pilzheerd rings umgebende Zone von eitriger Infiltration geht durch Erweichung des Gewebes in eine Demarkationsrinne über, die allmälig tiefer greift und, wie bei einem gewöhnlichen groben nekrotischen Heerde, zuletzt eine vollständige Ablösung des Pilzheerdes herbeiführen kann, wobei natürlich auch die hauptsächlich vom Bindehautsack ausgehende eitrige Infiltration des Pilzheerdes selbst zur Erweichung und Auflösung des Gewebes das Ihrige beiträgt. Diese Auflösung des Gewebes muss einer Art von Verdauungsvorgang zugeschrieben werden, der nach der ganzen Art des Auftretens wohl nur durch die Wirkung der Leukocyten bedingt sein kann. Von den schon im Absterben begriffenen und abgestorbenen Schimmelpilzen selbst kann er nicht ausgehen, ganz abgesehen davon, dass die Auflösung des Gewebes gerade am Einwanderungsring beginnt, in welchem Pilze gar nicht vorhanden sind. Abgesehen von der Wirkung der Eiterzellen könnte somit nur noch die von Spaltpilzen in Betracht kommen. Auch letztere liessen sich mit

1) Weigert. Ueber Metschnikoff's Theorie der tuberculösen Riesenzellen. Fortschr. d. Med. Nr. 21. 1. Nov. 1888.

grosser Wahrscheinlichkeit ausschliessen, denn wenn auch nach dem Ergebniss der Gram'schen Methode in den obersten Schichten des zerfallenden Gewebes vereinzelte Kokken vorhanden zu sein schienen, während die Färbung mit Löffler's Methylenblau völlig negativ ausfiel, so konnte dieser Befund in keiner Weise von dem tief eingreifenden Gewebszerfall Rechenschaft geben und konnte nur als nebensächliche, secundäre Ansiedelung gedeutet werden, deren Ausbleiben unter den vorliegenden Umständen gar nicht zu erwarten war.

Da die oberflächliche Lage der Hornhaut eine sichere Entscheidung der vorliegenden Frage kaum gestattet, habe ich später noch andere Versuche zur Lösung derselben unternommen, deren bestätigendes Resultat im XXXVIII. Abschnitt mitgetheilt werden soll. Wenn es gestattet ist, dasselbe hier vorwegzunehmen, so würde nach den bei der Aspergillus-Keratitis gemachten Beobachtungen die Einwanderung der Leukocyten in die Umgebung der Pilze auch noch die wichtige Aufgabe haben, durch eine von ihr ausgehende Enzymwirkung eine unmerkliche oder durch Demarkation erfolgende Erweichung und Abstossung des nekrotischen Gewebes und der abgestorbenen Pilze selbst zu Stande zu bringen.

ZWEITER THEIL.

Untersuchungen über die durch Spaltpilze am Auge hervorgerufenen Entzündungsprocesse.

VII. ABSCHNITT.

Vorbemerkungen. Frühere Versuche mit Spaltpilzen. Impfung von Fäulnissbacterien in die Hornhaut.

Die Vorgänge, welche ich bei den schizomycetischen Entzündungen des Auges beobachtet habe, stimmen im Wesentlichen mit den durch Schimmelpilze erzeugten überein und wir sind daher auch berechtigt, die Folgerungen, zu denen die Untersuchung der letzteren geführt hat, auf die ersteren zu übertragen und ihnen allgemeinere Gültigkeit zuzusprechen.

Da es mir nicht darauf ankam, die Wirkungen möglichst vieler Pilzarten specieller kennen zu lernen, habe ich meine Untersuchungen auf eine kleine Zahl von Pilzen beschränkt und auch bei diesen nur soweit geführt, als es zur Ermittelung der wichtigeren Thatsachen nothwendig war. Ich durfte mir diese Beschränkung um so eher gestatten, als dieses Gebiet in der letzten Zeit von anderen Seiten eine sehr ausgiebige Bearbeitung erfahren hat.

Als ich im Jahre 1873 mich mit Versuchen über Spaltpilzimpfung in die Hornhaut zu beschäftigen begann, war durch die 1870 unter v. Recklinghausen's Leitung ausgeführte Arbeit von Nassiloff[1]) bekannt, dass die von diphtheritischen und pyämischen Processen stammenden pilzhaltigen Massen sich auf die Hornhaut verimpfen lassen und dass es danach zur Entwickelung von Kokkencolonien in den Gewebsspalten der Hornhaut und zur Entstehung von eitriger Keratitis kommt. Dagegen wollte es nach der Impfung fauliger Substanzen nicht gelingen, die Entwickelung von Pilzen im Hornhautgewebe nachzuweisen, obwohl dabei heftige Entzündung beobachtet wurde. Gleiche Resultate erhielten für die genannten specifischen Krankheitserreger einige Jahre später Eberth[2]) und Orth[3]); auch gelang es Eberth und Dolschenkow[4]), mit

1) Nassiloff. Ueber die Diphtheritis. Virch. Arch. L. S. 550—566. (1870.)

2) Eberth. Die diphtheritischen Processe. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1873 Nr. 19. — Derselbe. Zur Kenntniss der bacteritischen Mycosen. 4. Leipzig 1873.

3) Orth. Untersuchungen über Puerperalfieber. Virch. Arch. LVIII. S. 437—460. (1873.)

4) Dolschenkow. Impfung faulender Substanzen auf Kaninchenhornhaut. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1873 Nr. 42 und 43.

faulenden Substanzen positive Resultate sowohl in Bezug auf die Entwickelung von Mikroorganismen, als die Entstehung von Entzündung zu erhalten, die aber weit weniger constant und auch im Allgemeinen weniger intensiv waren als die ersteren.

Ungefähr gleichzeitig mit den zuletzt genannten Arbeiten machte ich die Beobachtung[1]), dass die Impfung gewisser septischer Substanzen in die Kaninchen-Hornhaut eine eitrige Entzündung derselben erregte, die eine auffallende Aehnlichkeit mit der Hypopyonkeratitis des Menschen besass und durch ihre Intensität und Neigung zur Ausbreitung auf die übrigen Theile des Auges sich wesentlich von allen durch mechanische Verletzungen und chemische Aetzmittel bewirkten experimentellen Hornhautentzündungen unterschied. Ich schloss daraus, dass die Hornhaut in Bezug auf die Entstehung der Entzündung überhaupt sich nicht anders verhalte, als jeder andere Körpertheil und dass ihre traumatischen Entzündungen und wohl auch die meisten anscheinend spontan entstehenden bedingt seien durch Zersetzungsvorgänge, die in dem Hornhautgewebe durch Entwickelung niederer Organismen hervorgerufen werden.

In einer 1873 angestellten Untersuchungsreihe fanden G. Stromeyer und ich[2]) in Uebereinstimmung mit Eberth den auffallendsten Unterschied zwischen der Wirkung reiner Verletzungen der Hornhaut und solcher, bei denen septisches Material in ihr Gewebe eingeführt wurde. Einfache reine Traumen, selbst mit Zurückbleiben chemisch indifferenter Fremdkörper, waren von keiner nennenswerthen Entzündung gefolgt und selbst oxydable Metallstückchen bewirkten nur geringe locale Reaction. Die Heftigkeit und Propagationsfähigkeit der Entzündung mussten wir auf die Anwesenheit und Weiterentwickelung niederer Organismen zurückführen.

Besonders überrascht hatte mich bei diesen Versuchen, dass durch Impfung einer kleinen Menge von Leptothrix buccalis, die sich auf der menschlichen Mundschleimhaut als harmloser Ansiedler erweist, in eine Hornhautwunde beim Kaninchen, constant eine sehr heftige eitrige Keratitis auftrat. War auch das Impfmaterial nicht rein, so bewies doch diese Erfahrung, dass auch solche Spaltpilze, welche nicht zur Entstehung specifischer Entzündungsprocesse in Beziehung stehen und die man sich mehr als Saprophyten vorstellen musste, gleich heftige Entzündungserscheinungen bewirken konnten, wie die specifischen Krankheitserreger des Menschen.

Die geringe Wirkung der eigentlichen Fäulnisserreger war dem gegenüber am einfachsten durch die Annahme zu erklären, dass die ersteren in den thierischen Geweben nicht, oder nur wenig zur Entwickelung gelangten und

1) Th. Leber. Ueber Entzündung der Hornhaut durch septische Infection. Centralbl. f. d. med Wiss. 1873 Nr. 9.

2) G. Stromeyer. Ueber die Entstehung der Hypopyon-Keratitis. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1873 Nr. 21. Derselbe. Ueber die Ursachen der Hypopyon-Keratitis. v. Graefe's Arch. XIX. 2. (1873.)

dass die bei der Impfung in die Wunde gebrachten Mengen zu einer starken Wirkung nicht ausreichend waren.

Bei den ersten Versuchen von Stromeyer und mir liess der Nachweis, dass die geimpften Pilze sich wirklich in der Hornhaut weiter entwickelten, bei der Unzulänglichkeit der damals zu Gebote stehenden Methoden Manches zu wünschen übrig. Da es uns darauf ankam, möglichst sicher ein positives Resultat zu erzielen, wurde verhältnissmässig viel von der pilzhaltigen Substanz eingeführt, in der Regel in eine kleine taschenförmige Stichwunde, so dass das Zurückbleiben eines Partikelchens schon mikroskopisch zu beobachten war.

Wie weit nun die entstehende Entzündung nur von der Wirkung der in die Wunde eingeführten Mikroorganismen und deren Stoffwechselproducten bedingt und wie weit sie auf deren Vermehrung in der Hornhaut zu beziehen war, liess sich hier nicht sicher aus einander halten. Für den nächsten Zweck unserer Versuche war dies auch von geringerer Bedeutung, weil diese hauptsächlich darauf ausgingen, darzuthun, dass die eigenthümliche Form von eitriger Hornhautentzündung mit Auftreten von Eiter in der vorderen Kammer, wie sie auch vom Menschen her bekannt ist, auf die Wirkung niederer Organismen zurückzuführen ist und weil die Wirkungen dieser Organismen auf die Gewebe voraussichtlich dieselben waren, mochten sie nun in den letzteren gewachsen oder von aussen her eingeführt sein.

Für den Nachweis der Entwickelungsfähigkeit der Pilze in den Geweben sind natürlich andere Impfmethoden anzuwenden, durch welche bei voller Sicherheit für das Zurückbleiben von Keimen doch nur eine so geringe Menge der letzteren eingeführt wird, dass die später zum Nachweis kommenden Pilzmassen sicher als frisch gewachsene zu betrachten sind, wie dies bei der Hornhaut durch einfachen Stich mit einer inficirten Nadel zu erreichen ist. Impfungen dieser Art hatten in der That schon Nassiloff positive Resultate geliefert und selbst mit faulenden Substanzen gelang es Eberth und Dolschenkow, in der Hornhaut Colonien von Kokken und Stäbchenwucherungen mit Bestimmtheit nachzuweisen.

Die Inconstanz der Ergebnisse, welche mit fauligem Material erhalten wurden und der Wunsch, die Wirkung der Pilze möglichst rein und frei von den chemischen Produkten der Fäulniss zu beobachten, veranlasste G. Stromeyer und mich[1]) zu einer Versuchsreihe mit in künstlicher Nährlösung gezüchteten Fäulnissbacillen. Es diente dazu die von F. Cohn angegebene, sauer reagirende Nährlösung, welche von organischen Substanzen nur weinsaures Ammoniak enthält, und, mit einem Tropfen fauliger Muskelflüssigkeit versetzt, Bacterien in reichlicher Menge zur Entwickelung bringt. Wie weit die auf diese Art in einer Reihe von Generationen gezüchteten Bacterien rein

1) G. Stromeyer. Neue Untersuchungen über die Impf-Keratitis. v. Graefe's Arch. XXII. 2. (1876.)

gewesen sind, lässt sich jetzt nicht mehr ermitteln, ist aber hier von nebensächlicher Bedeutung. Bei späteren Versuchen mit Injection fauliger Macerationsflüssigkeit von Muskeln in die Kaninchenhornhaut fand ich nach zwei Tagen in der Umgebung der Injectionsstelle zahlreiche Kokkenhaufen, welche sich mit Haematoxylin ziemlich lebhaft färbten. Dazwischen lagen dicht gedrängte Eiterkörperchen, in denen ich aber Kokken nachzuweisen nicht im Stande war. Um jedenfalls eine ausreichende Menge von Pilzelementen in die Hornhaut einzuführen, wurde bei den oben erwähnten Versuchen die bacterienhaltige Flüssigkeit mit feinster Stichcanüle in die Hornhaut injicirt; die Bacterien drangen dabei nur in die nähere Umgebung des Stichcanales in den bekannten spindelförmigen Figuren ein und bildeten einen für das blosse Auge sichtbaren sternförmigen Fleck von 1—1½ mm Durchmesser, der nach dem Verschwinden des umgebenden Quellungshofes klar zum Vorschein kam.

Die Wirkung dieses Versuchs war eine vollkommen regelmässige und typische. War eine hinreichende Menge der Pilze in die Hornhaut gelangt, so trat eine eitrige Keratitis auf, welche sich durch eitrige Infiltration des Pilzheerdes und einen denselben in gewissem Abstand umgebenden ziemlich scharf abgesetzten Infiltrationsring characterisirte. Unter Steigerung der entzündlichen Erscheinungen nahmen diese getrennten eitrigen Infiltrationen einige Tage hindurch an Intensität und Ausdehnung zu, es kam zur Bildung eines Hypopyons und Exsudation am Pupillenrande; centrales Infiltrat und Ring näherten sich durch ihre Ausbreitung und konnten zusammenfliessen; nach 6—7 Tagen ging aber die Entzündung unter Bildung eines centralen Geschwürs zurück und die Heilung erfolgte nach vorheriger Randvascularisation mit Hinterlassung eines meist grossen centralen Leukoms.

Einen ähnlichen Befund hatte Horner[1]) kurz zuvor als Keratitis mycotica nach Erysipel beim Menschen beschrieben: im Centrum der Pilzheerd, umgeben von einer fast zellenfreien nekrotischen Partie und diese wieder von einer eitrig-infiltrirten Randzone.

War nur wenig Bacterienmasse in der Hornhaut zurückgeblieben, so blieb die Bildung des Randeinwanderungsringes aus, es kam nur zu einer mässig ausgedehnten eitrigen Infiltration der Impfstelle, zuweilen auch zu leichter Randtrübung der Hornhaut bei geringer Conjunctivalinjection. Vom 3.—4. Tage an ging die Entzündung zurück und heilte mit Hinterlassung eines kleinen centralen Leukoms, ohne dass es in allen Fällen zu Geschwürsbildung gekommen wäre.

Berücksichtigt man, dass einfaches Ueberstreichen derselben Bacterienflüssigkeit über eine vorher mehrfach eingeritzte Hornhaut fast wirkungslos war und dass selbst nach 3tägiger Wiederholung dieses Verfahrens die geringfügige Entzündung sehr rasch wieder verschwand, so muss man zu dem

1) F. Horner. Keratitis mycotica. Ber. d. ophth. Ges. 1875. Zehend. M.-Bl. XIII. S. 442—445.

Schlusse kommen, dass die künstlich gezüchteten Fäulnissbacterien in der Hornhaut keinen geeigneten Boden zu ihrer Entwickelung fanden und sich in derselben entweder gar nicht oder nur in sehr unbedeutendem Maasse vermehrten. Die bei diesen Versuchen aufgetretene Entzündung ist somit im Wesentlichen auf die Wirkung der in die Hornhaut direct eingeführten Pilze zu beziehen, was für die Beurtheilung, wie die Entzündung zu Stande kommt, von der grössten Bedeutung ist.

Findet schon in der Hornhaut selbst keine nennenswerthe Vermehrung der Pilze statt, so ist noch weniger anzunehmen, dass dieselben bis in die vordere Kammer vordringen, und die darin auftretende Eiteransammlung kann nicht wohl auf Anwesenheit von Pilzen in ihrem Bereich zurückgeführt werden. In der That hatten wir uns schon bei unseren ersten Versuchen im Jahre 1873 vergeblich bemüht, im Hypopyon Pilzelemente nachzuweisen und auch die Unschädlichkeit der Einführung von entzündlich getrübtem Humor aqueus und Eiter von solchen Versuchen in die vordere Kammer eines anderen Thieres constatirt. Auch in den späteren Versuchen wurden Bacterien im Eiter der vorderen Kammer vermisst, desgleichen, von einzelnen nicht sicher zu constatirenden Ausnahmen abgesehen, auch im Hypopyon bei der eitrigen Keratitis des Menschen. Schon damals hatte ich die Vorstellung, dass gelöste Stoffwechselprodukte der Pilze in die vordere Kammer diffundiren möchten, die freilich in der Stromeyer'schen Arbeit noch keinen hinreichend klaren Ausdruck gefunden hat.

Die Eiterzellen in dem Hypopyon konnten nach unseren Untersuchungen nur von einer Auswanderung aus den Gefässen der an die vordere Kammer grenzenden gefässhaltigen Theile, Corpus ciliare und Iris, bezogen werden; weder für eine Proliferation der Endothelzellen der Hornhaut, noch für eine Durchwanderung derselben aus der Hornhaut in die vordere Kammer erhielten wir die geringsten positiven Anhaltspunkte und glaubten beide mit Bestimmtheit ausschliessen zu können. (Ich komme auf diese Vorgänge im XXXVI. Abschnitt nochmals eingehender zu sprechen.)

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass der bei diesen Versuchen in sehr typischer Weise aufgetretene Ring von eitriger Infiltration in der Umgebung des Pilzheerdes, ebenso wie die gleiche Bildung bei der Aspergillus-Keratitis, durch Rand-Einwanderung zu erklären ist; auch die weiter unten mitzutheilenden Versuche über Staphylococcus-Keratitis lassen dasselbe Verhalten erkennen. Die vom Rande her einwandernden Leukocyten machen an der Grenze des nekrotischen Bezirkes Halt und vermögen, wenigstens eine gewisse Zeit hindurch, nicht bis in das Bereich desselben vorzudringen, wie dies oben eingehender besprochen wurde.

Beim Meerschweinchen sah ich (in einer 1883 angestellten Versuchsreihe) nach Impfung mit Faulflüssigkeit die Randeinwanderung viel rascher verlaufen und die Eiterkörperchen bis in die Hornhautmitte, zwischen die injicirten Pilzelemente gelangen, so dass ein deutlicher Randeinwanderungsring gar nicht entstand, wenn auch in einem gewissen Stadium die Eiterkörperchen in der nächsten Umgebung des Impfstiches in einer ringförmigen Zone am dichtesten zusammengedrängt waren. Die erste sichtbare Trübung trat hier in der Hornhautmitte, als zarter, graulicher Hof in der Umgebung des Impfstiches auf, während die übrige Cornea, für das blosse Auge noch klar, sich bei mikroskopischer Untersuchung doch auch bis zum Rande hin von Eiterkörperchen durchsetzt fand. Hatte ich durch Injection einer geringen Menge von Faulflüssigkeit in die Hornhautmitte etwas Kokkenmasse in den Stichcanal eingeführt, so kam es hierzu schon nach 6—7 Stunden. Man sah jetzt die im Stichcanal angehäuften Spaltpilze bei schwacher Vergrösserung als körnige Masse, noch von Eiterkörperchen frei, die aber bis zu ihrem Rande heranreichten; das Epithel war noch unversehrt erhalten und noch keine nennenswerthe Conjunctivitis aufgetreten, so dass also eine Einwanderung vom Conjunctivalsack her auszuschliessen war. Nach einem Tage sind die Eiterkörperchen schon in Menge bis zur Hornhautmitte vorgedrungen und bilden hier einen opaken, weissen Fleck, der sich nach dem Rande hin allmälig verliert. Nur an Flächenschnitten tritt noch eine etwas dichtere Einlagerung der Eiterzellen in einer den Stichcanal umgebenden ringförmigen Zone hervor, die aber an der unversehrten Hornhaut vorher nicht zu erkennen war. An mit Gentiana oder Bismarckbraun gefärbten Präparaten erkennt man in der Hornhautmitte eine mehr oder minder dichte Einlagerung von Spaltpilzen, zwischen denen Eiterkörperchen eingewandert sind; weiter nach dem Rande des Stichcanales hin treten die Pilze mehr in kleineren Gruppen auf; viele derselben sind in Eiterkörperchen eingeschlossen; die pilzhaltigen Zellen lassen sich bis zum Hornhautrande hin verfolgen, so dass mit grosser Wahrscheinlichkeit ein Transport der Pilze von der Mitte nach dem Rande hin anzunehmen ist.

Die grosse Geschwindigkeit der Einwanderung wurde auch durch Beobachtungen der frischen Hornhaut auf dem Wärmtisch, auf welche ich weiter unten (XXXIV. Abschnitt) nochmals zurückkommen muss, bestätigt; die Einwanderung war etwa nach einem Tage schon beendigt und der Process schien damit zum Ablauf zu kommen.

Aehnlich, nur etwas geringer, war der Erfolg, wenn ich über eine kleine Stichverletzung der Hornhaut Faulflüssigkeit überwischte; es entstand bis zum nächsten Tag an der Impfstelle ein kleiner dichter Fleck eitriger Infiltration mit graulichem Hof. Weder die überall in der Hornhaut zerstreut liegenden, noch

die in der Mitte dicht zusammengedrängten Eiterkörperchen liessen jetzt noch Ortsveränderungen erkennen, es traten nur langsame amöboide Bewegungen auf; die Einwanderung war offenbar zum Stillstand gekommen.

Auch letztere Beobachtungen führen zu der Annahme, dass die mit der Faulflüssigkeit eingeführten Mikroorganismen sich in der Hornhaut nicht oder nur sehr wenig entwickeln, dass sie aber die in ihnen enthaltene entzündungerregende Substanz durch Diffusion in die Umgebung gelangen lassen und dadurch Einwanderung von Eiterkörperchen anregen. Ist diese Substanz verbraucht, so muss der entzündliche Process zurückgehen, weil keine neue Production derselben stattfindet.

Es erklärt sich hierdurch auch, warum die in die Hornhaut einwandernden Leukocyten bald in einem scharf abgegrenzten Ring am Rande des nekrotischen Heerdes zusammengedrängt liegen bleiben, bald aber, wie in den zuletzt erwähnten Fällen, weiter in das Bereich des Pilzheerdes vordringen, ihn ganz durchsetzen und zuletzt ausschliesslich in demselben angetroffen werden. Je weniger intensiv die giftige Wirkung der Pilze ist, um so mehr wird ihre Anziehungskraft überwiegen, je stärker die Concentration des Giftes, in um so grösserem Abstand muss die Bewegung der Leukocyten gehemmt werden. Bei geringer Zahl und mangelndem Wachsthum der Kokken werden somit die Leukocyten bis in den Pilzheerd selbst hinein angezogen, bei einer in lebhafter Wucherung begriffenen Pilzcolonie dagegen schon in gewisser Entfernung von derselben am weiteren Vordringen verhindert und zur Anhäufung in der Grenzzone genöthigt werden.

VIII. ABSCHNITT.

Versuche mit Impfung von Staphylococcus aureus und albus in die Hornhaut.

Nachdem wir durch die Untersuchungen von J. Rosenbach[1]) die die eitrige Entzündung erzeugenden Pilze genauer kennen gelernt hatten, habe ich meine Versuche insbesondere auf die Wirkung des gelben und weissen Staphylococcus ausgedehnt und auch dabei die Vorgänge denen der eitrigen Entzündung durch Schimmelpilze sehr ähnlich gefunden. Auf die von anderen Forschern mit diesem Pilz angestellten Versuche gehe ich, soweit es nöthig ist, im Verlauf der Darstellung ein. Zur Impfung dienten mir Reinculturen dieser Pilze, die in $^3/_4$ % NaCl-Lösung aufgeschwemmt, mit feinster Stichcanüle in die Hornhautmitte injicirt wurden, bis ein Quellungshof von 3—4 mm Durchmesser entstand. Nach Verschwinden des letzteren, in der Regel nach $^1/_2$—1 Stunde, trat der Stichcanal als zarter graulicher Strich in klarer Hornhaut hervor. In anderen Fällen wurde in einen Stichcanal der Hornhaut mit Platindraht etwas Kokkenmasse eingestrichen.

Die Menge der in die Hornhautwunde eingeführten Pilze war bei diesem Verfahren zwar ziemlich gering, aber doch noch zu gross, um in allen Fällen ein sicheres Urtheil über eine stattgehabte Wucherung der Pilze zu erlauben; sie bot aber eine Garantie dafür, dass Pilze in zur Weiterentwickelung genügender Menge in der Hornhaut zurückgeblieben waren. Zum Vergleich habe ich auch einige Fälle spontan oder nach unrein geheilten Stichverletzungen aufgetretener Staphylococcus-Keratitis vom Kaninchen untersucht, bei welchen der Nachweis des Staphylococcus ausser durch den anatomischen Befund auch durch Culturen geliefert wurde.

Während des Lebens wird durch die rasch eintretende eitrige Entzündung die genauere Beobachtung der Proliferation der Pilze im Stichcanal verhindert. In den ersten Tagen scheint eine mehr oder minder rasche Vermehrung regelmässig stattzufinden, die zuweilen auch geringfügig sein oder vielleicht gänzlich ausbleiben kann, wie schon aus dem raschen Rückgang der Entzündungserscheinungen im Leben zu erschliessen ist. Die stattgehabte Ver-

1) F. J. Rosenbach. Mikro-Organismen bei den Wund-Infections-Krankheiten des Menschen. 8. Wiesbaden 1884.

mehrung giebt sich aus dem Auftreten dicker, spindelförmiger, mit Kokken dicht erfüllter Figuren in der Umgebung des Stichcanals zu erkennen; zuweilen sieht man auch ganz isolirte, aus radiär geordneten Spindeln bestehende Sternchen, wie sie von früheren Untersuchungen her bekannt sind, die durch ihr Auftreten sich zweifellos als in der Hornhaut gewachsen kundgeben. In der Umgebung der grösseren Spindeln finden sich mitunter die Gewebslücken, besonders den Netzen der Hornhautkörper entsprechend, von mehr zerstreut liegenden Kokken erfüllt. Nach 24 Stunden fand ich aber mitunter die Kokkeneinlagerung diffus und auf die nächste Umgebung des Stichcanals beschränkt, so dass eine Vermehrung zweifelhaft war; einmal habe ich sie schon nach 3—4 Tagen in der eitrigen Infiltration des Stichcanals nicht sicher mehr nachzuweisen vermocht.

Jedenfalls wird die eitrige Entzündung zunächst durch diejenigen Kokken angeregt, welche von aussen her in die Hornhaut eingeführt sind; sie geht weiter, wenn es zu einer Proliferation derselben kommt, während sie im anderen Falle ebenso rasch sich zur Rückbildung begiebt.

Die Erscheinungen der eitrigen Entzündung sind nun, wie schon bemerkt, denen der Aspergillus-Entzündung sehr ähnlich. Während die Pilzentwickelung noch auf eine kleine Stelle in der Hornhautmitte beschränkt ist, kommt es auch hier zu starker Conjunctivitis, zum Auftreten des characteristischen Randeinwanderungsringes (Taf. V. Fig. 31, 32, 33) und zu reichlicher Eiterbildung in der vorderen Kammer.

Die Einwanderung von Eiterkörperchen in die Hornhaut aus dem Conjunctivalsack ist in den schwereren Fällen im ersten Stadium ganz auf die Oberfläche beschränkt, so dass schon dicht darunter der in nekrotischem Hornhautgewebe liegende Pilzheerd ganz frei von zelliger Infiltration gefunden wird. Entsprechend der oft nur geringen Ausdehnung des Pilzheerdes hat auch der Randeinwanderungsring einen kleineren Radius, ist schmal und ungemein scharf abgesetzt; so fand ich einmal nach 3 Tagen einen nur ca. $^1/_4$ mm breiten Ring von ca. 3 mm Durchmesser, der nach Haematoxylinfärbung für das blosse Auge sich wie eine dunkel violette Linie ausnahm (Taf. V. Fig. 31). Noch merkwürdiger war ein Fall, wo die Entzündung sich schon zur Rückbildung angeschickt hatte, aber nach drei Tagen wieder einen stärkeren Nachschub machte. Hier fand sich neben dem tieferen Ende des nur mässig infiltrirten Stichcanals, in völlig klarer Cornea, ein kleines 4strahliges Sternchen, eben mit blossem Auge zu erkennen, von einem 2 mm im Durchmesser betragenden Einwanderungsring umgeben. (Taf. V. Fig. 33.) Die anatomische Untersuchung erwies das Sternchen als frischgewachsene Kokkencolonie von 0,5 bis 0,6 mm Durchmesser; die Breite des Einwanderungsringes betrug an der nach dem Hornhautrand gekehrten Seite 0,17, an der entgegengesetzten nur 0,1 mm; hier lagen die Eiterkörperchen so locker, dass der Ring nur eben als geschlossen

zu erkennen war. Die Kokkencolonie lag dem nach der Peripherie gekehrten Rande des Ringes näher als dem entgegengesetzten (da die Eiterkörperchen von dem entsprechenden Theil des Hornhautrandes einen viel kürzeren Weg zu machen hatten, als von dem gegenüberliegenden). Bei ausgedehnterer Pilzentwickelung, wie dies unter Anderem auch bei spontan entstandener Staphylococcus-Keratitis vorkommt, ist der Einwanderungsring entsprechend grösser; die Pilzcolonien pflegen dann besonders am Rande des nekrotischen Heerdes aufzutreten und der Einwanderungsring liegt demselben sehr nahe; er ist am breitesten, wo die Pilzcolonien am dichtesten gehäuft sind und schliesst sich hier denselben fast unmittelbar an.

Auch bei geringgradiger und bald rückgängiger Entwickelung des Processes schliesst sich die eitrige Infiltration und zwar sowohl vom Bindehautsack, als vom Rande aus, dicht an den Stichcanal an (Taf. V. Fig. 34) und erstreckt sich nach einiger Zeit bis in denselben hinein. Bei kräftiger Entwickelung der Pilze überzeugt man sich aber im ersten Stadium sehr leicht, dass zwischen dem Pilzheerd und dem Einwanderungsring noch eine freie Zone existirt; bei Untersuchung mit stärkerer Vergrösserung an geeignet tingirten Präparaten (insbesondere an mit Methylenblau gefärbten Flächenschnitten) sieht man wohl hie und da von den grossen Kokkencolonien noch feinere Fortsetzungen in die Umgebung ausgehen und selbst bis zu dem Einwanderungsring sich erstrecken; im Grossen und Ganzen ist aber diese Zwischenzone von Pilzen frei und niemals sah ich dieselben durch den Einwanderungsring hindurchgehen oder gar die jenseits gelegene Randzone der Hornhaut einnehmen. Dies Verhalten entspricht somit wiederum ganz der bei der Aspergillus-Keratitis beschriebenen Fernwirkung. Während des Lebens tritt dasselbe nicht so deutlich hervor, weil an der Oberfläche auch der Pilzheerd vom Conjunctivalsack aus eitrig infiltrirt ist, während er dicht darunter (an Flächenschnitten) von Eiterkörperchen völlig frei gefunden wird.

Ganz besonders giebt sich aber die Fernwirkung durch das frühzeitige Auftreten einer reichlichen Eiteransammlung in der vorderen Augenkammer zu erkennen. Schon nach einem Tag war der untere Theil der Iris von einem eitrig-fibrinösen Gerinnsel bedeckt und im Verlauf von 3—4 Tagen konnte das Hypopyon eine Höhe von 3—4 mm erreichen. Bei mikroskopischer Untersuchung des Hypopyons an Tinctionspräparaten vermochte ich keine Kokken darin nachzuweisen. Das eitrige Exsudat ist übrigens in diesem Stadium stets in Folge seines Fibringehaltes geronnen, obwohl es sich nach oben durch ein horizontales Niveau abgrenzt, ganz wie bei der eitrigen Keratitis des Menschen. Die im Kammerwasser suspendirten Eiterkörperchen sinken offenbar durch ihre Schwere zu Boden und werden unten in das sich bildende Fibringerinnsel eingeschlossen.

Ich habe nun auch mit dem der vorderen Kammer entnommenen Eiter Culturversuche angestellt. An dem frisch herausgenommenen Auge wurde die Hornhaut mit 1 p. m. Sublimatlösung gut abgespült und der Ueberschuss sorgfältig wieder mit dem Pinsel abgewischt, so dass die Hornhautoberfläche frei von Flüssigkeit war. Hierauf wurde das Auge mit sterilisirten Instrumenten fixirt, die Hornhaut mit Ausnahme der Stelle, wo das Hypopyon sass, am Rande durchschnitten, unter einer deckenden Glasplatte zurückgeklappt, das eitrige Gerinnsel mit einer frisch geglühten Platinpincette gefasst, in toto oder zum grössten Theil abgezogen und direct oder mit Hilfe eines Platindrahtes in ein Röhrchen mit Nähr-Agar übertragen. Die ganze Manipulation gelang in der Regel sehr rasch und glatt. Ich breitete das Hypopyon entweder an der Oberfläche des Agars aus oder führte es auch durch Stich eine Strecke weit in das letztere ein, und hielt die Cultur bei 38—39° C. im Brütofen. Von vier derartigen Versuchen (von März bis Mai 1884 angestellt) gaben zwei ein völlig negatives Resultat, sie betrafen Eiter vom 2., resp. vom 5. Tag; bei dem dritten (mit Eiter vom 2. Tag) blieb die Cultur fünf Tage lang ebenfalls negativ; von da an entwickelte sich von einem Rande des Hypopyons aus auf dem Agar eine geringe und kümmerliche Pilzcolonie, welche durch secundäre Culturen als (der zum Versuch benutzte) Staphylococcus aureus erkannt wurde. Bei dem vierten Versuch (mit Eiter vom vierten Tag) blieb die Cultur zwei Tage lang negativ, am dritten Tag entstand an einem Rande des Hypopyons eine kleine Colonie von Staphylococcus aureus, die nur wenig und langsam wuchs, aber bei secundärer Cultur das gewöhnliche Verhalten darbot.

Wenn man die Feinheit der Culturmethode in Anschlag bringt, geht aus diesen Versuchen mit Bestimmtheit hervor, dass im ersten Stadium, wo es schon zu Eiterproduction in der vorderen Kammer gekommen ist, Kokken noch nicht in das Bereich der letzteren eingedrungen sind, dass sie aber wahrscheinlich in geringer Menge bald in dieselbe hineingelangen. Dass ihre Menge nur sehr gering sein kann, ergiebt sich aus der Langsamkeit und Spärlichkeit ihrer Entwickelung bei der Agarcultur, die sonst ein so rasches Resultat zu geben pflegt. Nach Lage der Umstände kann auch nicht angenommen werden, dass die Pilze sich an einer anderen Stelle der vorderen Kammer angesiedelt hätten und nicht in das Hypopyon übergegangen seien. Sie mussten offenbar den Geschwürsgrund zum Eindringen in die vordere Kammer benutzen, also zunächst in das die letztere ausfüllende Exsudat übergehen.

Berücksichtigt man ferner den Umstand, dass bei aller Vorsicht eine Verunreinigung des der vorderen Kammer entnommenen Eiters schwer zu vermeiden ist, obwohl ich mir nicht bewusst bin, das Gerinnsel mit irgend einem Theil der Oberfläche des Auges in Berührung gebracht zu haben, so könnte man sogar geneigt sein, die erlangten positiven Resultate zu bezweifeln. Sicher

ist jedenfalls, dass die vereinzelten Kokken, welche bei den Versuchen mit positivem Ergebniss in die vordere Kammer gelangt sein mochten, darin keine intensive Wirkung ausüben konnten.

Es geht also aus den Versuchen hervor, dass eine directe Einwirkung der Pilze auf die gefässhaltigen Gewebe der Entstehung des Hypopyons im ersten Stadium nicht zu Grunde liegt, dass also auch hier ein Eindringen gelöster Stoffwechselproducte in die vordere Kammer angenommen werden muss.

Auf die etwaige Aufnahme der Kokken in das Innere von Leukocyten habe ich ebenfalls geachtet, und habe sie auch hie und da, aber doch nur ausnahmsweise und immer nur in sehr beschränktem Maasse nachweisen können.

Gerade in den schwereren Fällen ist, wie bei denen der Aspergillus-Keratitis, der Randeinwanderungsring von dem Pilzheerd durch eine zellenfreie Zone streng geschieden, so dass es hier also gar nicht zur unmittelbaren Berührung von Leukocyten und Kokken kommt; auch pflegt die Einwanderung von Leukocyten in den Pilzheerd vom Conjunctivalsack aus sehr gering zu sein und sich auf die oberflächlichsten Schichten zu beschränken, oder sie kann auch völlig fehlen. Wo ich in Eiterzellen eingeschlossene Kokken fand, war es an Stellen, wo Eiterkörperchen in das Gebiet des Pilzheerdes vorgedrungen waren; in der Regel war ich aber auch in den späteren Stadien, wo die eitrige Infiltration dem Pilzheerd näher kommt, nicht im Stande, in der dicht gedrängten Anhäufung von Eiterkörperchen kokkenhaltige Zellen oder überhaupt Kokken nachzuweisen. Weder durch Färbung mit der Gram'schen Methode, noch mit alkalischer Methylenblaulösung waren im Infiltrationsring oder gar jenseits desselben solche Zellen zu finden. Wie die Beobachtung am heizbaren Objecttisch lehrt, haben die Eiterkörperchen im Infiltrationsring ihre amöboiden Bewegungen schon so gut wie ganz eingebüsst und sie verlieren auch bald ihre Tinctionsfähigkeit; es ist daher nicht anzunehmen, dass sie noch im Stande sein sollten, Pilzelemente in sich aufzunehmen oder wegzuführen; es ist auch unwahrscheinlich, dass wanderungsfähige Zellen in nennenswerther Menge ihren Weg durch die dichte Masse der bewegungslosen zu dem Pilzheerd und wieder zurück finden sollten.

Ich will jedoch hiermit nicht in Abrede stellen, dass die Phagocytose bei der Staphylococcus-Keratitis unter Umständen auch in einer etwas stärkeren Entwickelung auftreten kann, wie dies von C. Hess[1]) beobachtet worden ist. Derselbe sah beim Kaninchen 96 Stunden nach der Impfung in der nächsten Nähe der Kokkencolonien mit Kokken erfüllte Leukocyten auftreten, deren Menge mit der Entfernung vom Geschwürsrand stetig abnahm.

1) C. Hess. Weitere Untersuchungen zur Phagocytenlehre. Virch. Arch. CX. (1887.)

Im weiteren Verlauf des Processes nahm ihre Anzahl bis zum Abheilen des Geschwüres noch zu, worauf sie allmälig wieder verschwanden. Ich habe mich auch an Präparaten, welche Herr Dr. Hess mir zu übersenden die Güte hatte, von dem Vorkommen zahlreicher kokkenhaltiger Leukocyten überzeugt. Aus der Einsicht dieser Präparate, wie auch aus der von Hess gegebenen Beschreibung ergiebt sich nun, dass in diesen Versuchen die eitrige Infiltration bis dicht an den Kokkenheerd heranging oder denselben bereits durchsetzte, dass also hier das Verhalten des Processes von demjenigen verschieden war, das ich oben als das typische geschildert habe. Wer nur dieses letztere gesehen hat, kann leicht zu dem Schlusse kommen, dass das Auftreten kokkenhaltiger Zellen gar nicht möglich sei. So scheint in der That G. Rindfleisch[1]), der in einer bemerkenswerthen Arbeit zu gleichen Ansichten wie ich über die Entstehungsweise der Hypopyonkeratitis gelangt ist, geneigt, die Angaben von Hess auf Versuchsfehler durch Anwendung der Paraffinmethode zu beziehen.

Er erhielt nach Impfung von Staphylococcus aureus mit dem Platindraht in eine mit der Lanze gemachte Taschenwunde der Hornhaut Resultate, welche völlig mit den von mir beobachteten übereinstimmen: die eingeführten Kokkencolonien lagen nur in der Ausdehnung der Impfstelle, und diese war umgeben von einer zellenfreien nekrotischen Zone, an welche sich erst eine dichte Leukocyten-Infiltration anschloss.

Bei den Versuchen von Hess traten aber in unmittelbarer Nähe der Kokkencolonien Leukocyten auf, welche Kokken in wechselnder Menge einschlossen. Ich habe dieselbe Gruppirung der Leukocyten auch nach Einstichsinjectionen einer Kokkensuspension zuweilen beobachtet, wenn die Entzündung eine geringere Intensität erreichte; der Randeinwanderungsring erstreckte sich hier bis dicht an den mit Kokken durchsetzten Stichcanal und wandelte sich schon nach 4—5 Tagen zu einer Demarcationsrinne um, welche die Abstossung der geringen Menge nekrotischer Substanz bewirkte. Solche Fälle waren es auch, wo ich ausnahmsweise Phagocytose nachzuweisen in der Lage war.

Prüft man, was die Ursache dieser Verschiedenheit der Versuchsresultate gewesen sein mag, so ist zunächst an die Methode der Impfung zu denken. Es ist nicht zu bezweifeln, dass bei meinen Versuchen mit Injection von Staphylococcussuspensionen in der Regel eine weit grössere Menge von Pilzen in die Hornhaut eingeführt wurde, als bei der Impfung mit einem inficirten Lanzenmesser, dessen sich C. Hess bei seinen Versuchen bediente. Auch das von G. Rindfleisch benutzte Einstreichen von Kokkenmasse in eine Taschenwunde der Hornhaut mittelst Platindraht wird gewiss mehr Pilzelemente in die Hornhaut hineinbringen als das letztgenannte Verfahren, wenn auch durchschnittlich weniger als die Injection. Nun liegt es nahe zu vermuthen, dass in den Fällen,

1) G. Rindfleisch. Ueber septische Impfkeratitis. Inaug.-Diss. Würzburg 1888.

wo man eine grössere Menge von Pilzen direct in die Hornhaut einführt, das umgebende Gewebe rasch in gewisser Ausdehnung nekrotisirt und zur Einwanderung ungeeignet gemacht wird, was die zur Phagocytose nöthige directe Berührung zwischen Leukocyten und Kokken verhindert. Bringt man dagegen nur so viel Pilze direct in die Wunde, als nöthig ist, um Keime zu einer Coloniebildung zu liefern, so muss sich die schädliche Wirkung der Pilze langsamer entwickeln, die nekrotische Zone in der Umgebung der Impfstelle ist weniger ausgesprochen, und die Lymphkörper vermögen eher bis zu den Pilzen vorzudringen. In der That scheint in den Versuchen von Hess die Entzündung einen milderen Charakter gehabt zu haben.

Um den Einfluss der abweichenden Impfmethode zu prüfen, habe ich noch eine kleine Versuchsreihe angestellt, die zwar in Bezug auf die Phagocytose ganz negativ ausfiel, deren Ergebnisse mir aber doch der Mittheilung werth erscheinen. Ich impfte 4 Kaninchenaugen durch eine mit einer Reincultur von Staphylococcus aureus bestrichene Staarnadel. Es trat danach eine umschriebene eitrige Infiltration der Impfstelle mit mässigen Entzündungserscheinungen und ohne Hypopyon auf. Die anatomische Untersuchung fand zwischen 15 und 67 Stunden nach der Impfung statt. Die Augen wurden zu diesem Zweck ½ Stunde in 5 % Sublimatlösung gelegt und dann in Alkohol von steigender Concentration gehärtet. Die Untersuchung zeigte im Wesentlichen nichts als eine dicht gedrängte eitrige Infiltration der Impfstelle mit Epitheldefect, welche die ganze Dicke der Hornhaut, oder nur einen Theil derselben einnahm, aber keine Kokken. Nicht nur, dass kein Kokkenheerd vorhanden war, sondern es waren auch vereinzelte Kokken weder ausserhalb noch innerhalb der Zellen nachzuweisen, obwohl ich die betreffenden Theile, in Celloidin eingebettet mit dem Mikrotom theils in Dicken- theils in Flächenschnitte zerlegte und die Schnitte nach Färbung mit der Gram'schen Methode, oder mit Löffler's Methylenblau sehr sorgfältig durchsuchte. Es kann also höchstens in der ersten Zeit eine geringe Proliferation der Kokken stattgefunden haben, oder diese blieb vielleicht ganz aus und die ziemlich geringgradige Entzündung verdankte ihre Entstehung lediglich den direct eingeführten Kokkenelementen. Es mag zu diesem Verhalten beigetragen haben, dass die zu den Versuchen benutzte Reincultur nicht mehr ganz frisch war, wodurch wohl, wie dies auch sonst bekannt ist, die Wachsthumsenergie der Kokken vermindert war, so dass sie in der rasch sich entwickelnden dichten Leukocytenanhäufung zu Grunde gingen. Welches das Schicksal der Kokken war, vermag ich nicht anzugeben und muss dahingestellt sein lassen, ob sie vor den ersten 15 Stunden durch Phagocytose eliminirt worden oder auf eine andere Art verschwunden sind. Jedenfalls müsste die Tinctionsfähigkeit etwa noch vorhandener Kokken erheblich vermindert gewesen sein.

Die Versuche zeigen, wie verschieden von dem ausgesprochenen, typischen Verhalten bei geringgradiger Infection und bei schwacher oder völlig ausbleibender Entwickelung der Kokken der Process sich gestalten kann. Es kam hier weder zur Bildung eines Kokkenheerdes, noch einer denselben umgebenden nekrotischen Zone, sondern nur zu umschriebener eitriger Infiltration, die, nach dem ganzen Verhalten zu schliessen, mit grösster Wahrscheinlichkeit auf Randeinwanderung zu beziehen war.

Es tritt uns also wieder dieselbe graduelle Verschiedenheit der Wirkung der Kokken entgegen, die ich schon oben bei den Impfungen mit Faulflüssigkeit erwähnt habe. Bei grosser Intensität der von den Kokken ausgehenden toxischen Wirkung entsteht eine zellenfreie nekrotische Zone, die von einem Einwanderungsring umgeben wird. Kommt es zum Absterben der Kokken, so können die Leukocyten nachträglich bis in die nekrotische Substanz hinein vordringen und sie in dichter Menge durchsetzen, und zwar sowohl durch Randeinwanderung als vom Conjunctivalsack aus; doch lässt sich aus klinischen Beobachtungen schliessen, dass bei besonders starker toxischer Wirkung der Pilzheerd früher durch demarkirende Eiterung gelöst wird, ehe er für die Leukocyten-Einwanderung geeignet ist, wie denn in seltenen Fällen beim Menschen sogar die Abstossung der ganzen nekrotisch gewordenen Cornea beobachtet worden ist. Bei geringer Intensität der Noxe dringen die Leukocyten schon Anfangs bis an die Grenze des Pilzheerdes vor (Fig. 34), es tritt keine nekrotische Zwischenzone auf oder sie durchsetzen gar den von Kokken ergriffenen Bezirk und häufen sich in demselben zu einem dichten Infiltrationsheerd an.

So habe ich u. A. nach einer Hornhautimpfung beim Kaninchen mit Substanz von einer frischen Hypopyonkeratitis des Menschen, bei der nach 3 Tagen vorgenommenen anatomischen Untersuchung, an der Impfstelle eine aus strahlig angeordneten Spindeln bestehende Infiltration beobachtet, die ganz die bekannte Form der Mikrobiencolonien der Hornhaut besass. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigte sich aber, dass es sich um eine dichte Infiltration mit Leukocyten handelte, zwischen denen die vorher zur Entwickelung gekommenen Spaltpilze nicht mehr deutlich zu erkennen waren. Nur an den freien Enden der Spindeln sah man noch deutlich, nach Färbung mit Methylenblau, zahlreiche, kurze Stäbchen oder Diplokokken hervortreten (Taf. V. Fig. 35).

Was die Phagocytose betrifft, so ist neuerdings auch von Wolfheim[1]), der unter Baumgarten's Leitung die Hess'schen Versuche wiederholte, die Inconstanz ihres Auftretens bei der Staphylococcus-Keratitis hervorgehoben worden: er fand sie bald ganz gering, bald sehr hochgradig, trotz gleich

1) Wolfheim. Ein weiterer Beitrag zur Phagocytenlehre. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Path. von Ziegler und Nauwerck. Bd. III. S. 403. (1888.)

schwerer Erkrankungsform, und ist auch aus anderen Gründen nicht geneigt, ihr einen schädigenden Einfluss auf die Kokken zuzuschreiben.

Bei einigen Versuchen mit Injection von gelbem oder weissem Staphylococcus in den Glaskörper fanden sich in der dichten eitrigen Infiltration zwischen den Eiterkörperchen zahlreiche Kokken zerstreut, aber keine kokkenhaltigen Zellen.

Auch das inconstante Auftreten pilzhaltiger Zellen bei den oben mitgetheilten Versuchen mit Injection von Faulflüssigkeit in die Cornea und das Fehlen derselben bei den unten zu berichtenden Versuchen mit Leptothrix buccalis stehen hiermit in Einklang.

Ueber die Frage, ob die Phagocytose, wo sie überhaupt vorkommt, im Stande ist, lebenskräftige Elemente des Staphylococcus unschädlich zu machen oder zu beseitigen oder ob sie nur die Wegräumung relativ unschädlicher fremder Substanz bewirkt, wie dies bei den Schimmelsporen der Fall ist, gestatten diese Beobachtungen kein sicheres Urtheil, doch kann ihre Rolle bei der Staphylococcus-Keratitis gewiss keine erhebliche sein. Die Inconstanz ihres Auftretens und der Umstand, dass sie gerade bei den schweren, durch das Vorkommen eines zellenfreien nekrotischen Hofes ausgezeichneten Fällen auszuschliessen ist und nur bei den leichteren, spontan rückgängigen Fällen auftritt, beweisen schon, dass ihr nicht die Hauptrolle bei der Reaction gegen die schädliche Wirkung der Kokken zugetheilt sein kann, und da in den mit Phagocytose einhergehenden Fällen die entzündliche Reaction schon von Anfang an eine geringere Höhe erreicht, so folgt, dass dieses Verhalten nicht dem Auftreten der Phagocytose, sondern einer schwächeren Entwickelung und Wirkung der Pilze zuzuschreiben ist.

Dass durch den entzündlichen Process im Allgemeinen wenigstens gewisse Pilzarten eine Störung ihrer Entwickelung erfahren, wurde oben durch die Beobachtungen bei der Aspergillus-Keratitis dargethan und ist daher auch für die Staphylococcus-Entzündung von vornherein wahrscheinlich. Der Nachweis dafür ist aber hier schwerer zu liefern, und ich würde mich durch meine Erfahrungen nicht für berechtigt halten, diese Frage hier ebenso wie bei der Aspergillus-Entzündung direct zu bejahen. Zur Entscheidung derselben müsste man wissen, wie die Entwickelung der Pilze sich gestalten würde, wenn die Entzündung ausbliebe, was aber nicht sicher bekannt ist. Es bleibt daher nur übrig, die Entwickelung der Pilze und ihr Verhältniss zu den entzündlichen Vorgängen in den verschiedenen Stadien des Processes zu verfolgen. Es zeigt sich dabei, dass die Staphylococcus-Keratitis einen ziemlich typischen Verlauf hat und nach einem meist nach wenigen Tagen erreichten Höhestadium sich zur Rückbildung begiebt, und zwar ebensowohl, wenn nur eine geringe Menge von Pilzelementen eingeführt wird und die danach aufgetretene Entzündung

hauptsächlich auf die erst in der Hornhaut gewachsenen Pilze zu beziehen ist, als auch bei Einführung grösserer Pilzmengen, die an sich zur Erzeugung einer starken Entzündung genügen. Wenn nun die in geringer Menge in die Hornhaut geimpften Staphylokokken sich zunächst darin zu Colonien entwickeln, aber dann in ihrem Wachsthum Halt machen, so dass die Entzündung zur spontanen Rückbildung kommt und zwar lange bevor die Kokkenwucherung den Hornhautrand erreicht hat, und wenn dieser Stillstand mit der Ausbildung der den Kokkenheerd umgebenden eitrigen Infiltration zusammenfällt, so scheint die Vermuthung berechtigt, dass das Auftreten der letzteren die Entwickelung der Kokken beeinträchtigt. Indessen ist doch gegen diese Annahme ein schwer wiegendes Bedenken zu erheben. Sie setzt voraus, dass, wenn die eitrige Infiltration nicht vorhanden wäre, das Wachsthum der Kokken in einem gleichartigen Gewebe, wie die Hornhaut, unbegrenzt weiter gehen müsste. Der einfache Vergleich mit einer Agarcultur zeigt aber, dass diese Voraussetzung nicht begründet ist: wir sehen in einem ganz homogenen Mittel die Anfangs rasche und üppige Wucherung sich verlangsamen und zum Stillstand kommen, sei es dass das weitere Wachsthum durch angesammelte Stoffwechselproducte der Pilze behindert wird, oder dass diese in dem Substrat nicht mehr genügende Nahrung finden. Sind auch die Verhältnisse in beiden Fällen nicht ganz gleich, ist auch bei der Hornhaut der Stoffaustausch durch Diffusion wohl ein regerer und dadurch die Wachsthumsbedingungen vielleicht günstigere, so ist doch die Analogie gross genug, um den oben angegebenen Schluss nicht als einen zwingenden erscheinen zu lassen. Hier treten aber einmal die Erfahrungen von der Aspergillus-Keratitis und dann besonders die dort angeführten Beobachtungen von Grawitz über die entwickelungshemmende Wirkung des Eiters auf den Staphylococcus ergänzend ein, so dass obige Frage auch hier mit Wahrscheinlichkeit zu bejahen ist. Eine völlige Abtödtung der Kokken findet aber dabei nicht statt, da im Rückbildungsstadium des Processes, wie Culturversuche zeigen, in dem Geschwürsgrunde immer noch lebensfähige Kokken vorhanden sind. Die die Entwickelung der Mikrobien hemmende Wirkung der Eiterung erweist sich auch nicht in allen Fällen als genügend, um dies Ziel zu erreichen, wofür die progressive Form der Hypopyonkeratitis des Menschen ein besonders gutes Beispiel liefert. Doch kann dies nicht als Gegenbeweis gegen die in Rede stehende Annahme gelten, da ja nach der Intensität der in Wirkung tretenden Einflüsse, bald die Mikrobien, bald die Gegenwirkung des Organismus den Sieg davon tragen können. Die hauptsächlichste Wirkung, welche der eitrigen Infiltration nach dem Sistiren der Pilzentwickelung zukommt, ist jedenfalls die Erweichung und Abstossung des nekrotischen Pilzheerdes in der Weise, wie es oben von der Aspergillus-Keratitis geschildert wurde.

Kommt es, wie in der zuletzt beschriebenen Versuchsreihe, gar nicht zur Bildung eines nekrotischen Heerdes, sondern nur zur eitrigen Infiltration der Hornhaut, so ist nach bekannten Erfahrungen beim menschlichen Auge wohl anzunehmen, dass die Infiltration einer Rückbildung fähig ist, die zur Herstellung einer mehr oder minder vollständigen Integrität des Gewebes führt, und dass es, abgesehen von dem Epithelverlust, gar nicht zur Geschwürsbildung zu kommen braucht. In anderen Fällen, wo der Process gleichfalls nur eine geringe Höhe erreichte und der Einwanderungsring die Kokkenwucherung im Stichcanal unmittelbar umgab, entstand durch Auflösung des eitrig infiltrirten Gewebes eine Rinne, wobei schon nach 4—5 Tagen die Abstossung der nekrotischen Substanz erfolgte und zu beginnender Reparation führte.

Bei regelrecht ausgebildeter nekrotischer Zone, wo der Process langsamer verläuft, sind diese Vorgänge genauer zu verfolgen. Die dicht aneinander gepressten Eiterkörperchen des Einwanderungsringes zeigen zunächst an dem nach dem Pilzheerd gekehrten Rande eine ausgesprochene vacuoläre Degeneration ihres Protoplasmas; die Färbungsfähigkeit der Zellkerne verliert sich allmälig in der ganzen Ausdehnung der eitrigen Infiltration; man findet eine durch Haematoxylin mehr gleichmässig gefärbte, körnige Masse, in welcher sich die Kerne nur undeutlich hervorheben; nur da und dort sieht man darin noch intensiver gefärbte, oft merklich verkleinerte Kerne hervortreten. Dagegen enthält das Protoplasma grössere, mit Eosin roth sich färbende Tröpfchen in Menge eingelagert. Auch die im peripheren Theil der Hornhaut zerstreut liegenden, noch auf der Wanderung begriffenen Zellen zeigen sich von zahlreichen, mit Eosin roth und mit Jod braun sich färbenden Körnchen erfüllt.

Hier ist deutlich zu erkennen, dass, wie bei der Aspergillus-Keratitis, die durch Auflösung des Gewebes entstehende Demarkationsrinne ihre Lage ausserhalb des von Pilzen infiltrirten Bezirkes hat, so dass auch hier eine Betheiligung der Pilze bei ihrer Entstehung nicht wohl angenommen werden kann.

Mitunter kommt es in der Mitte des Pilzheerdes schon zur Abstossung der eitrig infiltrirten nekrotischen Substanz, während die Entwickelung der Pilze noch nach dem Hornhautrande zu weiter schreitet. Hierdurch wird der Geschwürsgrund in der Mitte von Pilzen frei, während an der Peripherie die frischen Colonien ganz nahe an die Grenze des Einwanderungsringes gerückt sind. Der mittlere Bezirk bietet hier offenbar keinen günstigen Boden für die Entwickelung der Pilze mehr dar, während die Verhältnisse am Rande günstiger sind. Dies Verhalten ist klinisch wohl bekannt von der schon oben erwähnten, durch ihren progressiven Verlauf gefürchteten Hypopyon-Keratitis des Menschen, bei welcher die Wucherungstendenz der Pilze so oft die Gegenwirkung des entzündlichen Processes überwindet.

IX. ABSCHNITT.

Versuche mit Impfung von Leptothrix buccalis in die Hornhaut.

Obwohl die Versuche verschiedener Forscher, die bisher als Leptothrix buccalis beschriebenen Pilze rein zu cultiviren, nicht gelungen sind, und auch ich nicht über rein gezüchtetes Material davon verfügte, habe ich doch noch einige weitere Versuche mit diesem Pilzmaterial angestellt, weil ich früher damit besonders starke und progressiv verlaufende Entzündungen erhalten hatte, und weil die violette Färbung, welche die Pilze durch Jod (mit oder ohne Säurezusatz) annehmen, ihren Nachweis im Hornhautgewebe voraussichtlich erleichtern musste.

Es bleibt für jetzt unentschieden, ob die von mir und Rottenstein zuerst beobachtete violette Färbung des Zelleninhaltes durch Jod als characteristisches Merkmal einer bestimmten Art zu betrachten ist, oder ob sie, wie neuerdings angenommen wird, verschiedenen Arten zukommt, und ob bei einer Art ihr Auftreten constant oder vielleicht an einen bestimmten Vegetationszustand gebunden ist. Die Färbung tritt sowohl an der Leptothrix- als an der Kokkenform der Pilze auf, kann aber bei scheinbar gleichem morphotischem Verhalten derselben auch fehlen. Für den vorliegenden Zweck war die Entscheidung dieser Fragen von geringerer Bedeutung, und ich habe wenigstens für die Entstehung der eitrigen Keratitis in einer üppigen Entwickelung eigenthümlicher Pilze die Erklärung gefunden.

Während meine früheren Versuche in Bezug auf die Wachsthumsfähigkeit der Leptothrix in der Hornhaut kein sicheres Resultat ergeben hatten, gelang es mir jetzt, an Flächenschnitten mit Bestimmtheit eine reichliche Wucherung derselben im Hornhautgewebe nachzuweisen.

Bei der Impfung wurde in einen Stichcanal der Hornhaut mit feinster Sonde ein wenig Leptothrixmasse aus der Mundhöhle eingeschoben. In Ermangelung von Reinculturen musste ich mich damit begnügen, die Gleichmässigkeit der Substanz und Reinheit von erkennbaren Beimengungen zuvor mikroskopisch zu controliren. Nach einem Tag zeigte sich bei starker

Conjunctivitis an der Impfstelle schon eine dicke weisse Infiltration, von einem zarten Trübungshof umgeben, daneben leichtere Trübung bis zum Hornhautrand. Am dritten Tage trat ein etwas unregelmässiger Einwanderungsring in der Umgebung des centralen Heerdes auf, der weiterhin mit dem letzteren zusammenfloss, auch ein starkes Hypopyon. Da es mir nur auf die ersten Stadien des Processes ankam, so wurden die Versuche nicht weiter ausgedehnt.

Die Untersuchung an Flächenschnitten der Hornhaut ergab nun, dass die am zweiten Tage beobachtete dichte und opake eitrige Infiltration der Impfstelle nur die oberste Schicht derselben einnahm und dass darunter bis zur inneren Fläche die Hornhautsubstanz dicht von Leptothrixelementen durchsetzt war, während darin kein einziges Eiterkörperchen lag. Zwischen den Fibrillen der Grundsubstanz sind Stäbchen und lange, gegliederte Leptothrixfäden in dichter Menge eingelagert und zwar auch ganz entfernt vom Stichcanal, an Schnitten von der inneren Fläche der Hornhaut, so dass ein rapides Wachsthum der Pilze in der letzteren sicher gestellt ist. Ein Theil der Stäbchen und Kokken zeigt mit Jod, besonders nach HCl-Zusatz, die characteristische violette Färbung des Zellinhalts (wobei die Septa ungefärbt bleiben); andere Elemente haben keine Färbung angenommen. Die Fäden sind zum Theil sehr lang, hin und her gebogen oder schleifenförmig gestaltet. Auch kleine Colonien kokkenartiger Elemente sind vorhanden, welche, wie auch ein Theil der Fäden, bei der Jodbehandlung ungefärbt geblieben sind.

In der Umgebung des opaken Heerdes an der Impfstelle fand sich ein zarter Einwanderungsring mit einer mässig dichten Infiltration von Eiterkörperchen, der von dem centralen Heerd durch eine nur von spärlichen Eiterzellen durchsetzte Zone getrennt und in dessen Bereich von Pilzen Nichts mehr zu finden war. Von ihm aus nahm nach dem Hornhautrande hin, wie gewöhnlich, die Menge der Eiterkörperchen allmälig wieder zu. Hiernach ist wohl die oberflächliche Eiterinfiltration des Pilzheerdes vom Conjunctivalsack herzuleiten, wozu bei der starken Conjunctivitis das Material reichlich vorhanden war; obwohl noch kein erheblicher Epitheldefect bestand, konnten doch die Eiterkörperchen durch den Stichcanal leicht in das Hornhautgewebe eindringen.

In Zellen eingeschlossene Pilzelemente, die hier nur an der Oberfläche des Pilzheerdes sich hätten finden können, wurden nicht bemerkt; doch waren die Präparate vielleicht nicht ausreichend, um sie mit Sicherheit auszuschliessen.

Die Hornhautkörperchen in der tiefsten Schicht, wo noch wenige Pilze gewachsen waren, zeichneten sich durch schön und deutlich sichtbare Ausläufer und einen eigenthümlichen, der Amyloidsubstanz ähnlichen Glanz aus (jedoch ohne die entsprechende Reaction), was mich an die Beobachtungen Frisch's über Auftreten vom Amyloid in Hornhautkörperchen bei Milzbrandimpfungen erinnerte.

In der vorderen Kammer war es zur Bildung eines eitrig-fibrinösen Gerinnsels gekommen.

Noch schöner gelang der Nachweis der Leptothrix-Wucherung in der Hornhaut in einigen anderen Fällen, wo ich mich zur Tinction der alkalischen Methylenblaulösung bediente. Ich theile davon noch eine Beobachtung vom dritten Tage etwas ausführlicher mit. (1884 Vers. 34.)

Die Gruppirung der Veränderungen war im Wesentlichen die oben beschriebene, nur war der Process noch viel stärker entwickelt. In dem Pilzheerd unterhalb der oberflächlichen Eiterinfiltration fand sich eine ganz enorm reichliche Entwickelung von Pilzelementen. Es sind ungemein lange, sehr feine, gegliederte Fäden in dichtester Menge parallel und leicht gewellt zwischen die Fibrillen der Grundsubstanz eingelagert, die mit Methylenblau sich färben; die Glieder sind theils lang, theils kurz; man sieht auch die Fäden zu langen stäbchenförmigen Gliedern zerfallen, die zu je zwei hintereinander liegen. Diese regelmässig geordneten Züge von Fäden werden wieder von hin und her gebogenen unregelmässig verlaufenden Fäden gekreuzt. Das Centrum des Heerdes wird ausschliesslich von Pilzelementen eingenommen, wobei sich, wie in der Mundhöhle, zwischen den Fäden dichte Anhäufungen leicht verlängerter kokkenartiger Elemente finden. Auch hier giebt nur der kleinere Theil der Pilze die violette Reaction; dieselbe tritt schon bei Zusatz von Jodjodkaliumlösung allein auf, wird aber nach Hinzufügen von HCl intensiver und ausgedehnter. Die weitaus überwiegende Zahl der Elemente gehörte der Leptothrixform an.

Der Pilzheerd war von einem breiten, unregelmässig zackigen Ring von eitriger Infiltration umgeben; Pilze und Eiterkörperchen schoben sich abwechselnd gegen einander vor und zwischen einander ein, sowohl der Fläche als der Dicke nach. Bei ungenauer Einstellung erhält man an Flächenschnitten leicht den Eindruck, als ob die Eiterkörperchen in das von Pilzen durchsetzte Gewebe eingedrungen seien, überzeugt sich aber immer wieder, dass sich beide nur überlagern. Besonders deutlich ist dies nach Doppelfärbung mit Alauncarmin und Methylenblau. Aufnahme von Pilzelementen in das Innere der Eiterkörperchen liess sich nirgends sicher demonstriren. Die nach dem Pilzheerd gekehrten Zellen zeigen wieder helle Vacuolen, ihre Kerne bleiben vielfach ungefärbt, zwischen den Kernen bemerkt man im Gewebe mit Carmin roth gefärbte Tröpfchen. An Eosinpräparaten finden sich jenseits des Einwanderungsringes in den Leukocyten zahlreiche mit Eosin färbbare Tröpfchen, was bis in den Einwanderungsring hineinreicht. Näher dem Hornhautrande liegen, wie bei Aspergillus-Entzündung, im Gewebe der Hornhaut feine Fibrinnetze, auch rosenkranzförmige Fäden und kurze stäbchenförmige Gebilde aus derselben Substanz. In der vorderen Kammer fand sich ein die ganze Iris bedeckendes eitrig-fibrinöses Gerinnsel, das bei Cultur auf Agar keine Spur von Pilzentwickelung lieferte.

DRITTER THEIL.

Untersuchungen über die entzündungerregenden Eigenschaften gewisser Pilzextracte und über die darin enthaltenen wirksamen Substanzen.

X. ABSCHNITT.

1. Vorbemerkungen.

Wie ich im VI. Abschnitt auseinander gesetzt habe, war mir zuerst bei der Untersuchung der Aspergillus-Keratitis klar geworden, dass die bei der mykotischen Entzündung auftretenden Erscheinungen sich in befriedigender Weise nur durch die Annahme erklären lassen, dass die Pilze gewisse giftige Substanzen erzeugen, welche sich durch Diffusion in die Umgebung verbreiten und daselbst Entzündung und Nekrose bewirken. Die Verallgemeinerung dieser Anschauung war zulässig, weil auch bei den durch Spaltpilze bewirkten Entzündungen gleiche Erscheinungen von anderen Beobachtern und von mir selbst gefunden waren. Nachdem für das Fieber und die sonstigen Erscheinungen septischer Allgemein-Intoxication von Panum, Bergmann, Schmiedeberg und Anderen Stoffwechselproducte der Mikroorganismen als Ursache nachgewiesen waren, lag es sehr nahe, auch für die Entzündung eine gleiche Entstehung zu vermuthen. Ich habe schon in den Jahren 1879—1881 einige Versuchsreihen zur directen Prüfung dieser Annahme angestellt, theils mit Schimmelpilzen, theils mit Fäulnissproducten, indem ich die Pilze durch Kochen oder durch Behandlung mit Alkohol zum Absterben brachte. Ich erhielt dabei Resultate, welche der gehegten Erwartung vollkommen entsprachen, so dass ich berechtigt war, in einem im Jahre 1881 gehaltenen Vortrag[1]) die Ansicht auszusprechen, dass die Wirkung der Mikrobien nur als eine chemische gedacht werden könne und dass dieselben durch ihren Lebensprocess gewisse Substanzen erzeugten, welche Entzündungsreize für die betroffenen Theile darstellen. Die Wirkung dieser Substanzen sei der gewisser chemischer Stoffe ähnlich, von denen heftige entzündungerregende Eigenschaften bekannt seien. Als Bestätigung dieser Ansicht führte ich an, dass es mir gelungen war, durch Injection von Extracten fauliger Substanzen, deren Mikroorganismen abgetödtet waren, eitrige Entzündungen im Auge zu erzeugen. Diese Entzündungen gingen nach einiger Zeit wieder

1) Th. Leber. Ueber die Wirkung von Fremdkörpern im Innern des Auges. Transact. of the Internat. med. Congr. VII. Sess. London 1881. p. 15—19.

zurück, da die reizenden Stoffe durch Resorption aus dem Auge verschwanden und da die lebendigen Keime fehlten, durch welche sonst die Stoffe fortwährend neu gebildet werden.

Zur Zeit, als ich diese Untersuchungen anstellte und deren Ergebniss auch veröffentlichte, war mir von gleichen Resultaten anderer Forscher Nichts bekannt. Ich finde jetzt in der Arbeit von Steinhaus [1]) die Angabe, dass schon 1878 Pasteur durch Thierversuche bewiesen habe, dass Culturen seines „microbe générateur du pus" im todten Zustande ebensowohl Eiterungen erzeugen können, wie die lebenden Culturen, mit dem einzigen Unterschiede, dass der Eiter, der nach Injection ersterer entsteht, frei von lebenden Keimen ist, während derjenige, der nach Injection letzterer entsteht, dergleichen enthält. Steinhaus wundert sich, dass diese Versuche später gar keine Berücksichtigung gefunden haben. Dies kann aber nicht befremden, da Pasteur [2]) dem damaligen Standpunkt der Kenntnisse entsprechend, seine Resultate in irriger Weise deutet, und keineswegs daraus den Schluss zieht, dass die Entzündung giftigen Producten der abgetödteten Mikrobien ihre Entstehung verdanke. Er ist vielmehr noch der Ansicht, dass jeder Fremdkörper, z. B. ein Kohlentheilchen oder eine Wollfaser, Eiterbildung hervorrufe, wovon er sich durch Versuche mit vorher erhitzten Substanzen, die keine mikrobischen Keime enthielten, überzeugt haben will. Er hebt nur hervor, dass die Impfung einer Cultur seines eitererzeugenden Mikroorganismus viel mehr Eiter lieferte als eine gleich grosse Menge derselben Cultur nach vorherigem Erhitzen auf 100—110°, und dass der Eiter im letzteren Fall steril blieb, im ersteren aber durch Impfung in einer Nährflüssigkeit das Mikrobion wieder erzeugte. Dass die gekochten Culturen Eiter erzeugen, hat also Pasteur in der That beobachtet, er hielt es aber irrthümlich für eine Wirkung, die jedem festen indifferenten Körper zukomme. Ueberhaupt ist Pasteur in jener Arbeit der Annahme von Mikrobiengiften durchaus abgeneigt und erklärt, dass er auf die Angaben von Panum und Bergmann hin vergeblich nach denselben gesucht habe. Sicherlich kann also Pasteur, so hoch man seine Leistungen auch schätzen mag, nicht das Verdienst zugeschrieben werden, in der citirten Arbeit die Theorie aufgestellt zu haben, dass die durch Mikrobien erzeugte Entzündung durch giftige Stoffwechselproducte derselben entstehe.

Ich muss es bei der so umfangreichen Literatur dieses Gebietes dahingestellt sein lassen, ob meine damaligen Untersuchungen die ersten sind, die sich mit Bewusstsein die Lösung der in Rede stehenden Frage in Bezug auf die Entzündung gestellt und sie auf Grund von Versuchen positiv beantwortet haben. [3])

Ich habe die damaligen Versuche nicht ausführlicher veröffentlicht, weil dabei noch die Ergänzung durch gelungene Reindarstellung der entzündungerregenden Substanz mangelte, und ich durch weitere Fortsetzung der Untersuchungen diese in nicht zu ferner Zeit zu erbringen hoffte. Obwohl darüber jetzt Jahre vergangen sind, dürfte die Mittheilung jener früheren Versuche im Zusammenhang mit den später erhaltenen Resultaten auch jetzt noch von einigem Interesse sein. Bei der Weiterführung dieser Untersuchungen kamen

1) J. Steinhaus. Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889 S. 166.

2) Pasteur, Joubert et Chamberland. La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie. Bull. de l'Acad. de Méd. XLII. 2me sér. T. VII. p. 432—453.

3) Gleiche Ansichten sind in der 1882—1883 erschienenen Arbeit von Ogston Micrococcus poisoning. Journ. of anat. and phys. Vol. 16 u. 17 ausgesprochen.

mir natürlich die Ergebnisse der Arbeiten von J. Rosenbach[1]) sehr zu statten, da mir von da an in dem leicht in grösseren Mengen rein zu züchtenden Staphylococcus aureus einer der intensivsten Erreger eitriger Entzündung in völliger Reinheit zu Gebote stand, der durch seine Farbe und sonstigen Merkmale schon für das blosse Auge zu erkennen ist und dadurch zufällige Verunreinigung der Versuche leicht zu entdecken und auszuschliessen gestattet.

Nachdem ich schon 1884 die Beobachtung gemacht hatte, dass die Injection durch Kochen sterilisirter Staphylococcus-Aufschwemmungen in die vordere Kammer intensive eitrige Entzündung erregt, ging ich daran, die wirksame Substanz aus den Kokken zu extrahiren und den Versuch ihrer Reindarstellung zu unternehmen. Ueber die dabei erhaltenen Ergebnisse habe ich in einer 1888 gemachten vorläufigen Mittheilung[2]) kurz berichtet. Ich gab daselbst an, dass sowohl der trockene Rückstand wässeriger Auszüge des Staphylococcus aureus, als auch der von alkoholischen Extracten, und zwar letzterer in höherem Grade, in der vorderen Kammer eitrige Entzündung hervorruft, und dass es mir gelungen war, aus denselben Kokken eine krystallisirte Substanz mit characteristischen chemischen und physikalischen Eigenschaften zu gewinnen, die sich durch höchst intensive, Entzündung und Nekrose erzeugende Eigenschaften auszeichnet, worin sie die Wirkung der sterilisirten Kokkenmasse noch übertrifft. Die Isolirung dieser von mir Phlogosin genannten Substanz gelang mir jedoch nicht immer und ich war nicht im Stande, eine sicher zum Ziel führende Darstellungsmethode derselben anzugeben.

Inzwischen war diese brennend gewordene Frage von einer Anzahl anderer Forscher in Angriff genommen worden und die Reindarstellung der in den verschiedenen Mikrobienarten enthaltenen Krankheitsgifte hatte sich bald bemerkenswerther Erfolge zu erfreuen. Vor allem sind hier die wichtigen und den exactesten Anforderungen der Chemie entsprechenden Forschungen Brieger's anzuführen, dem die Reindarstellung einer Anzahl solcher Gifte, von ihm Toxine genannt, gelungen ist. Derselbe hat sich auch mit der in dem Staphylococcus aureus enthaltenen wirksamen Substanz beschäftigt, worauf ich weiter unten zurückkommen muss, während ich auf seine übrigen Ergebnisse, als diesen Untersuchungen ferner liegend, nicht weiter eingehen kann. Auch die zur Reindarstellung der wirksamen Substanz des Staphylococcus aureus angestellten Versuche von de Christmas[3]) werde ich weiter unten zu berühren haben. Dagegen ist hier noch eine Anzahl von Beobachtungen anzuführen, welche

1) F. J. Rosenbach. Mikro-Organismen bei den Wundinfectionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden 1884.

2) Th. Leber. Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungerregenden Schädlichkeiten. Fortschr. d. Med. 15. Juni 1888.

3) J. de Christmas, Recherches expérimentales sur la suppuration. Ann de l'Institut Pasteur. 1888. T. II. p. 469—478.

sich auf die entzündungerregende Wirkung von sterilisirten Kokken und deren Stoffwechselproducten beziehen.

Grawitz und de Bary[1]) erhielten (1887) bei Hunden durch Injection einer durch Kochen sterilisirten Gelatinecultur des Staphylococcus aureus unter die Haut bei genügender Menge keimfreie Abscesse, während die Injection geringerer Mengen nur entzündliches Oedem hervorrief.

Scheuerlen[2]) brachte (1888) Glasröhrchen mit sterilisirten und durch Eindampfen stark eingeengten Staphylococcusculturen unter die Haut von Kaninchen und erhielt, wenn er nach beendigter Heilung die Enden subcutan abbrach, an letzteren dicke, gelbweisse Eiterknöpfe. Gleiche Wirkungen erhielt er, wenn er auf dieselbe Weise ein concentrirtes wässriges Extract aus gefaulter Muskelsubstanz unter die Haut gebracht hatte.

de Christmas (loc. cit.) erhielt 1888 gleiche Resultate wie die eben genannten durch Injection gekochter Staphylococcusculturen unter die Haut bei Hunden und in die vordere Augenkammer bei Kaninchen; die durch ein Pasteur'sches Filter kokkenfrei filtrirten Culturen erwiesen sich in der vorderen Kammer des Kaninchens gleichfalls wirksam, ebenso die durch Fällung mit absolutem Alkohol daraus dargestellte Substanz.

Die negativen Resultate Pawlowsky's[3]), welcher nur hämorrhagische oder fibrinöse Entzündung, aber keine Eiterung erzielte, sind, wie mir scheint, durch die zu geringe Concentration der wirksamen Substanz zu erklären.

Von grossem Interesse sind auch die Beobachtungen von Grawitz[4]) und Scheuerlen[5]) über die entzündungerregende Wirkung der von Brieger[6]) aus gefaulten Leichentheilen dargestellten Ptomaïne, des Cadaverin, das von Ladenburg später als Pentamethylendiamin erkannt wurde, und des Putrescin. Grawitz erhielt bei subcutaner Injection keimfreier Cadaverinlösungen je nach der Menge und Concentration der Flüssigkeit entweder Aetzwirkung oder Entzündung mit Ausgang in Eiterung oder entzündliches Oedem mit späterer Resorption und Heilung. Scheuerlen brachte Lösungen von Cadaverin und Putrescin in Röhrchen unter die Haut nach der oben angegebenen Methode und erhielt auch hiermit nach dem Zerbrechen an beiden Enden der Röhrchen Eiterpfröpfe. Für das Cadaverin ist dieses Ergebniss um so bemerkenswerther, als

1) Grawitz und de Bary. Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virch. Arch. CVIII. (1887.)

2) Scheuerlen. Weitere Untersuchungen über die Entstehung der Eiterung, ihr Verhältniss zu den Ptomaïnen und zur Blutgerinnung. Arch. f. klin. Medicin. XXXVI. 4. S. 925—933 (1888).

3) Pawlowsky. Zur Lehre von der Aetiologie, der Entstehungsweise und den Formen der acuten Peritonitis. Virch. Arch. CXVII. S. 485—488. (1889.)

4) Grawitz. Ueber die Bedeutung des Cadaverin's für die Entstehung der Eiterung. Virch. Arch. CX. S. 1—8 (1887).

5) Loc. cit.

6) Brieger. Weitere Untersuchungen über Ptomaïne. Berlin 1885.

ihm nach Grawitz eine ausgesprochene antiseptische Wirkung zukommt. Behring[1]) fügte noch die Beobachtung hinzu, dass das Jodoform die durch Cadaverin bewirkte Eiterung verhindert, indem es das Cadaverin zerlegt, was für die therapeutische Wirkung des Jodoforms von grosser Wichtigkeit zu sein scheint. Für abgetödtete Staphylococcusculturen wurde die eiterungerzeugende Wirkung subcutaner Injection auch von Steinhaus[2]) bestätigt und zwar bei Hunden und Katzen, während bei Kaninchen sich nur die Einführung in Röhrchen, nicht aber die subcutane Injection wirksam zeigte.

Entzündungerregende Wirkung abgetödteter Culturen wurde ferner beobachtet bei Bacillus prodigiosus von Grawitz und de Bary, Wyssokowitsch[3]) und Steinhaus; bei Bacillus pyo-cyaneus von Ledderhose[4]) und Steinhaus. Wyssokowitsch fand das Filtrat der Milzbrandcultur unwirksam, während Steinhaus mit der Röhrchenmethode auch die von Bacillen und Sporen befreite Gelatine wirksam fand.

---

2. Versuche über die entzündungerregende Wirkung von Extracten der Schimmelpilze.

Die hier kurz mitzutheilende, in den Jahren 1879 und 1880 von mir ausgeführte Versuchsreihe hatte zunächst nur den Zweck, zu prüfen, ob in den Schimmelpilzen eine entzündungerregende chemische Substanz enthalten sei. Da aus der bei der Aspergillus-Keratitis beobachteten Fernwirkung der Pilze zu entnehmen war, dass diese Substanz in Wasser löslich sein musste, bediente ich mich wässeriger Extracte des Aspergillus fumigatus, die, nach vorhergegangener Tödtung der Pilze durch Behandlung mit absolutem Alkohol und Kochen, erhalten wurden. Die Pilze wurden auf sauer reagirenden Nährböden (Gelatine mit Zusatz von Wein und Zucker) gezüchtet und die mit Sporenstaub bedeckten Pilzrasen gesammelt. Es war dabei nicht zu vermeiden, dass etwas von der Nährlösung den Pilzen beigemengt blieb, weshalb die wässerigen Extracte ziemlich stark sauer reagirten. Da ich es für möglich hielt, dass das zum Zweck der Sterilisirung nothwendige anhaltende Kochen vielleicht zersetzend auf die schädliche Substanz wirken könnte, wurden die Pilzrasen zunächst, mit absolutem Alkohol versetzt, eine Zeit lang stehen gelassen, was zur Abtödtung der Pilze genügte. Hierauf wurden die Massen in sterilisirten Gefässen mit einer grösseren

1) Behring. Cadaverin, Jodoform und Eiterung. Deutsch. med. Wochenschrift. 1883. N. 32.

2) J. Steinhaus. Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889.

3) Wyssokowitsch. Ueber die Ursachen der acuten Eiterungen. 1887. Russisch, cit. bei Steinhaus loc. cit. S. 168.

4) Ledderhose. Ueber den blauen Eiter. Deutsche Zeitschr. f. Chir. XXXIII. S. 203.

Menge gekochten destillirten Wassers versetzt, der Alkohol bei gelinder Hitze verjagt, die filtrirte und auf ein kleines Volumen eingeengte Flüssigkeit noch kurze Zeit zur Sterilisirung gekocht und in möglichst concentrirtem Zustand zur Injection in die vordere Kammer oder in die Hornhautsubstanz des Kaninchens benutzt.

Die Injection dieser Lösungen in die vordere Kammer war schmerzhaft, und nach Injection in die Hornhaut trat schon nach einer Stunde blasige Abhebung des Epithels und starke Röthung und Schwellung der Bindehaut auf. Diese Erscheinungen waren jedoch grossentheils der sauren Reaction der Flüssigkeit zuzuschreiben, wie sich aus dem Vergleich mit neutralisirten Lösungen ergab, deren unmittelbare Wirkungen weit geringer ausfielen. Es wurden daher weiterhin nur durch kohlensaures Natrium neutralisirte Lösungen benutzt. Auch bei der Beurtheilung der Wirksamkeit solcher Lösungen darf indessen nicht ausser Acht gelassen werden, dass die zur Erzielung einer möglichst intensiven Wirkung stark eingedampften Flüssigkeiten ziemlich concentrirte Salzlösungen darstellten, welche für die Gewebe des Auges vielleicht nicht ganz indifferent waren. Doch sind die Reizerscheinungen selbst nach Injection ziemlich concentrirter Nährsalzlösungen in die Hornhaut, wie ich früher bei den mit Stromeyer[1]) angestellten Versuchen beobachtet habe, so gering und so rasch vorübergehend, dass diesem Umstand wohl keine erhebliche Bedeutung zuzuschreiben ist. (Wenn bei Injection der gleichen Nährlösung in die vordere Kammer vorübergehend stärkere Hornhauttrübung und etwas Fibrinausscheidung am Pupillenrande auftrat, so war dies lediglich die Folge der sauren Reaction der Flüssigkeit.)

Die Injection neutralisirter wässeriger Extracte von Aspergillus fumigatus in die Hornhautsubstanz bewirkte nun zunächst an der von der Injection betroffenen Stelle eine mehr oder minder ausgedehnte Nekrose der zelligen Elemente, die sich durch partielle Abstossung des Epithels und Endothels und durch Undeutlichwerden der Hornhautkörper zu erkennen gab. Der Randtheil der Hornhaut war mässig mit Eiterzellen infiltrirt, welche an der Grenze der nekrotischen Zone und am Hornhautrande selbst dichter gedrängt lagen. Nach einem Tag enthielt das Kammerwasser ziemlich viel Eiterkörperchen und zeigte spontane Gerinnung; nach 4 Tagen keine spontane Gerinnung mehr, doch noch etwas vermehrten Eiweissgehalt. Im Stichcanal sah man mit braunem Extract erfüllte spindelförmige Figuren, durch Auseinanderweichen der Fibrillen entstandene Gewebsspalten, bei unvollkommen gelungener Filtration auch abgestorbene Sporen, aber Nichts von Keimung oder Auswachsen der letzteren. Bei Anwendung einer sehr concentrirten Extractlösung ging die Gewebsnekrose tiefer; es kam zur Abstossung der vorderen Wand des Stichcanals und

1) G. Stromeyer. Neue Untersuchungen über die Impfkeratitis. v. Graefe's Arch. XXII. 2 (1876).

zur Bildung eines Substanzverlustes, welcher nach vom Rande ausgegangener Vascularisation nach 3—4 Wochen sich zu regeneriren begann, aber nach 3 Monaten noch nicht völlig vernarbt war. Der Ring pigmentirten Epithels am Hornhautrande erfuhr bei der Regeneration des Substanzverlustes eine eigenthümliche Veränderung, die in einer zungenförmigen Verbreiterung und gleichzeitigen Verminderung des Grades der Pigmentirung bestand, auf welche ich im XXXVII. Abschnitt zurückkommen werde. (Abbildung siehe Taf. VII. Fig. 52.) Ein nach vier Tagen untersuchtes Auge zeigte stärkere Infiltration mit Eiterkörperchen, bis in den Substanzverlust hinein; in der Umgebung des letzteren eine Zone von spiessförmigen Regenerationsfiguren der Hornhautkörper.

Die Einspritzung in die vordere Kammer bewirkte bis zum nächsten Tag ziemlich intensive Hornhauttrübung, die aber nur zum geringeren Theil der mässigen Infiltration mit Leukocyten zuzuschreiben, der Hauptsache nach als Quellungstrübung durch Abstossung des Endothels zu betrachten war. Auch war der Eiweissgehalt des Kammerwassers nur wenig vermehrt und es fanden sich in der Kammer nur einige kleine Fibringerinnsel, aber kein Hypopyon. Offenbar rührte diese geringe Wirkung davon her, dass die in der vorderen Kammer zurückgebliebene Flüssigkeit durch Resorption sehr rasch wieder daraus verschwand, was an der gefässlosen Hornhaut nicht in gleichem Maasse der Fall sein konnte.

Einige Versuche mit einem wässerigen Extract von Penicillium glaucum ergaben ein ganz ähnliches Resultat. Dies widerspricht nicht der Thatsache, dass die entzündungerregende Wirkung des lebenden Penicillium sehr gering ist und nicht entfernt mit der des Aspergillus fumigatus verglichen werden kann. Da seine Wirkung, wenn auch sehr schwach, doch nicht gleich Null zu setzen ist, so darf angenommen werden, dass dieselbe, wenn der Pilz im lebenden Körper zur Entwickelung gelangte, und in demselben fortdauernd schädliche Substanz producirte, der des Aspergillus fumigatus vielleicht nicht nachstehen würde. Bei Verwendung todten Materials, wo nur die schon gebildete Substanz zur Wirkung kommt, würde somit gerade eine annähernd gleiche Wirkung beider Pilzarten zu erwarten sein.

Ich habe diese Versuche nicht weiter geführt, weil ich durch Extracte gefaulter Muskeln stärkere Wirkungen erhielt, so dass es aussichtsvoller erschien, mit diesem Material eine grössere Versuchsreihe mit den nöthigen Controlversuchen anzustellen.

XI. ABSCHNITT.

Versuche über die entzündungerregende Wirkung pilzfreier Extracte gefaulter Substanzen.

(Angestellt in den Jahren 1880 und 1881.)

Obwohl durch die bekannten Versuche von Panum[1]) erwiesen war, dass das putride Gift durch anhaltendes Kochen keine Verminderung seiner Wirksamkeit erfährt, so stand doch von vornherein nicht fest, dass auch die bei der Fäulniss entstehenden entzündungerregenden Substanzen sich ebenso verhalten würden. Ich stellte daher die Extracte theils mit, theils ohne Kochen her, indem ich im letzteren Falle die Tödtung der Kokken durch absoluten Alkohol zu bewirken suchte. Dieser Zweck wurde dadurch, wie Controlculturen der Extractlösung und die Untersuchung der Augen herausstellten, in der That erreicht. Da sich aber bald ergab, dass die Wirkung des Extractes durch Kochen nicht vermindert wurde, so habe ich zu den folgenden Versuchen, welche die grösste Mehrzahl bilden, der Sicherheit der Sterilisirung wegen, stets hinreichend lange Zeit gekochte Extractlösungen benutzt.

Herstellung der Extracte.

Zur Extraction dienten Macerationen von zerkleinerten Kaninchenmuskeln, welche 8—10 Tage gestanden hatten. Der Kürze halber bezeichne ich die beiden auf verschiedene Art erhaltenen Producte als Extract I und Extract II.

Zur Darstellung von Extract I wurde den gefaulten Muskeln zur Unterbrechung des Fäulnissprocesses viel absoluter Alkohol zugesetzt, die Flüssigkeit abfiltrirt, die Masse noch mit Wasser zerrieben und ausgepresst und das Filtrat dem vorher erhaltenen zugefügt. Die leicht trübe, stark faulig riechende, alkoholhaltige Flüssigkeit wurde nun bei gelinder Wärme unter fortwährender Erneuerung des Alkohols eingedunstet und die sich ausscheidenden Flocken, (die wenigstens zum Theil anorganischer Natur waren), abfiltrirt, zuletzt die klare, braune, nach Heringslake riechende Flüssigkeit auf dem Wasserbad bis zur dicken Syrupsconsistenz abgedampft und, mit 96% Alkohol übergossen, in verschlossenem Gefäss zum Gebrauch aufbewahrt.

---

1) Panum. Das putride Gift, die Bacterien, die putride Infection oder Intoxication und die Septicämie. Virch. Arch. LX. S. 301—352 (1874).

Bei diesem Verfahren war durch den Alkoholzusatz die Möglichkeit einer weiteren Entwickelung der Mikrobien während der Darstellung und Aufbewahrung des Extractes sicher ausgeschlossen. Auch gewährte dasselbe den Vortheil, dass sich die Flüssigkeit zuletzt, wegen des starken Alkoholgehaltes völlig klar filtriren liess, so dass die abgetödteten Mikrobien anscheinend ganz, jedenfalls bis auf minimale, nicht in Betracht kommende Mengen entfernt waren.

Zur Injection in das Auge wurde jedesmal etwas von dem unter Alkohol aufbewahrten firnissartigen Extract vorsichtig zur Trockne abgedunstet, und mit frisch gekochtem destillirten Wasser behandelt, wobei es sich unvollständig löste. Das sauer reagirende, klare, hellbraune Filtrat wurde mit frisch gekochter Sodalösung neutralisirt und wie schon bemerkt, bei der Mehrzahl der Versuche, nachdem ich mich von der Unschädlichkeit des Kochens überzeugt hatte, 5 bis 20 Minuten lang gekocht. Alle Gefässe und die Injectionsspritze waren durch Erhitzen sterilisirt. Die Reinheit der Injectionsflüssigkeit von Mikrobienkeimen wurde zudem durch besondere Culturversuche dargethan.

Zur Darstellung von Extract II wurde die wässerige Macerationsflüssigkeit durch ein Tuch von den Muskeln abgeseiht, mit Wasser verdünnt, mehrere Stunden lang gekocht, heiss filtrirt, wobei sie klar durchging, weil das gerinnende Eiweiss die suspendirten Pilze mit niedergerissen hatte, und eingedampft. Die dunkelbraun gewordene Flüssigkeit wurde durch nochmaliges Filtriren von einem nachträglich ausgeschiedenen feinflockigen Niederschlag und etwas Fett befreit, im Kölbchen unter Watteverschluss noch kurze Zeit gekocht und zum Gebrauch aufbewahrt. Klare, dunkelbraune Flüssigkeit von schwach alkalischer Reaction und Geruch nach faulem Käse.

Versuche mit der Lösung von Extract I.

Die Injection dieser Faulextractlösung in die Hornhaut und in die vordere Kammer des Kaninchens hatte ganz ähnliche, nur geringere Wirkungen wie die Injection pilzhaltiger Faulflüssigkeit oder in Nährlösung gezüchteter Fäulnisspilze, wie sie im VII. Abschnitt geschildert wurden.

Nach Einspritzung in die Hornhaut war meistens am nächsten Tag der von der Flüssigkeit erzeugte weisse Quellungshof verschwunden, und der Stichcanal erschien als ein mässig getrübter, oft etwas bräunlicher Streifen, bei starker Injection und etwas Oedem der Bindehaut. Nach zwei Tagen, zuweilen auch schon nach 24 Stunden, trat nun ganz regelmässig in einem Abstand von dem Stichcanal ein Ring von eitriger Infiltration auf, je nach der Menge der injicirten Flüssigkeit bald stärker, bald schwächer ausgesprochen, doch in der Regel zart und auch nicht immer geschlossen (Taf. VIII Fig. 61 a und b). Bei stärkerer Entwickelung kam es dann in den nächsten Tagen noch zur Vervollständigung des Ringes; in der Regel aber rückte er schon am folgenden Tage weiter nach der Mitte hin, wurde zugleich blasser und nach einwärts nicht mehr so scharf begrenzt; weiterhin ging der Ring in einen zarten Trübungshof in der Umgebung des Stichcanales über, der sich dann allmälig aufhellte. Die Trübung des Stichcanals selbst nahm zuerst noch etwas zu, um dann ebenfalls zurückzugehen; es kam in seinem Bereich ge-

wöhnlich nur zu einem kleinen Epitheldefect, an den sich jedoch zuweilen eine Abstossung eines Theils der vorderen Wand des Stichcanales anschloss. Nur einmal, bei einem sehr ausgebreiteten Injectionshof entstand kein deutlicher Einwanderungsring, sondern eine Randtrübung der Hornhaut, die sich allmälig nach der Mitte vorschob, aber, wie die anatomische Untersuchung darthat, ebenfalls durch Infiltration mit Eiterkörperchen bedingt war. Hier war Anfangs die direct durch die Injection bewirkte Trübung im Hornhautcentrum nicht wie gewöhnlich rasch zurückgegangen, sondern hatte sich länger erhalten und ging dann ohne scharfe zeitliche Grenze in die durch die Randeinwanderung erzeugte Trübung über. Offenbar wurde hier die Randeinwanderung durch die bis in die Nähe des Hornhautrandes vorgedrungene Injectionsflüssigkeit etwas zurückgehalten und später hatten sich die Unterschiede in der Concentration der wirksamen Substanz in den verschiedenen Theilen der Hornhaut ausgeglichen, so dass es zu einer mehr gleichmässig verbreiteten Einwanderung in die Hornhaut und nicht zur eigentlichen Ringbildung kam.

Der Process ging regelmässig schon nach 4—5 Tagen in Rückbildung über und war gewöhnlich nach 8—10 Tagen mit Hinterlassung einer kleinen, doch zuweilen ziemlich dichten Trübung verheilt.

Auch die anatomische Untersuchung ergab Uebereinstimmung mit der Wirkung der Fäulnissbacterien. Ausser der in der erwähnten Form auftretenden eitrigen Infiltration fand sich wieder der umschriebene Endotheldefect gegenüber dem Injectionshof, während, wie schon im Leben bemerkt wurde, das vordere Epithel nur an einer kleinen Stelle im Bereich des Stichcanales geschädigt war. Auch die mangelnde Tinctionsfähigkeit der Hornhautkörper im Bereich des Injectionsheerdes und, im weiteren Verlauf, in dessen Umgebung eine Zone spiessförmiger Regenerationsfiguren wurden nicht vermisst. Im Stichcanal fanden sich gelbliche Tröpfchen und Körnchen, aber keine Mikroorganismen. Da die mit dem Gefriermikrotom hergestellten Schnitte nur mit Haematoxylin gefärbt wurden, so hätten zwar vereinzelte Mikrobien der Untersuchung entgehen können, jedenfalls war aber Colonienbildung mit voller Sicherheit auszuschliessen. Das Kammerwasser zeigte spontane Gerinnung, ziemlich reichlichen Gehalt an Eiterkörperchen und mässig starke Eiweissreaction; auch wurde an der Hinterfläche der Hornhaut im Bereich des Endotheldefectes eine zarte Fibrinschicht wahrgenommen.

Wurden nur ganz kleine Injectionen in die Hornhaut gemacht, so dass der Injectionshof, anstatt 5—7 mm, nur 2—3 mm im Durchmesser betrug, so schloss sich der Einwanderungsring ganz nahe an den Stichcanal an und bildete einen rundlichen Fleck, in dessen Mitte der kaum sichtbare Stichcanal gelegen war. Während Anfangs der letztere selbst von der eitrigen Infiltration mehr frei war, drängten sich später die Eiterkörperchen in seinem Bereich dichter zusammen. Die Einstichsstelle blieb aber davon frei, wie

auch der ganze Verlauf des Processes unzweifelhaft darauf hinwies, dass die Einwanderung der Eiterkörperchen vom Rande her, und nicht vom Conjunctivalsack aus erfolgte. Besonders hübsch war der Befund, wenn an derselben Hornhaut eine grössere Zahl, 2—4, solcher kleinen Injectionen gemacht wurde, wie dies in mehreren Versuchen geschah, wo dann in der Umgebung jedes Stichcanales ein kleiner Hof von eitriger Infiltration sich entwickelte. Die Intensität der Entzündung war übrigens selbst bei vier derartigen Injectionen nur mässig, was sich auch durch den ziemlich geringen Eiweissgehalt und die ausbleibende spontane Gerinnung des Eiterkörperchen enthaltenden Kammerwassers kundgab.

Intensiver noch als bei Injection in die Hornhaut war die Entzündung bei Injection in die vordere Augenkammer. Am folgenden Tage fand sich bei starker Röthung der Bindehaut und Chemosis schon eine reichliche eitrig-fibrinöse Exsudation auf der Iris, insbesondere am Pupillenrande und nach unten, die ausnahmsweise selbst den grössten Theil der Pupille und Iris bedeckte. Das Exsudat hatte zum Theil eine deutlich eitrige Färbung. In einem Falle, wo eine besonders concentrirte Lösung injicirt worden und viel zurückgeblieben war, senkte sich das Exsudat zu einem flockigen Hypopyon bis zu $^1/_4$ des Hornhautdurchmessers und bedeckte ausser der Iris auch noch einen Theil der Hinterfläche der Hornhaut. In den weniger schweren Fällen trat aber schon am dritten Tage ein Stillstand ein und von da an kam es unter raschem Rückgang der Entzündungserscheinungen zur Resorption des Exsudates, welche gewöhnlich nach 8—12 Tagen zum vollständigen Verschwinden desselben führte. In dem oben besonders erwähnten Falle war jedoch weit längere Zeit erforderlich; obwohl nach 11 Tagen die Menge des Exsudates sich schon erheblich vermindert hatte, war doch nach 4 Wochen noch keine vollständige Wiederherstellung des früheren Zustandes eingetreten. In Folge der Anlagerung von Exsudat an die hintere Hornhautfläche entwickelte sich, genau der Stelle entsprechend, im unteren Theil der Hornhaut eine umschriebene Trübung, und davor eine zarte und dichte Gefässneubildung, welche 2—3 mm weit in die Hornhaut hineinreichte, ohne jeden Substanzverlust an der Oberfläche.

Um die Wirkung des Extractes noch an einem direct der Beobachtung zugänglichen gefässhaltigen Theil zu prüfen, wurden einige Injectionen unter den oberen Theil der Conjunctiva bulbi gemacht. Die Wirkung war indessen gering; denn obwohl schon nach zwei Stunden starke allgemeine Chemosis und Ecchymosenbildung der Bindehaut mit reichlicher Thränensecretion auftraten, so nahm doch bis zum nächsten Tag die Entzündung schon merklich ab; es fand sich am Hornhautrand ein geringfügiger Epitheldefect mit umschriebener Exsudation, die Entzündung war aber nach 5 Tagen schon ziemlich zurückgegangen.

Die Einspritzung unter die Haut des Ohres vom Kaninchen (wie immer unter antiseptischen Cautelen) erzeugte in drei Fällen ganz übereinstimmend einen hyperämischen Fleck mit geringer Schwellung an der Aussenfläche, der sich 3 Tage unverändert erhielt, um sich von da an allmälig zu verlieren, während die Einstichsstelle schon am folgenden Tage nicht mehr zu sehen war.

Unter 11 Versuchen mit Injection in die Hornhaut und 5 Versuchen mit Injection in die vordere Kammer war das Ergebniss, abgesehen von den schon erwähnten, von der Menge und Concentration der injicirten Flüssigkeit abhängigen Intensitätsunterschieden, überall das gleiche. Der Erfolg war auch nicht wesentlich abweichend, mochte die Flüssigkeit, wie dies meist geschah, durch Zusatz von etwas Sodalösung neutralisirt oder in ihrer ursprünglichen, schwach sauren Reaction zur Injection benutzt werden. Nur der Unterschied wurde im letzten Falle in zwei Versuchen übereinstimmend beobachtet, dass der Stichcanal von eitriger Infiltration vollständig frei blieb und vom Tage nach der Injection ab überhaupt nicht mehr zu erkennen war. Nur bei genauem Zusehen konnte man noch die Einstichsstelle als feinstes Pünktchen wahrnehmen; die von dem sehr ausgesprochenen, rings geschlossenen Einwanderungsring umgebene, den Stichcanal enthaltende mittlere Partie der Hornhaut war in einem Falle so klar, dass man den Augengrund mit dem Ophthalmoskop vollkommen deutlich sehen konnte! Zu einer eigentlichen Nekrose des Hornhautgewebes kam es offenbar bei diesen Versuchen überhaupt nicht, wie auch das Erhaltenbleiben des vorderen Epithels beweist. Im vorliegenden Versuch beschränkte sich auch die Abstossung des Endothels, wie die anatomische Untersuchung zeigte, auf einen kleinen Streifen gegenüber dem Stichcanal. Diese bestätigte auch die eitrige Infiltration im Bereich des Ringes, während die übrige Hornhaut nur ganz zerstreut liegende Eiterkörperchen zeigte und im Stichcanal sich kein einziges vorfand. Vermuthlich wurde durch die saure Reaction der Injectionsflüssigkeit das Eindringen der Eiterkörperchen in den Stichcanal und dessen Umgebung so lange verhindert, bis die entzündungerregende Substanz durch Diffusion wieder verschwunden war, so dass diese Partie dauernd von Einwanderung frei blieb. Ich hebe dies Verhalten auch um deswillen hervor, weil es einen weiteren Beweis dafür giebt, dass der Infiltrationsring durch Einwanderung vom Rande und nicht vom Stichcanal aus entsteht, und weil es mit seiner Herleitung von einer Proliferation der fixen Hornhautkörper nicht wohl vereinbar ist.

Wie schon Eingangs bemerkt, wurde in der Mehrzahl der Versuche, (9 an der Hornhaut und 3 an der vorderen Kammer) die Injectionsflüssigkeit unmittelbar vor der Einspritzung 5—20 Minuten lang gekocht und dabei ganz dieselben Folgen beobachtet, wie bei den ersten, vorläufigen Versuchen (je zwei an der Hornhaut und vorderen Kammer) mit ungekochtem Material. Die

erzielten Wirkungen sind daher mit Sicherheit den in Lösung eingeführten Substanzen zuzuschreiben. Um jedoch auch direct zu erweisen, dass die zur Injection benutzten Flüssigkeiten frei von entwickelungsfähigen Keimen waren, wurden Controlculturen mit der Injectionsflüssigkeit vorgenommen. Nach Beendigung einer kleinen Reihe von Versuchen wurden aus derselben Spritze von dem Rest der Injectionsflüssigkeit einige Tropfen in ein mit Kork oder Watteverschluss versehenes, gut sterilisirtes Reagensgläschen, das mit Cohn'scher Nährflüssigkeit gefüllt war, eingespritzt und 14 Tage bis 3 Wochen im warmen Zimmer stehen gelassen, wobei jedesmal die Flüssigkeit vollständig klar blieb. Auch eine nachträgliche Infection der kleinen Stichwunde ist sicher auszuschliessen; nicht nur, dass in keinem Falle bei der mikroskopischen Untersuchung an Schnitten Mikroorganismen im Stichcanal oder sonst in der Hornhaut gefunden wurden und dass die Gutartigkeit des Processes und die rasche Rückbildung der Veränderungen den Gedanken an eine Infection nicht aufkommen lassen, so wird noch besonders durch das rasche Unsichtbarwerden und den völligen Mangel eitriger Infiltration des Stichcanales, die in den zuletzt besprochenen Versuchen mit schwach saurer Injectionsflüssigkeit bemerkt wurden, eine solche Annahme ausgeschlossen.

Versuche mit Extract II.

Nach dem befriedigenden Ergebniss der vorhergehenden Versuche mit Extract I wurden mit dem rein wässerigen Extract II nur einige wenige angestellt. Die Injection der schwach alkalisch reagirenden Lösung in die vordere Kammer ergab wieder reichliche, flockig-eitrige Exsudation, besonders auf dem unteren Theil der Iris und Pupille, die sich im Verlauf von 3 Wochen allmälig resorbirte. Bei Injection in die Hornhaut war die Wirkung, da ziemlich wenig injicirt wurde, etwas schwach, und es kam nur zur Entstehung eines zarten Trübungshofes um den etwas stärker getrübten Stichcanal, und wie gewöhnlich zur Rückbildung der Veränderungen nach etwa 10 Tagen.

Die benutzte Flüssigkeit wurde zur Controle unter Watteverschluss stehen gelassen, blieb aber auch nach längerer Zeit klar und frei von Mikrobienentwickelung.

Der Versuch an der vorderen Kammer wurde zugleich benutzt, um den noch fehlenden Vergleich mit der Wirkung der in der Flüssigkeit enthaltenen anorganischen Salze zu liefern, da bei der ziemlich starken Concentration der Flüssigkeit vielleicht der Gehalt an anorganischen Stoffen allein schon reizend wirken konnte.

Es wurde zu diesem Zweck ein gemessenes Volum der Extractlösung abgedampft und verascht, der Rückstand in einer etwas geringeren Menge Wasser aufgelöst, (um den unvermeidlichen Verlust an Substanz zu compensiren)

filtrirt und eine etwas grössere Menge, als die Extractlösung am anderen Auge betrug, in die vordere Kammer injicirt. Das Ergebniss war völlig negativ und der Unterschied zwischen beiden Augen sehr schlagend. Schon $^3/_4$ Stunden nach der Injection erschien das mit Salzlösung injicirte Auge frei von Röthung und auch sonst normal; am nächsten Tage wurde nur eine minimale Injection der Bindehaut beobachtet, die am dritten Tage einem völlig normalen Verhalten Platz machte, während in dem mit Extractlösung injicirten Auge starke Injection und Schwellung der Conjunctiva und reichliche eitrige Exsudation in der vorderen Kammer auftraten, die etwa 3 Wochen zur Rückbildung erforderten.

Mit demselben Faulextract injicirte todte Hornhäute habe ich in die Bauchhöhle vom Kaninchen eingeführt und danach ganz dieselbe Form von eitriger Infiltration der todten Hornhaut beobachtet wie bei der lebenden, worüber ich weiter unten im XXXIV. Abschnitt berichten werde.

Durch die vorhergehenden Versuche ist somit erwiesen, dass bei der Fäulniss in Wasser lösliche Substanzen entstehen, welche, in den lebenden Körper eingeführt, an Ort und Stelle eitrige Entzündung und Nekrose hervorrufen, wobei, abgesehen von geringerer Intensität, ganz die Erscheinungen wie bei den mykotischen Entzündungen, insbesondere auch der durch Leukocyteneinwanderung vom Hornhautrande aus entstehende Infiltrationsring in der Umgebung der Impfstelle auftreten. Bei der geringen Menge von wirksamer Substanz, die bei Injection einer Lösung sich einführen lässt und bei dem Umstande, dass dieselbe sehr bald durch Diffusion wieder aus dem Auge verschwinden muss, kann bei diesen Versuchen nur eine schwächere Wirkung im Vergleich mit der der lebenden Mikroorganismen erwartet werden. Die positiven Resultate dieser schon vor 10 Jahren angestellten Versuche stehen, wie man sieht, mit den oben erwähnten von Grawitz und Scheuerlen in vollkommenem Einklang.

XII. ABSCHNITT.

Versuche über die entzündungerregende Wirkung des gekochten Staphylococcus aureus.

Im Herbst 1884 habe ich die Beobachtung gemacht, dass die Injection einer gekochten Aufschwemmung von rein gezüchtetem Staphylococcus aureus, worin die Kokken vollständig getödtet sind, in die vordere Augenkammer des Kaninchens, höchst energisch entzündungerregend wirkt und ausser reichlicher Eiterbildung, locale Nekrose und Erweichung der Gewebe in überraschend kurzer Zeit hervorruft. Dabei unterscheidet sich die Wirkung der sterilisirten Kokken in Auftreten und Verlauf sehr wesentlich von der der lebenden; bei ersteren beschränkt sich die Entzündung auf den zunächst betheiligten Abschnitt des Auges, geht bei noch so grosser Intensität, (falls nicht ausnahmsweise secundäre Infection hinzutritt), nach einer gewissen Dauer spontan zurück und endigt in völlige Heilung; bei letzteren erfolgt in der Regel eine bis zur Vereiterung des ganzen Auges fortschreitende Entzündung. Auch wenn die Wirkung der lebenden Kokken schwach ist, so dass sich die Entzündung nicht weit ausbreitet und bald zurückgeht, bestehen zwischen den hier auftretenden Erscheinungen und denen nach Einführung sterilisirter Kokken erhebliche Unterschiede, indem bei diesen der Process einen im Verhältniss zu seiner spontanen Rückbildungsfähigkeit weit intensiveren Character hat. Dieses Verhalten stimmt so sehr mit den Voraussetzungen überein, welche man über die Wirkung lebloser entzündungerregender Stoffe sich bilden muss, dass ich schon aus der Beobachtung des Entzündungsprocesses die sichere Ueberzeugung erhielt, dass die Abtödtung der Kokken wirklich erreicht war und dass ich es nur mit der Wirkung der darin enthaltenen entzündungerregenden Stoffe zu thun hatte.

Doch habe ich selbstverständlich mir auch auf anderem Wege die Gewissheit verschafft, dass ich mit sterilisirtem Material arbeitete, sowohl durch lange fortgesetztes Kochen der Flüssigkeiten, als durch die verschiedenen, uns heute zu Gebote stehenden Controlmethoden, worauf ich weiter unten zurückkommen werde.

Zunächst sei mir gestattet, die Vorgänge am Auge und die dabei auftretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen etwas eingehender zu schildern.

Die Entzündung nach Injection von sterilisirtem Staphylococcus aureus in die vordere Kammer des Kaninchens.

Aus einer Reihe von 20 Versuchen theile ich als Beispiel den folgenden mit, welcher die in Rede stehenden Erscheinungen gut hervortreten lässt. (1885 Versuch LXV.)

Eine dünne Aufschwemmung von auf Agar rein gezüchtetem Staphylococcus aureus in sterilisirtem destillirten Wasser wurde vor dem Versuch eine halbe Stunde lang im strömenden Dampfe erhitzt und die Spritze ebenso lange in destillirtem Wasser gekocht. Die möglichst feine Stichcanüle wurde schief durch die Hornhaut eingeführt, der Humor aqueus abfliessen gelassen und die Kokkenaufschwemmung bis zur prallen Füllung der vorderen Kammer eingespritzt. Bei vorsichtigem Ausziehen der Spritze fliesst kein Tropfen Flüssigkeit ab. Gleich nach Beendigung des Versuchs wird aus derselben Spritze ein Tropfen der Injectionsflüssigkeit zur Controle in ein Agarröhrchen fallen gelassen und letzteres bei 38°—39° im Wärmkasten gehalten. Injection Abends $^1/_2$5 Uhr; um 9 Uhr schon starkes Oedem der Conjunctiva und ein Exsudatstreif am oberen Pupillenrand.

Am nächsten Tage ist das Auge verklebt, die Conjunctiva stark geröthet und geschwollen, die Absonderung aber gering. Die Hornhaut ist durchaus unempfindlich, leicht getrübt, der Stichcanal nur eben zu erkennen. Kammerwasser stark getrübt, am Boden der vorderen Kammer ein kleines Hypopyon. Die Iris verfärbt und geschwollen, am Pupillenrand etwas Exsudat, das Pupillargebiet selbst noch ziemlich frei. Am vorderen Hornhautrand zeigt sich die Sclera in ziemlich grosser Ausdehnung in der Breite von 2—3 mm perforirt, so dass das Corpus ciliare frei zu Tage liegt, und zwar erstreckt sich diese Veränderung auf über $^1/_8$ des Hornhautumfangs; weiter nach oben, in der Fortsetzung dieser Perforation, schimmert ein bläulicher Streif durch die Bindehaut hindurch, so dass es den Eindruck macht, als ob die Sclera noch eine Strecke weiter unter der Bindehaut perforirt sei. Die Ränder der Perforation erscheinen auffallend rein und nicht merklich eitrig infiltrirt. Augendruck sehr bedeutend herabgesetzt.

Am Nachmittag wird das Auge vorsichtig mit durch Erhitzen sterilisirten Instrumenten enucleirt, die Hornhaut unter schützender Glasplatte am Rande so weit eingeschnitten, dass sie eben gelüftet werden kann und mit darunter geführtem sterilisirten Platindraht etwas von dem die Iris deckenden eitrig-fibrinösen Exsudate entnommen und auf ein Agarröhrchen übertragen. Nach 5 Tagen sind zwei solche Proben, wie auch die von dem Injectionsmaterial, völlig rein geblieben.

Die Untersuchung des enucleirten Auges ergab, dass die ganze Iris von einer Schicht fibrinösen Exsudates bedeckt war, welches stellenweise dicker, schon eine ausgesprochen eitrige Beschaffenheit darbot, aber überall noch ziemlich zäh war. Reichlicher Gehalt an Eiterkörperchen durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt. Die mässig getrübte und etwas gequollene Hornhaut zeigt nur in den Randtheilen etwas Infiltration mit Eiterkörperchen; das Epithel ist aber in grosser Ausdehnung abgestossen, auch das Endothel auf weite Strecken hin abgefallen. Am vorderen Scleralrand findet sich eine klaffende Lücke in Form eines schmalen Streifens von ca. 1 cm Länge. Das Corpus ciliare scheint an der Stelle gleichfalls erweicht und durchbrochen und etwas mit Blut durchtränkt; nach Ablösung desselben zeigt sich ringsum an der Sclerocornealgrenze der Circulus venosus als scharf umschriebener, hellrother Extra-

OPHTHALMIC HOSPITAL

vasatstreif. Der Glaskörper ist wenig getrübt, die Linse klar. Die mikroskopische Untersuchung der Perforationsstelle an Dickendurchschnitten ergiebt, dass der sclerale Rand stark verdickt und aufgelockert ist. Das an die Perforation grenzende Gewebe ist eine Strecke weit dicht mit Leukocyten, zum Theil auch mit rothen Blutkörperchen infiltrirt, besonders stark auch das subconjunctivale Gewebe, die episcleralen Venen strotzend mit Blut gefüllt. Auffallend wenig von Leukocyten durchsetzt ist dagegen der corneale Rand, während auch hier Einlagerung rother Blutkörper nicht fehlt. Das Epithel ist bis zur Rissstelle erhalten und schlägt sich über deren Ränder nach einwärts in den Wundcanal hinein.

Fassen wir die hier geschilderten Veränderungen zusammen, so haben wir eine noch in der Entwickelung begriffene, intensive Iritis, mit eitrig-fibrinösem Belag über die ganze Iris und eitrigem Absatz am Boden der vorderen Kammer, daneben eine bis zur Perforation fortgeschrittene, höchst acute Erweichung und Nekrose des den Hornhautrand begrenzenden Streifens der Sclera. So hochgradig und acut traten die Erscheinungen in der Regel in denjenigen Fällen ein, wo der Versuch so gut gelungen war, dass beim Ausziehen der feinen Stichcanüle Nichts oder nur sehr Wenig wieder abfloss. War dagegen beim Ausziehen der Canüle ein mehr oder minder grosser Theil des Inhalts wieder abgeflossen, so entwickelten sich die Veränderungen weniger stürmisch und erreichten auch einen entsprechend geringeren Grad. Es gelang mir nämlich auch bei möglichst schiefem Durchführen der Canüle durch die Hornhaut und bei langsamem, vorsichtigen Zurückziehen derselben nicht immer, die Canüle so herauszubringen, dass keine Flüssigkeit abfloss. Wurde dies völlig vermieden, so kam es fast immer zu der oben beschriebenen Nekrose des Randtheils der Sclera, welche nach 1—2 Tagen, einmal sogar schon nach 12 Stunden, zu der eigenthümlichen, ein Ringstück bildenden Perforation neben dem Hornhautrande führte. Nur ausnahmsweise blieb hier die Scleralperforation aus. Die Stelle des Umfangs, wo sie auftrat, war verschieden; am häufigsten jedoch lateralwärts und oben gelegen.

War weniger Injectionsmaterial zurückgeblieben, so hatte es bei dem Auftreten einer mehr oder minder intensiven, eitrig-fibrinösen Iritis sein Bewenden.

Die Entwickelung des Processes erfolgte stets mit einer seinem Grad entsprechenden, meist sehr intensiven Injection der Conjunctiva, in den ersten Tagen auch mit Chemosis. Letztere ging aber stets bald wieder zurück, während die Conjunctivalinjection weiterhin noch stärker hervortrat und längere Zeit, bis zur Rückbildung des Processes, bestehen blieb. Bemerkenswerth ist zum Unterschied von der Wirkung lebensfähiger Kokken, dass die Absonderung der Bindehaut, bei noch so starker Injection und anfänglicher Schwellung, stets nur gering war, so dass es höchstens einen oder zwei Tage zur Verklebung der Lidspalte kam, während im weiteren Verlauf selbst in den schwersten

Fällen die Absonderung von schleimig-eitrigem Secret völlig fehlte. Dies war so constant, dass das Auftreten starker Bindehautsecretion in einzelnen, seltenen Fällen gleich den Verdacht secundärer Infection erregte, welcher dann auch immer durch die Untersuchung bestätigt ward.

Das gelbe, eitrig-fibrinöse Exsudat in der vorderen Kammer nahm ausser dem Pupillargebiet stets auch einen mehr oder minder grossen Theil der Irisfläche, insbesondere die Umgebung des Pupillarrandes und den unteren Theil der Iris ein. Ein eigentliches Hypopyon kam nur in den schwereren Fällen zur Beobachtung, aber die Ablagerung eines dicken eitrig-fibrinösen Belags auf dem unteren Theil der Iris deutete oft darauf hin, dass die injicirte Kokkenflüssigkeit sich im Kammerwasser gesenkt und unten am stärksten gewirkt hatte. Die Beobachtung dieser Exsudate war im Leben durch die starke Hornhauttrübung oft sehr erschwert; die anatomische Untersuchung zeigte aber die Iris sammt Pupille regelmässig von einer continuirlichen Pseudomembran überzogen, welche in den schwereren Fällen von erheblicher Dicke, gleichmässig gelb gefärbt und dicht mit Eiterkörperchen infiltrirt war, in den weniger schweren Fällen dagegen dünner, besonders der Mitte der Pupille und dem oberen Ciliarrand entsprechend, eine zellenärmere Schicht geronnenen Fibrins von mehr weisslicher Farbe darstellte. Ganz das gleiche Verhalten zeigt die Exsudation in der vorderen Kammer auch bei Infection mit lebenden Kokken oder sonstigen Mikroorganismen, so dass in dieser Hinsicht zwischen der Wirkung todter und lebender Kokken durchaus kein Unterschied obwaltet.

Bemerkenswerth ist auch die Unempfindlichkeit der Cornea, welche in den schweren Fällen eine vollständige war und sich auch auf die angrenzende Conjunctiva bulbi erstreckte. Es ist zwar beim Kaninchen nicht immer so leicht, sich von einer Herabsetzung der Empfindlichkeit sicher zu überzeugen, weil auch beim normalen Auge die durch Berührung der Hornhaut zu erzeugenden Reflexbewegungen oft auffallend schwach sind. Die völlige Unempfindlichkeit der wie nekrotisch aussehenden Cornea ist aber in den schweren Fällen der hier in Rede stehenden Entzündung nicht zu bezweifeln. Diese Erscheinung ging erst langsam mit der Wiederherstellung der Durchsichtigkeit der Hornhaut zurück. Die Trübung der Hornhaut war im Anfang ziemlich gering und nahm erst allmälig an Intensität zu, auch wenn die Exsudation schon ihr Maximum erreicht hatte, liess aber stets die Iris noch durchschimmern. Sie hatte nicht das Aussehen einer eitrigen Infiltration, sondern das einer Quellungstrübung, was auch durch die anatomische Untersuchung bestätigt wurde. Die Trübung war nicht immer gleichmässig über die Hornhaut verbreitet, sondern konnte einzelne Stellen vorzugsweise betheiligen; zuweilen war dies der obere Abschnitt in der Umgebung der Einstichsstelle, wenn die Injectionsflüssigkeit durch Ausfliessen

theilweise verloren gegangen und am längsten und intensivsten mit dem genannten Hornhautabschnitt in Berührung geblieben war.

Bei besonders starker Trübung war die Hornhaut zuweilen auch merklich vergrössert und ausgebuchtet.

Eine Abstossung des vorderen Epithels wie in dem oben beschriebenen Falle wurde nur ganz ausnahmsweise beobachtet, und da ich die betreffenden Augen stets sehr genau mit schiefer Beleuchtung und Lupe untersucht habe, muss ich annehmen, dass sie nicht zu den regelmässigen Folgen der Injection gehört, sondern nur bei sehr intensiver Wirkung der Kokkenflüssigkeit, oder durch Hinzutreten leichter, zufälliger Verletzungen sich einstellt, und dies um so mehr, als auch die anatomische Untersuchung der in verschiedenen Stadien enucleirten Augen in der Regel keine Epitheldefecte nachwies. Wo solche ausnahmsweise auftraten, habe ich sie auch nach sehr kurzer Zeit sich regeneriren sehen. Niemals war ferner, wo sie vorkamen, der Grund oder der Rand des Defectes eitrig infiltrirt, mit einziger Ausnahme von zwei Augen desselben Thieres, bei denen es, in Folge nachträglicher Infection, zur Entstehung eines eitrigen Hornhautgeschwüres gekommen war, mit allen characteristischen Erscheinungen desselben, wie man sie bei Impfung von lebendem Staphylococcus in die Cornea beobachtet. Da hier die Controlimpfung von dem Injectionsmaterial negativ geblieben war, während die Cultur von dem eitrig-fibrinösen Exsudate der vorderen Kammer beide Male gelben und weissen Staphylococcus lieferte, auch an Tinctionspräparaten von dem Hornhautgeschwür zahlreiche Kokken zu finden waren, so steht für diese beiden Fälle fest, dass eine eitrige Keratitis durch zufällige Staphylococcusinfection hinzugetreten war. In keinem der übrigen Fälle dieser Reihe, sowie der sehr zahlreichen anderen Versuche mit Substanzen, welche durch verschiedenartige Extraction aus den Kokkenmassen hergestelit wurden, kam sonst diese Complication zur Beobachtung.

In den schweren Fällen kam es regelmässig auch zu einer Verbreiterung und Lockerung des Pigmentsaums am Hornhautrande, die durch ein Hinüberschieben der pigmentirten Epithelzellen in das Bereich des sonst nicht pigmentirten Hornhautepithels in Folge einer Zellenproliferation zu Stande zu kommen schien, worauf ich im XXXVII. Abschnitt zurückkommen werde.

Die Perforation neben dem Hornhautrande trat in den ersten Fällen so rasch und unerwartet ein, dass vorhergehende Veränderungen an der Stelle gar nicht zur Beobachtung kamen. Als ich bei den folgenden Versuchen die Thiere in der ersten Zeit möglichst oft und sorgfältig beobachtete, wurde ich von der Geringfügigkeit der vorhergehenden Veränderungen an der Sclerocornealgrenze in hohem Maasse überrascht. Die starke Chemosis erschwert am ersten Tage die genaue Beobachtung der unter der Bindehaut liegenden

Sclera; in der Regel ist aber an der Stelle nur etwas hämorrhagische Infiltration oder eine ganz umschriebene unscheinbare Verfärbung oder ein oberflächlicher Gewebszerfall zu bemerken. In manchen Fällen hat es hierbei sein Bewenden, so dass es gar nicht zur Perforation kommt. Anderenfalls tritt weiterhin eine durch die Bindehaut hindurchschimmernde bläuliche Verfärbung der Sclera auf, welche schon als Zeichen einer beginnenden Scleralperforation zu betrachten ist. So fand ich einmal bei einem genau überwachten Thier (1885 Vers. LXXIII) 6½ Stunden nach der Injection die stark ödematöse Conjunctiva bulbi oben stellenweise weisslich getrübt und leicht blutig unterlaufen, die Absonderung und Exsudation in der vorderen Kammer noch gering. Nach 12 Stunden fand sich der erste Anfang von bläulicher Verfärbung der Sclera neben dem oberen Hornhautrand, ohne Spur von Substanzverlust, und bei der Enucleation platzte durch den dabei ausgeübten, sehr mässigen Druck der Bulbus an der betreffenden Stelle. In einem anderen Falle (1887 Versuch 7) fand sich am zweiten Tag bei mässiger Exsudation in der vorderen Kammer und kleinem Hypopyon neben dem lateralen oberen Hornhautrande ein Aussehen wie bei subconjunctivaler Scleralruptur. Einen Augenblick später, nachdem ich das Thier nicht aus den Augen verloren hatte, fand ich beim Wiedereröffnen der Lidspalte eine soeben entstandene Ruptur an der betreffenden Stelle des Scleralrandes, wobei das Auge blutete, so dass also hier sicher jedes Trauma ausgeschlossen war.

Dass die durch die Bindehaut bläulich hindurchschimmernde Stelle schon einer subconjunctivalen Perforation der Sclera entsprach, wurde auch durch die anatomische Untersuchung bestätigt. Diese zeigte ferner bei schon eingetretener Perforation, dass die Oeffnung in der Conjunctiva weniger ausgedehnt war als in der Sclera, so dass sich dieselbe unter der Conjunctiva noch eine Strecke weit als bläulicher Streif verfolgen liess.

Bei der eigenthümlichen Begrenzung des Perforationsvorgangs auf den Sclerocornealrand und der nicht sehr hochgradigen Eiterinfiltration der Perforationsränder (welche die anatomische Untersuchung später darthat), und bei dem frühen Stadium des Entzündungsprocesses, in welchem es zum Durchbruch kam, habe ich mir immer wieder die Frage vorgelegt, ob nicht doch traumatische Einflüsse dabei wesentlich mit im Spiele sein könnten. Ich muss aber diese Frage nach sorgfältiger Erwägung aller Umstände entschieden verneinen. Obwohl die Kaninchen, wie bemerkt, sich unter fortdauernder Aufsicht befanden, könnte sich zwar wohl einmal ein Thier in einem unbewachten Augenblick bei der Unempfindlichkeit seiner Hornhaut durch Anstossen an die Wände des Käfigs am Auge verletzt haben, wie dies bei der Trigeminusdurchschneidung so häufig vorkommt. Gerade die vielfältigen Erfahrungen bei diesem Versuch beweisen aber, dass an eine traumatische Entstehung nicht zu denken ist, weil danach zwar Hornhautverletzungen, aber keine Bulbusrupturen beobachtet werden.

Und sollte auch wirklich einmal ein Thier mit anaesthetischer Hornhaut sich durch eine heftige Contusion eine Bulbusruptur zuziehen, wie kann man das so überaus häufige, bei gelungenen Injectionen fast regelmässige Auftreten derselben durch eine solche Zufälligkeit erklären? Es würde zudem noch angenommen werden müssen, dass die Thiere, bei denen die Perforation unter den Augen des Beobachters auftrat, sich schon vorher verletzt, dass aber die Folgen der Verletzung sich der Beobachtung fast völlig entzogen hätten und dass dabei insbesondere die sonst bei traumatischen Rupturen der Sclera nie fehlenden reichlichen intraocularen Blutungen ganz ausgeblieben wären. Ich stelle natürlich nicht in Abrede, dass der schliessliche Durchbruch durch einen auf das Auge ausgeübten Druck begünstigt oder hervorgerufen sein kann, wie dies bei der Enucleation wirklich der Fall war; dies ist aber nebensächlich, da es sich dabei nur um Druckwirkungen handelt, die von der normal widerstandsfähigen Augenkapsel leicht ertragen werden. Die Annahme einer wesentlich traumatischen Entstehung der in Rede stehenden Perforationen scheint mir hiernach völlig unmöglich und ihre Entstehung nur durch eine acute Erweichung der Gewebe an der betreffenden Stelle erklärbar. Hiermit steht auch die Beobachtung im besten Einklang, dass der Durchbruch von innen nach aussen erfolgte und zuerst die Sclera und erst nachher die Conjunctiva ergriff.

Die anatomische Untersuchung, welche theils am frischen Auge, theils nach Härtung in Müller'scher oder Flemming'scher Lösung und Einbettung in Celloidin an Totalschnitten der Augen stattfand, bestätigte zunächst das Vorhandensein einer sehr acut auftretenden eitrigen Entzündung im vorderen Bulbusabschnitt und gab weiteren Aufschluss über die bei der spontanen Perforation an der Sclerocornealgrenze stattfindenden Veränderungen.

Schon nach 8 Stunden ist die Vorderfläche der Iris von zahlreichen Eiterknötchen bedeckt, welche durch eine dünnere continuirliche Schicht gleichen Exsudates verbunden sind; der übrige Theil der vorderen Kammer enthält ein theils feines, theils gröberes Fibrinnetz und geronnene Eiweissmasse. Die Maschen des Ligamentum pectinatum sind dicht mit Eiterkörperchen vollgepfropft, die Irisfortsätze gestreckt und der Rand der Descemet'schen Membran durch eine dahinter geschobene Ansammlung von Eiterzellen eine Strecke weit von der Hornhaut getrennt. Die Eiterknötchen auf der Iris gleichen denen, welche nach Injection von Schimmelsporen auftreten; sie lassen bei Oelimmersion in dem sie durchziehenden Fibrinnetz zwischen den Leukocyten Gruppen feiner Körnchen erkennen, die für die injicirten Kokken zu halten sind, aber mit Anilinfarben keine Tinction mehr annehmen. Der Randtheil der Sclera ist von netzförmigen Zügen von Eiterkörperchen durchsetzt, die dem Verlauf der Gefässe entsprechen, am stärksten in der Gegend der Irisinsertion; weiter nach der Oberfläche der Membran erstreckt sich diese zellige Infiltration auch noch bis in den Randtheil

der Cornea hinein, scleralwärts verliert sie sich am hinteren Ende des Ciliarmuskels vollständig. Die subconjunctivalen Gefässe sind strotzend mit Blut gefüllt und die benachbarte Conjunctiva ebenfalls ziemlich stark zellig infiltrirt. Auch der Ciliarmuskel ist reichlich von Eiterkörperchen durchsetzt, nur wenig dagegen die Iris und gar nicht die Ciliarfortsätze, die jedoch auffallend verlängert erscheinen. Auch findet sich eitriges Exsudat zwischen Hinterfläche der Iris und Ciliarfortsätzen, eine geringere Menge von Eiterzellen auch an der nach dem Glaskörper gekehrten Oberfläche der letzteren. Das Endothel der hinteren Hornhautfläche fehlt durchweg.

Der Pigmentsaum am Hornhautrande ist schon etwas verbreitert, die oberste Schicht wird durch pigmentlose Zellplatten gebildet, zwischen denen sich verästelte Pigmentzellen mit schmalen Ausläufern finden; darunter liegen die etwas ungleich grossen und nach der Hornhaut zu etwas gelockerten polygonalen Pigmentzellen. Da und dort sieht man dazwischen auch nicht pigmentirte Ausläuferzellen mit körnigem Inhalt, vermuthlich Leukocyten.

Nach 12, 15 und 24 Stunden fanden sich dieselben Veränderungen in noch stärkerer Entwickelung. Das eitrig-fibrinöse Exsudat füllte den Kammerwinkel und bald auch die ganze vordere Augenkammer; Ciliarmuskel und Randtheil der Iris waren dicht von Eiterzellen durchsetzt, in geringerem Grade der übrige Theil der Iris. In der Sclera rückten die Züge eitriger Infiltration näher zusammen, ihr Gewebe wurde dichter und gleichmässiger von Leukocyten durchsetzt, die zwischen die gelockerten Faserbündel eingedrungen waren. Besonders stark war die Infiltration in ihren obersten Schichten und im Randtheil der Conjunctiva, die zugleich beträchtlich verdickt und weit nach rückwärts bis zwischen die Augenmuskeln ödematös durchtränkt war. In die Hornhaut hinein erstreckte sich die dichtere zellige Infiltration auch jetzt nicht sehr weit; centralwärts davon traten noch in einer Zone netzförmige Fibrinausscheidungen in den bei der Aspergillus-Keratitis beschriebenen Formen auf (vgl. Fig. 29 und 30 von einem andersartigen Versuch). Der übrige Theil zeigte nur vereinzelte Leukocyten. Nach zwei Tagen erschien an Flächenschnitten das Protoplasma der Hornhautkörper von feinen Vacuolen durchsetzt und ihre Kerne schwach oder gar nicht mehr gefärbt, während Proliferationserscheinungen fehlten. Letztere habe ich auch am 9. Tage noch vergeblich gesucht, wo die Hornhaut, besonders in der Mitte, durch Quellung stark verdickt und am Rande dichter zellig infiltrirt und vascularisirt war.

Während in den ersten Tagen das Exsudat in der vorderen Kammer, von Zellen, nur Eiterkörperchen enthielt, traten am 5. Tage daneben auch zahlreiche grosse, spindelförmige und vielgestaltige Zellen auf, so dass also um diese Zeit schon Bindegewebsproliferation hinzutrat.

Nach rückwärts findet der entzündliche Process bald seine Grenze; doch ist der Glaskörper, besonders in seinem vorderen Abschnitt, von einem mitunter sehr dichten Fibrinnetz durchzogen, in welches spärliche Leukocyten eingelagert sind.

Die spontane Perforation an der Sclerocornealgrenze (Taf. V Fig. 36) erfolgte in allen Fällen in ganz derselben typischen Weise. Sie trat an derjenigen Stelle auf, wo vorher die stärkste Leukocyteninfiltration zu beobachten war, was sich auch an ein und demselben Auge durch Vergleichung mit dem der Perforation gegenüberliegenden Rande erkennen liess. Doch zeigte sich diese Infiltration niemals so dicht, dass nicht zwischen den Eiterzellen noch Züge von Scleralgewebe deutlich zu unterscheiden waren. An der Aussenfläche ging der Riss stets durch den Pigmentsaum des Epithels hindurch; fast immer war an beiden Rändern noch der entsprechende Theil des pigmentirten Epithelbelags erhalten und schlug sich sogar oft eine Strecke weit über den ausgezogenen und verdünnten Rand der Rissstelle nach einwärts um. An der Innenfläche mündete der Riss dicht neben und hinter dem Ende der Descemet'schen Membran und der Insertion der Iris, so dass die vordere Kammer direct nicht eröffnet war. Hierdurch wurde die Ansatzstelle der Iris sammt den darauf sitzenden Ciliarfortsätzen nach hinten und in die Perforationsstelle hinein gezogen und trat als Vorfall zwischen den klaffenden Rändern der Oeffnung zu Tage. Dabei war der der Perforation anliegende Theil des Ciliarkörpers dicht hinter den Ciliarfortsätzen stark verdünnt und an einer Stelle gleichfalls durchrissen; in Folge dessen kamen die geschwollenen und vergrösserten Ciliarfortsätze mit ihrer inneren Fläche, kenntlich an dem Epithelbelag, von hämorrhagischer Gerinnungsflüssigkeit bedeckt, in der Perforationsstelle zu Tage. Die an die Perforation grenzenden Theile der Sclera waren in sehr auffallender Weise verdünnt und erweicht; die Fibrillenbündel stark gelockert und auseinandergewichen, die Lücken theils von Leukocyten, theils von rothen Blutkörperchen ausgefüllt, die Rissenden gedehnt und ausgezogen. Die Wirkung der Dehnung war besonders deutlich an Schnitten zu sehen, welche neben den Rand der Perforation gefallen waren und eine höchst auffallende Verdünnung der Sclera von beiden Flächen her aufwiesen. Das ganze Verhalten der Theile war derart, dass auch ohne die Beobachtung im Leben die Ursache der Perforation nicht in einer Verletzung, sondern in einer weit gediehenen Erweichung gesucht werden musste.

Dabei war mir nur der Umstand auffallend, dass die der Perforation vorhergehende Leukocyteninfiltration nicht so hochgradig und dicht war, wie dies bei acuter Vereiterung der Gewebe zu erwarten ist; an den Rändern der Perforation war das Gewebe zwar reichlich von Leukocyten durchsetzt, aber eine dichtgedrängte Anhäufung bis zum Verschwinden der Gewebselemente

fand sich nicht; auch nahm die dichteste Leukocyteninfiltration mit der Entfernung vom Perforationsrande ziemlich rasch wieder ab, während die Lockerung der Fibrillen und die Einlagerung rother Blutkörperchen zwischen dieselben sich bis in eine Gegend verfolgen liess, wo die Leukocyteninfiltration schon sehr mässig geworden war. Dagegen waren unmittelbar nach innen davon, in der vorderen Kammer, den Fontana'schen Räumen und dem Ciliarmuskel, sowie nach aussen, in der Conjunctiva und dem subconjunctivalen Gewebe, die Leukocyten in dichtgedrängter Menge angehäuft.

Nach Mikroorganismen wurde sehr häufig, sowohl in dem entleerten Exsudat der vorderen Kammer, als an Totalschnitten der Augen, durch Tinction mit den üblichen Methoden, aber stets vergebens gesucht; auch die in die vordere Kammer injicirten Kokken nahmen, wie schon bemerkt, keine Färbung mehr an.

Wie ich mir das Zustandekommen der spontanen Perforationen an der Sclerocornealgrenze vorstelle, darauf werde ich im XXXVIII. Abschnitt näher eingehen und beschränke mich deshalb hier darauf, meine Erklärung mit wenigen Worten anzugeben. Ich nehme an, dass die toxische Substanz der Kokken zunächst eine Nekrose bewirkt und dass sodann die nekrotischen Gewebe der auflösenden Wirkung eines von dem Organismus, wahrscheinlich von den Leukocyten, gelieferten Fermentes unterliegen. Für das umschriebene Auftreten an der Sclerocornealgrenze scheint mir die Filtration im Kammerwinkel und die dadurch fortdauernd bewirkte Irrigation der betroffenen Theile mit den wirksamen Substanzen den Schlüssel zur Erklärung zu liefern.

Was den Verlauf des geschilderten Processes anlangt, so ist zunächst nochmals hervorzuheben, dass derselbe bei noch so grosser Intensität, sich selbst überlassen, stets zur Heilung kam, meist mit ziemlich vollständiger Rückbildung der Veränderungen, wozu aber bei schwereren Fällen eine erhebliche Zeit erforderlich war. Die Exsudation in der vorderen Kammer pflegt auch in den hochgradigen Fällen schon nach Verlauf weniger Tage zum Stillstand zu kommen und sich von da an allmälig zu vermindern. Meistens wird zuerst die Pupille in der Mitte wieder frei, worauf dann das Exsudat auf der Iris langsam zurückgeht, am spätesten in der Regel am Pupillarrand. Ist es zur Bildung eines Hypopyons gekommen, so pflegt auch dieses ziemlich bald wieder resorbirt zu werden. Je nach Umständen kann das Exsudat sich vollständig, oder mit Hinterlassung von mehr oder minder erheblichen Auflagerungen am Pupillarrand, seltener einer ausgedehnteren bindegewebigen Pupillarmembran, aufsaugen.

Nach völlig abgelaufenem Process zeigt die Iris öfters ein eigenthümlich scheckiges Aussehen, durch Abwechseln von dunkleren und weisslich entfärbten Stellen; auch ist, besonders bei albinotischen Thieren, mitunter eine deutliche

Atrophie des Irisgewebes nachweisbar. Die Aufhellung der Hornhaut lässt etwas länger auf sich warten, obwohl ihre Transparenz schon wieder ziemlich hergestellt sein kann, wenn noch Reste von Exsudation in der vorderen Kammer vorhanden sind. Meist geht ihr eine vom Rande ausgehende dichte Vascularisation vorher, welche sich allmälig ziemlich weit vorschieben kann, ohne aber in der Regel die Mitte zu erreichen. Später geht dieselbe bei gleichzeitiger Rückbildung der Conjunctivalinjection zurück, worauf die Hornhaut ihre frühere Durchsichtigkeit mehr oder minder wieder erlangt. Das völlige Verschwinden der entzündlichen Injection nimmt stets eine erhebliche Zeit, je nach dem Grade derselben, zwischen 3 Wochen und 2—3 Monaten in Anspruch.

Bemerkenswerth ist, dass vollkommene Heilung selbst dann eintreten kann, wenn es schon zu Scleralperforation gekommen ist. Ich führe dafür als Beleg folgenden Fall etwas genauer an (1884 Versuch 67).

Einem Kaninchen wird eine 1 Minute lang gekochte Suspension von Staphylococcus aureus mit sterilisirter Spritze nach Abfluss des Humor aqueus in die vordere Kammer eingespritzt; beim Ausziehen der Canüle fliesst nur sehr Wenig ab. Controlculturen von dem Injectionsmaterial aus derselben Spritze gleich nach Beendigung des Versuchs bleiben negativ.

Nach 24 Stunden: Starke Conjunctivalinjection mit geringer Absonderung und Chemosis; Auge nicht verklebt. Der untere Theil der Iris von einer dichten eitrig-fibrinösen Membran, der übrige Theil sammt Pupille von einer zarten Fibringerinnung überzogen. Dicht neben dem äusseren oberen Hornhautrand, etwa $^1/_3$ des Umfangs einnehmend, liegt der Ciliarkörper in der Breite von $2^1/_2$ mm frei zu Tage, nicht vorgetrieben und nur von einer ganz geringen Menge Substanz bedeckt, welche sich mit der Pincette als schmaler Streifen abheben lässt. Dieselbe erweist sich bei der mikroskopischen Untersuchung als dicht mit Eiterkörperchen infiltrirtes Scleralgewebe mit eingestreuten pigmentirten Stromazellen. Bei genauerem Zusehen erkennt man, dass der Anfang derselben Veränderung sich subconjunctival zu beiden Seiten noch eine Strecke weit auf den oberen und unteren Hornhautrand fortsetzt.

Nach 2 Tagen: Starke Injection. Cornea ziemlich klar, aber ihre Empfindlichkeit deutlich herabgesetzt. Die Nekrose des Scleralrandes nicht fortgeschritten; die Stelle fängt an, sich mit neugebildeten Gefässen zu überziehen. Iris allenthalben von eitrigem Exsudat bedeckt, Pupille selbst schon ziemlich frei; am Boden der vorderen Kammer ein kleines Hypopyon.

Nach 3 Tagen: Injection unverändert, Hornhaut in grosser Ausdehnung graulich getrübt, besonders in den Randtheilen, noch anästhetisch. Auf der Perforationsstelle schreitet die Vascularisation weiter. Exsudat in der vorderen Kammer bedeutend vermindert.

Nach 4 Tagen: Scleralperforation schon in voller Heilung, Hornhaut fängt an wieder empfindlich zu werden, ihre Trübung unverändert, aber Kammerexsudat weiter vermindert.

Nach 8 Tagen: Injection schon ganz in der Rückbildung. Am lateralen Hornhautrande, an der Stelle der früheren Perforation, schimmert durch die Bindehaut eine bläuliche verdünnte Stelle der Augenhäute hindurch, die sich in geringem Grade auf den oberen und unteren Umfang fortsetzt und, von der mangelnden Ausbuchtung abgesehen, ganz das Aussehen eines Ciliarstaphyloms beim Menschen darbietet. Hornhaut weniger getrübt, nach oben und besonders nach unten von einem breiten Saum von

Vascularisation eingenommen; ihre Empfindlichkeit noch nicht vollständig wiederhergestellt. Exsudat in der vorderen Kammer bis auf einen minimalen Rest am Pupillarrande resorbirt.

Nach 4 Wochen: Episclerale Gefässe noch immer etwas ausgedehnt. Hornhaut fast völlig klar, nur ein schmaler Randsaum, abgesehen von der Einstichsnarbe, getrübt; Empfindlichkeit wiederhergestellt. Scleralperforation völlig vernarbt, erscheint als eine nicht vorgebuchtete bläuliche Stelle. Am Pupillarrand der Iris geringe Synechien mit der Linsenkapsel. Iris in der unteren Hälfte sehr dunkel, zeigt hier einige kleine weissliche Flecke, die auf Atrophie des Stromapigments zu beruhen scheinen.

Nach 7 Wochen: Injection ganz zurückgegangen, übriger Zustand unverändert.

An zwei Augen (1888 Vers. 11 a u. b), wo ziemlich starke eitrig-fibrinöse Exsudation auf Iris und Pupille und auch Hypopyon aufgetreten waren, wo aber anscheinend die spontane Perforation ausblieb, war nach Ablauf des Processes die Pupille stark nach unten gezogen, birnförmig, mit nach unten gekehrter Spitze, ganz wie bei Coloboma congenitum, übrigens nur sehr wenig getrübt. Die Beobachtung wurde bei einer späteren Versuchsreihe gemacht, bei welcher die Kokken mit Alkohol und Aether ausgezogen waren, aber ihre Wirksamkeit noch grossentheils erhalten hatten. Sie scheint mir nicht ohne Interesse mit Rücksicht auf die Entstehung des angeborenen Iriscoloboms, weil sie zeigt, dass eine umschriebene Scleritis, die ohne äusserlich erkennbare Narbe heilt, eine ganz mit der genannten Missbildung übereinstimmende Veränderung nach sich ziehen kann. Ich vermuthe, dass bei dem in Rede stehenden Versuch eine umschriebene subconjunctivale Perforation der Sclera die Ursache für die Verziehung der Iris abgab, was noch durch die mikroskopische Untersuchung der wohl conservirten Augen zu prüfen ist.

Wenn sich das Exsudat in der Pupille nicht resorbirt, sondern zur Entstehung einer vollständigen Pupillarmembran führt, so kann es, wie beim Menschen, zur Entstehung einer Ektasie im vorderen Bulbusabschnitt, an Cornea und umgebendem Theil der Sclera kommen, die wegen ihres späten Auftretens nicht einer entzündlichen Erweichung dieser Theile, sondern einer hinzugetretenen Drucksteigerung durch Retention des Kammerwassers hinter der verschlossenen Pupille zuzuschreiben ist. Mit dieser Erklärung steht im Einklang, dass, wenn bei der Heilung einer Scleralperforation die Pupille frühzeitig wieder frei wurde, die vernarbte Stelle der Sclera nicht ausgebuchtet war. Ich habe aber auch einmal (1886 Vers. 69) eine hochgradige Ektasie der Cornea und des angrenzenden Theiles der Sclera (ohne vorhergegangene Perforation an der Sclerocornealgrenze) entstehen sehen, bei der die Pupille wenigstens in dem Stadium frei war, wo die wieder aufgehellte Hornhaut die Beobachtung ermöglichte. Der Befund entsprach vom 4. Monate nach der Injection an vollkommen dem Secundärglaukom beim Menschen, indem sich durch die ophthalmoskopische Untersuchung eine ungemein tiefe Druckexcavation der

Pupille mit Verengerung der Gefässe und Atrophie der Markstrahlung der Retina erkennen liess. Diese Veränderungen wurden 3 Monate lang in ihrer allmäligen Zunahme beobachtet. Durch die Tiefe der vorderen Kammer und die bedeutende Vergrösserung des Durchmessers der Hornhautbasis (auf 15—16 mm) glich der Zustand am meisten der sogenannten Cornea globosa des Menschen. Bei der Section zeigte sich der Sehnerv vor seinem Eintritt in die Sclera durch den bis nach aussen vorgerückten Grund der Excavation blasig ausgedehnt und bis zu einem Durchmesser von 4 mm verdickt. (Taf. VII. Fig. 54.) Wie zu erwarten, wurde durch einen Schnitt, welcher den Sehnerven dicht an der Sclera abtrennte, die Bulbushöhle eröffnet und man sah die Excavation noch eine kleine Strecke weit in den Sehnervenstamm hineinreichen.

Diese experimentelle Erzeugung eines Secundärglaukoms einschliesslich der Druckexcavation scheint mir eine sehr wichtige Stütze der Retentionstheorie des Glaukoms, da hier, wie man schon im Leben gesehen hatte, der Randtheil der Iris in erheblicher Breite ringsum mit der getrübten Randzone der Hornhaut verwachsen war.

Dass die im Vorhergehenden mitgetheilten merkwürdigen Vorgänge durch völlig sterilisirte Substanzen erzeugt wurden, davon habe ich mich auf die verschiedenste Weise versichert. Zwar genügt schon ein wenige Minuten lang fortgesetztes Kochen einer Staphylococcusaufschwemmung in destillirtem Wasser oder $^3/_4$ % Na Cl-Lösung, um die Keimfähigkeit auf den üblichen mit Agar od. Gelatine hergestellten Nährböden völlig zu vernichten; dies ist begreiflich, da diese Kokken, wenigstens unter den gewöhnlichen Versuchsbedingungen, keine Dauersporen bilden; aber auch nach 2 Stunden lang fortgesetztem Kochen im strömenden Dampf zeigte, sich die entzündungerregende Wirksamkeit der Kokkenflüssigkeit durchaus unverändert. Zufällige Verunreinigungen der Injectionsflüssigkeit oder der Spritze, die ohnehin nach der Anordnung der Versuche kaum zu erwarten waren, konnte ich ebenfalls mit Sicherheit ausschliessen, indem gleich nach Beendigung des Versuchs eine Controlcultur aus derselben Spritze angesetzt wurde; endlich war gegen die Möglichkeit einer Infection von aussen her beim Versuche selbst oder nach Beendigung desselben Gewähr geleistet durch die in einer Reihe von Fällen mit der grössten Sorgfalt angestellten Controlculturen von dem eitrigen Exsudate der vorderen Kammer. Es versteht sich von selbst, dass mit sterilisirten Instrumenten operirt und bei der Herausnahme des Auges namentlich auch die Berührung desselben mit Haaren sorgfältig vermieden wurde. Nachdem mit desinficirten Instrumenten der grösste Theil des Hornhautumfangs glatt abgetrennt war, wurde der Lappen nur vorsichtig etwas gelüftet und mit Draht oder Pincette aus Platin das ganze Exsudat oder ein Theil desselben rasch gefasst und auf ein bereitgehaltenes Agar- oder Gelatineröhrchen übertragen. Zuweilen wurde auch noch zuvor der Inhalt der vorderen Kammer mit einer durch Kochen sterilisirten Spritze abgesaugt und zu einem besonderen Culturversuch benutzt. Bei einer Reihe von Versuchen wurde jede vorherige Abspülung des Auges unterlassen; in einigen Fällen das Auge vor der Eröffnung mit 1 p. m. Sublimatlösung und dann mit sterilisirtem destillirten Wasser abgespült. Obwohl ich für unmöglich halte, dass bei diesem Verfahren auch nur das Mindeste von der Sublimatlösung mit dem Exsudat in Berührung gekommen ist, habe ich doch später, um jede Möglichkeit eines Einwandes auszuschliessen, die Sublimatlösung wie auch sonstige Antiseptica

ganz verbannt, auch die Instrumente nur durch Hitze desinficirt und zum Abspülen des Auges nur noch sterilisirtes destillirtes Wasser benutzt. Die negativen Erfolge der Controlversuche waren aber in allen Fällen fast absolut constant, und ich habe durchaus keinen Unterschied beobachtet, mochte ich das eine oder andere Verfahren einschlagen.

Trat ausnahmsweise einmal eine Verunreinigung einer Cultur auf, so zeigte sich diese fast immer schon am nächsten Tag, spätestens nach einigen Tagen; die Culturen wurden aber mindestens 5 bis 8 Tage, zuweilen 14 Tage bis 3 Wochen lang stehen gelassen, ohne dass auch weiterhin ein Wachsthum auftrat. — Endlich wurden auch, wie schon erwähnt, bei mikroskopischer Untersuchung der Augen Mikrobien völlig vermisst.

Durch die angeführten Beobachtungen halte ich für sicher erwiesen, dass der durch Kochen sterilisirte Staphylococcus aureus im Inneren des Auges intensive Eiterung und Nekrose hervorruft.

Ehe ich weitergehe, will ich noch einige Versuche anführen, welche über die Wirkung der sterilisirten Kokkensuspension an anderen Theilen angestellt wurden, da es mir wünschenswerth schien, die Erfahrungen auch nach dieser Richtung hin zu erweitern.

Injectionen sterilisirter Kokkensuspension in die Hornhaut erzielten weit schwächere Wirkungen, obwohl die Wirksamkeit des Materials durch gleichzeitige Versuche an der vorderen Kammer erprobt wurde. Bei zwei Versuchen mit gleichem Material (1885 Vers. LXIV und LXVI) sah man am folgenden Tag, nachdem die von der Injection herrührende Quellungstrübung von 4, resp. 6 mm Durchmesser zurückgegangen war, eine von den injicirten Kokken herrührende, auf den Stichcanal beschränkte, zackig begrenzte, opake Einlagerung in das Hornhautgewebe, das im Uebrigen noch vollkommen durchsichtig geblieben war, bei nur leichter Conjunctivalinjection. Empfindlichkeit der Hornhaut in der Mitte aufgehoben, am Rande herabgesetzt.

In einem Versuch mit anderem Material (1885 Vers. XLVII), wo ein grösserer Injectionshof, von 8 mm Durchmesser, gemacht wurde, kam es ausser stärkerer Infiltration des Stichcanals auch zur Bildung eines Einwanderungsringes wie bei Impfung lebender Kokken, mit reichlichem Leukocytengehalt des Kammerwassers, jedoch ohne Hypopyon, obwohl eine von dem Stichcanal gemachte Controlimpfung auf Agar negativ blieb. Die nach 2 Tagen vorgenommene anatomische Untersuchung ergab den gewöhnlichen Befund der Impfkeratitis. In der Umgebung des Stichcanals waren die injicirten Kokken, zum Unterschied von ihrem Verhalten in der vorderen Kammer, durch Gentianafärbung noch nachweisbar und zwar zum grössten Theil oder sämmtlich in Leukocyten eingeschlossen.

Am zweiten Tage trat eine geringe eitrige Infiltration in der nächsten Umgebung des Stichcanales auf, welche nach einigen Tagen zugleich mit der Einlagerung in den letzteren wieder zurückging, so dass nach einer Woche bis auf die kleine Stichnarbe völlige Heilung eingetreten war.

Einträuflungen möglichst concentrirter Aufschwemmungen von gekochtem Staphylococcus in den Conjunctivalsack bleiben auch bei noch so häufiger Wiederholung ganz wirkungslos, was um so weniger zu verwundern ist, als die nicht gekochte Kokkenmasse auf die intacte Bindehaut aufgestrichen keine Entzündung, sondern höchstens etwas Injection hervorruft, auch wenn durch Vernähen der Lidspalte für eine möglichst lange Dauer der Einwirkung gesorgt wird. Da die Resorption von der Hornhautoberfläche durch das Epithel sehr erheblich erschwert wird, wurde noch ein Versuch in der Weise angestellt, dass einem Kaninchen das ganze Hornhautepithel durch vorsichtiges Schaben mit dem Messerrücken entfernt und sterile Kokkenflüssigkeit zuerst alle 5 Minuten, später alle $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde eingeträufelt wurde. Obwohl die Einträuflungen, von kurzen Unterbrechungen abgesehen, zwei Tage lang fortgesetzt wurden, fand sich doch am nächsten Tag der Epitheldefect der Hornhaut schon etwas, und am folgenden Tag noch weiter vermindert, die Injection nur gering, der epithelfreie Theil der Hornhaut ganz leicht getrübt, die Iris vielleicht etwas geschwollen, aber weder Infiltration der Hornhaut noch Exsudation in der vorderen Kammer vorhanden. Die Einträuflungen wurden daher ausgesetzt, worauf am nächsten Tage schon fast völlige Heilung erfolgt war.

Mir scheint aus diesen Versuchen hervorzugehen, dass die schädliche Substanz hauptsächlich nur bei möglichst directer Berührung mit gefässhaltigen, nicht durch dicke Epithellagen geschützten Geweben ihre Wirkung entfaltet. War auch die schützende Epitheldecke entfernt, so wurde doch durch die Diffusion in der Hornhaut und im Kammerwasser die Concentration der schädlichen Substanz zu sehr vermindert, um auf die gefässhaltige Iris eine merkliche Wirkung ausüben zu können.

Hiermit steht in Einklang, dass bei Injection unter die Conjunctiva in der That eine, wenn auch nicht erhebliche und nicht sehr anhaltende, Entzündung entstand. Die Conjunctiva war am Tag nach der Injection in grosser Ausdehnung geröthet und geschwellt, was 3 Tage anhielt, um nach 5—6 Tagen wieder zu verschwinden. Die rasche Verbreitung der Injectionsflüssigkeit in dem schlaffen, subconjunctivalen Gewebe giebt wohl dafür eine ausreichende Erklärung ab.

Viel anhaltender, wenn auch ebenfalls nicht bis zur Eiterbildung fortschreitend, war die Wirkung nach Injection unter die Haut. Um nachträgliche Infection auszuschliessen, wählte ich die Haut des Ohres vom Kaninchen, und zwar an der inneren Seite, welche sorgfältig gereinigt und mit 1 p. m. Sublimatlösung abgerieben wurde.

Wegen der straffen Anheftung der Haut konnte nur eine sehr geringe Menge Flüssigkeit injicirt werden. Am folgenden Tage fand sich, in drei Fällen übereinstimmend, bei durchfallendem Licht besehen, ein grosser, rother, hyper-

ämischer Fleck an der Injectionsstelle, mit einigen kleinen Ekchymosen, die sichtbaren Gefässe stärker ausgedehnt und das ganze Ohr wärmer anzufühlen als das andere; Einstichsstelle geschlossen. Am dritten Tag war der hyperämische Hof leicht geschwellt, die Haut auf beiden Seiten rosig geröthet und abschuppend, letzteres auch auf der äusseren Seite, welche nicht mit Sublimat in Berührung gekommen war. Die Schwellung, Röthung und Abschuppung der Haut nahmen noch einige Tage zu, um nach 8 Tagen langsam abzunehmen; die Abschuppung erstreckte sich auf die ganze äussere Fläche der Ohrmuschel. Nach 4 Wochen fand sich noch immer ein kleiner, leicht verdickter, im durchfallenden Licht roth aussehender Fleck, welcher weiterhin sehr langsam abblasste und erst nach etwa 3 Monaten, in einem Falle sogar erst nach 5 Monaten, verschwand. Die Controlculturen waren negativ.

Die sterile Kokkensuspension hatte also in der geringen, unter die Haut gelangten Menge eine nur bis zur entzündlichen Infiltration, aber nicht bis zur Eiterbildung fortgeschrittene, durch äusserst langsame Rückbildung ausgezeichnete locale Entzündung hervorgebracht.

Steinhaus (loc. cit.) erhielt bei Kaninchen durch subcutane Application ebenfalls nur entzündliches Oedem, während nach Grawitz und de Bary bei Hunden auf diesem Wege auch Abscesse entstehen. Die Röhrchenmethode kann dagegen, wie Scheuerlen und Steinhaus fanden, auch beim Kaninchen Eiterung liefern.

XIII. ABSCHNITT.

Untersuchungen über die entzündungerregende Substanz des Staphylococcus aureus.

Nach den geschilderten Ergebnissen schien mir der Versuch nicht allzu gewagt, die wirksame Substanz des Staphylococcus rein darzustellen oder wenigstens bis zu einem gewissen Grade zu isoliren. Da ihr chemischer Charakter ganz unbekannt war, wollte ich mich diesem Ziele stufenweise nähern, indem ich zunächst die Wirkung kokkenfreier wässeriger und alkoholischer Extracte des rein gezüchteten Pilzes prüfte und dann eine weitere Isolirung der Substanz aus dem als wirksam befundenen Extract anstrebte. Diese Art des Vorgehens schien mir aussichtsvoller, als wenn ich von der zwar nahe liegenden, aber unbewiesenen Annahme ausging, dass der wirksame Stoff ein Alkaloïd sei, und mit Hilfe der dafür zu Gebote stehenden Methoden die Darstellung eines solchen Körpers versucht hätte. Ich wurde in der weiteren Verfolgung meines Planes, dessen Ausführung ich Ende 1884 begonnen hatte, nur bestärkt durch die wesentlich negativen Ergebnisse, zu welchen inzwischen auf letzterem Wege L. Brieger gekommen war, der doch die hier zur Verwendung kommenden chemischen Methoden mit anerkannter Meisterschaft beherrscht. Er konnte zwar aus Züchtungen des gelben Staphylococcus in Fleischbrühe und Fleischbrei geringe Mengen eines organischen Salmiak's rein darstellen, derselbe erwies sich aber als ungiftig.[1])

Bei der Ausführung meines Vorhabens stiess ich auf nicht unerhebliche Schwierigkeiten und bin auch bei dem nothgedrungenen Abschluss meiner Untersuchungen vor zwei Jahren nicht im Stande gewesen, die gestellte Aufgabe ganz zu lösen. Da mir indessen die Reindarstellung einer intensiv entzündungerregenden krystallisirten Substanz aus dem genannten Pilz gelungen ist, so wird die eingehende Schilderung der von mir erlangten Resultate, die ich in der oben citirten vorläufigen Mittheilung nur sehr kurz und unvollständig habe anführen können, wie ich hoffe, auch jetzt noch gerechtfertigt erscheinen.

1) L. Brieger. Weitere Untersuchungen über Ptomaïne. Berlin 1885. S. 73—74. Derselbe. Unters. über Ptomaïne. 3. Theil. Berlin 1886. S. 84.

Versuche mit wässerigen Extracten des Staphylococcus aureus.

Da die wässerigen Abkochungen des Staphylococcus so stark entzündungerregend wirkten, lag es am nächsten, sie als Material zu benutzen, von den Kokken zu befreien und die Wirkung aufs Neue zu prüfen. Ich habe dieses Ziel jedoch erst nach einer längeren Reihe vergeblicher Versuche erreichen können. Um möglichst reines Material zu haben, benutzte ich auf Nähragar in Röhrchen rein gezüchtete Pilzmassen, die mittelst eines Spatels abgehoben wurden. Da Thonfilter manche gelöste Stoffe zurückhalten, versuchte ich zunächst, durch Wochen lang fortgesetztes Absetzenlassen unter Wattever-schluss der durch Kochen in destillirtem Wasser abgetödteten Kokken, eine kokkenfreie Flüssigkeit zu erhalten, aber ohne Erfolg. Die über der abgesetzten Kokkenmasse stehende Flüssigkeit blieb leicht getrübt, opalisirend und zeigte bei mikroskopischer Untersuchung einen nicht unerheblichen Kokkengehalt. Sie erwies sich zudem bei Injection in die vordere Kammer viel weniger wirksam als die trüben, stark kokkenhaltigen Aufschwemmungen. Sie bewirkte zwar starke Irishyperämie und mehr oder minder ausgesprochene fibrinöse Exsudation in der Pupille und auf der Iris, zuweilen auch einen geringen Absatz von Exsudat am Boden der vorderen Kammer; zu reichlicher Eiterbildung in der letzteren kam es aber ebenso wenig wie zu der characteristischen Scleralperforation neben dem Hornhautrande, obwohl zur Extraction stets eine reichliche Menge von Kokken benutzt wurde und man bei dem lange Zeit fortgesetzten Stehen der Flüssigkeit über den Kokken erwarten musste, eine concentrirte Lösung der wirksamen Substanz zu erhalten. Manche von diesen mühsam vorbereiteten Versuchen missglückten auch mehr oder weniger, weil die Flüssigkeit beim Ausziehen der Canüle wieder abfloss, was ich später dadurch zu verhüten lernte, dass ich die Canüle durch Scleralrand und Iris von hinten her in die vordere Kammer einführte. Doch habe ich meistens dem schiefen Einstich durch die Hornhaut mit einer möglichst feinen Stichcanüle, als weniger eingreifend, den Vorzug gegeben, womit sich der gewünschte Erfolg ebenso gut, wenn auch weniger sicher, erreichen lässt.

Die ausgezogenen Kokkenmassen enthielten stets noch anscheinend unbegrenzte Mengen der wirksamen Substanz, indem sie bei noch so oft wiederholter Extraction mit Wasser kräftig wirksam blieben, ja selbst nach Monate lang fortgesetzter Behandlung mit grossen Mengen destillirten Wassers unter antiseptischen Cautelen nur wenig von ihrer Wirksamkeit einbüssten. Dies war um so auffallender, weil doch angenommen werden musste, dass die Substanz, um überhaupt wirken zu können, in Wasser oder schwach alkalischen Kochsalzlösungen, wie der Humor aqueus, löslich sei. Wurde die durch Absetzenlassen gewonnene Flüssigkeit durch Eindampfen bei gelinder Wärme stärker concentrirt,

so nahm zwar die Wirksamkeit nicht unerheblich zu, blieb aber doch noch hinter der der Kokkenaufschwemmungen zurück, indem es nie zu der acuten Perforation am Scleralrande kam; es liess sich somit nicht entscheiden, ob diese nicht ganz kokkenfreien Flüssigkeiten ihre Wirksamkeit einem Gehalt an gelöster Substanz verdankten oder nur dem Gehalt an Kokken.

Ich wendete mich daher trotz der oben erwähnten Bedenken der Filtration durch einen Thontrichter unter Aspiration mittelst der Wasserluftpumpe zu. Dieselbe lieferte klare, fast farblose, kokkenfreie Lösungen, von stark saurer Reaction, die erst beim Eindampfen eine gelbe Farbe annahmen. Die Wirksamkeit derselben erwies sich aber bei zwei verschiedenen auf diesem Wege erhaltenen Producten so auffallend schwach, dass ich dieses Verfahren bald wieder aufgab, weil es den Eindruck machte, als ob in der That die wirksame Substanz in der Thonmasse zurückgehalten werde.[1]) Da die an sich schon geringe Wirkung zum Theil noch durch die stark saure Reaction der Flüssigkeit bedingt sein konnte, wurde auch ein Versuch nach Neutralisirung derselben durch Soda angestellt. Hier war aber die Wirkung noch geringer; denn obwohl beim Ausziehen der Canüle kein Tropfen der eingespritzten Lösung wieder ausfloss, trat gar keine Exsudation in die vordere Kammer auf und die Entzündung ging sehr bald wieder zurück.

Auch Versuche, die Kokken mittels wiederholter Filtration durch 30—40fache Papierfilter mit Aspiration abzufiltriren, lieferten kein befriedigendes Ergebniss, indem die Filtrate zwar völlig klar, aber, wie Tinctionspräparate ergaben, doch nicht absolut kokkenfrei waren. Auch hier war wieder die Wirkung, selbst der auf $^1/_3$ des Volumens eingeengten, noch klaren, gelblichen Flüssigkeit sehr gering. In drei gelungenen Versuchen beschränkte sich dieselbe auf Irishyperämie, geringe Fibrinausscheidung in der Pupille und etwas Unempfindlichkeit der Hornhaut, welche Erscheinungen schon nach wenigen Tagen zurückgingen, worauf nach ca. 2 Wochen vollständige Heilung erfolgt war. Da hier an Trockentinctionspräparaten der Injectionsflüssigkeit nur vereinzelte Kokken zu finden waren, so machte auch diese Versuchsreihe den Eindruck, als ob die Wirkung der wässerigen Kokkendecocte in ihrem Grade wesentlich von der Menge der darin suspendirten Kokken abhinge, und als ob die Flüssigkeit nur wenig von der wirksamen Substanz aufgenommen hätte. Die in das Auge eingeführten Kokken schienen einen Vorrath von ungelöster wirksamer Substanz mitzubringen, der erst allmälig zur Lösung und Wirkung kam, während offenbar die geringe Menge der mit den kokkenarmen Flüssigkeiten in Lösung eingeführten Substanz durch Resorption bald wieder aus der vorderen Kammer verschwand. Es musste auch die Möglichkeit in

1) Eine Bestätigung dieser Vermuthung finde ich bei Sirotinin: Notiz über die Wirkung Pasteur'scher Filter auf Alkaloidlösungen. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. IV. S. 288—290 (1888.)

Betracht gezogen werden, dass selbst die Filtration durch multiple Papierfilter nicht unbedenklich sei und dass die wirksame Substanz durch sie in ähnlicher Weise zurückgehalten werde, wie von Thonfiltern, zumal dies für gewisse Stoffe direct beobachtet ist.[1]) Doch würde sich diese Annahme nur schwer mit den Beobachtungen bei der mykotischen Hornhautentzündung vereinigen lassen, welche zu der Annahme führten, dass die in einem Pilzheerde der Hornhaut erzeugte entzündungerregende Substanz sich im Gewebe der letzteren und im Kammerwasser weiter verbreite, um auf die Gefässe des Hornhautrandes und der Iris zu wirken. Da diese Weiterverbreitung die Diffusionsfähigkeit der fraglichen Substanz voraussetzt, so ist es nicht wahrscheinlich, dass letztere, welche ohne Hilfe erheblicher Druckdifferenzen die Gewebsspalten zu durchdringen vermag, trotz der Aspiration von den Poren des Filters in beträchtlicher Menge zurückgehalten werde.

War diese Voraussetzung richtig, so bot sich die Möglichkeit, die wirksame Substanz auf dem Wege der Dialyse zu gewinnen und vielleicht auch gleichzeitig von einem Theil der sonst noch in den Kokken enthaltenen Stoffe zu befreien. Ehe ich indessen diesen Weg betrat, schien es mir gerathen, mich noch durch directe Versuche zu vergewissern, dass die durch Kochen sterilisirte Kokkenmasse sich auch dann wirksam zeigt, wenn sie nur durch eine trennende Membran zu den entzündungsfähigen Theilen gelangen kann.

Die zur Entscheidung dieser Frage angestellte Versuchsreihe sollte zugleich meine Annahme über die Entstehung des Hypopyons bei eitriger Keratitis der Prüfung unterziehen und weitere Beweise für die Attractionswirkung der entzündungerregenden Substanzen auf die Leukocyten, auch an anderen Körpertheilen als am Auge, liefern, weshalb ich sie in einem späteren Abschnitt (XXXVI) ausführlicher mitzutheilen habe. Ich bemerke deshalb hier nur kurz, dass bei diesen Versuchen eigens zu diesem Zweck hergerichtete kleine Glasapparate, in welchen die Kokkenmasse durch eine übergebundene Membran von der Umgebung abgeschlossen war, unter antiseptischen Cautelen in die Bauchhöhle (einmal auch in die vordere Kammer) des Kaninchens eingeführt wurden und dass das Auftreten von Eiter auf der Aussenfläche der intact gebliebenen Membran den schlagenden Beweis für die Diffusionsfähigkeit des wirksamen Bestandtheils der Kokken lieferte.

Nach dieser Erfahrung unternahm ich den Versuch, die gekochte Kokkenmasse unter antiseptischen Cautelen der Diffusion zu unterwerfen. Die dazu nöthigen Mengen an Kokkenmaterial wurden durch Reinculturen, theils auf Kartoffeln, theils auf Röhrchen mit Nähragar beschafft.

1) Dass bleihaltiges Wasser durch Papierfiltration von seinem Bleigehalte befreit werden kann, hat schon R. Philipps 1845 beobachtet (Vergl. Arbeiten aus dem k. Gesundheitsamt 1887. II. S. 530.

Krysinski (Sitzungsber. d. Jena'schen Ges. f. Med. u. Naturw. 1884, 8. Febr.) fand, dass nicht nur Farbstoffe, sondern auch Eiweiss und Kupfer- und Eisensalze durch multiple Filter zurückgehalten werden.

Hier, wie bei den folgenden in noch grösserem Maassstab ausgeführten Reinzüchtungen erwies sich Nähragar als das bei weitem geeignetste Substrat. Bei Benutzung von Kartoffeln gelang es nicht immer, trotz wiederholter Sterilisirung im Dampftopf, die Kartoffelfäulniss hintanzuhalten, auch war die Aberntung der Pilzmassen weniger rein auszuführen. Von der glatten Agarfläche liess sich der Pilzbelag mit einem passend gebogenen Platinspatel sehr leicht und fast ohne Verlust herunterschaben und so das denkbar reinste Material gewinnen. Um möglichst grosse Ausbeute zu erlangen, benutzte ich später grosse niedrige Krystallisationsschalen mit übergreifendem Deckel, von denen viele über einander geschichtet in den Wärmkasten oder den Dampftopf gebracht werden konnten. Um die der Diffusion unterworfenen Substanzen und Diffusate vor Mikrobienentwickelung zu sichern, bediente ich mich des folgenden einfachen Verfahrens. Als Dialysator nahm ich einen am unteren Ende durch Aufbinden auf ein cylindrisches Glasgefäss geschlossenen Pergamentschlauch, der in einen grösseren Cylinder mit destillirtem Wasser unter Watteverschluss eingestellt wurde. Dieser Apparat mit dem Wasser, sowie die Kokkenmasse wurden vor Beginn des Versuchs mittelst Hitze sterilisirt. Es gelang auf diese Weise, unterstützt durch die niedere Temperatur der Jahreszeit (April 1886), die Mikrobienentwickelung völlig zu verhüten. Die Diffusate blieben klar, geruchlos, und enthielten, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, keinerlei Pilze. Erst nachdem die Diffusion 3 Wochen lang fortgesetzt und die äussere Flüssigkeit 6 mal erneuert worden war, zeigte die mikroskopische Untersuchung, in der über der Kokkenmasse stehenden, durch Absetzen fast klar gewordenen Flüssigkeit, einen geringen Gehalt an Bakterien ohne Spur von Fäulnissgeruch; vor der Fortsetzung der Diffusion wurde daher der Apparat auseinander genommen und die Kokkenmasse 2 Stunden lang im strömenden Dampf sterilisirt.

Weniger bewährte sich ein anderes Verfahren, bei dem ich zur Beschleunigung der Diffusion mich eines Dialysators mit grosser Membran bediente und, da der Apparat nicht so leicht in toto zu sterilisiren war, die Diffusion im Wärmkasten bei 55°—60° C. vor sich gehen liess. Obwohl die Flüssigkeiten heiss eingefüllt wurden und also ihre Temperatur nie unter 55° C. gesunken sein kann, fand ich zu meinem Erstaunen, dass das Diffusat sich trübte und einen ziemlich reichlichen Gehalt an Bacillen darbot; manche der Stäbchen waren am einen Ende durch ein eingelagertes Korn kolbig angeschwollen [1]).

Auch bei diesen Diffusionsversuchen zeigte sich, dass die Kokken die wirksame Substanz sehr fest zurückhielten. Die dazu benutzte Kokkenmasse, welche von einer grossen Schale Kartoffeln und von 20 Agarröhrchen stammte, war zunächst mit absolutem Alkohol und Aether ausgezogen worden, weil ich durch mangelhafte Vorversuche mit alkoholischen Extracten zu der irrthümlichen Ansicht gekommen war, dass in diese Lösungsmittel keine wirksame Substanz überginge und weil ich daher durch diese Behandlung die Kokken von einem Theil der indifferenten Bestandtheile, insbesondere von einem darin enthaltenen fettartigen Körper, befreien wollte. Obwohl nun, wie sich später herausstellte, auch Alkohol und Aether wirksame Substanz aus den Kokken ausziehen, so war doch durch die vorhergegangene Behandlung mit diesen Flüssigkeiten die Wirkung der Kokken an-

1) Ich hatte damals von den Beobachtungen von Miquel und Globig über einen Bacillus, welcher bei 70° C. wächst, noch keine Kenntniss. (Vergl. Centralbl. f. Bakteriol. V. No. 8.)

scheinend gar nicht vermindert. Die abfiltrirte Kokkenmasse, welche sogar auch noch mit destillirtem Wasser ausgekocht worden war, erzeugte bei Injection in die vordere Kammer eitrige Iritis mit Perforation an der Sclerocornealgrenze, genau wie ein Decoct frisch gezüchteter Kokken.

Die Kokkenmasse wurde nun 81 Tage lang mit grossen Mengen, je 2—3 Liter, destillirten Wassers der Dialyse unterworfen und die Flüssigkeit nicht weniger als 15 mal erneuert. Obwohl sämmtliche Diffusate wirksame Substanz enthielten, erwies sich doch die Kokkenmasse zum Schluss noch immer ziemlich stark entzündungerregend, zwar schwächer als das frische Decoct, indem es nur zur Entstehung von ziemlich starker eitriger Iritis, aber nicht von Scleralperforation kam, aber doch stärker als die letzten, stark eingedunsteten Diffusate.

Bei allen Versuchen, die zum Beweis benutzt wurden, habe ich nie unterlassen, durch Controlculturen von der Injectionsflüssigkeit und von dem Exsudate in der vorderen Kammer, sowie durch mikroskopische Untersuchung des letzteren an Tinctionspräparaten, mich von dem Fehlen lebender Mikroorganismen, somit von der Reinheit des Versuches zu überzeugen.

Um eine Vorstellung zu geben, führe ich an, dass mit den concentrirten Dialysaten je drei Paare von Versuchen angestellt wurden, alle mit positivem Resultat in Bezug auf die Wirksamkeit des Materials. Je zwei Versuche waren mit demselben Material aus derselben Spritze angestellt; die drei Controlculturen für jede Injectionsflüssigkeit fielen negativ aus, mit einer Ausnahme, die auf einen Zufall bei der Impfung zurückzuführen war; von jeder Reihe wurde ein Auge zur Anstellung einer Controlcultur mit dem Exsudat der vorderen Kammer benutzt, sämmtliche drei mit negativem Resultat.

Die voluminösen Diffusate, welche schwach alkalisch reagirten, während die ersten alkoholischen oder wässerigen Auszüge saure Reaction darboten, wurden, nach vorherigem Kochen, bei gelinder Wärme auf ein kleines Volumen, 10 Cubcm. oder weniger, eingedampft, und nochmals im Dampftopf sterilisirt. Sie pflegten sich dabei durch feinflockige Ausscheidungen, anscheinend anorganischer Natur, zu trüben. Noch die letzten Diffusate enthielten organische Substanz, gaben aber nur wenig Asche mehr. Bei möglichst starker Concentration zeigten sie sich in allen gelungenen Versuchen ziemlich stark wirksam, indem eine mehr oder minder starke Iritis mit Hypopyon der Einspritzung in die vordere Kammer folgte. Diese Wirkung erhielt sich auch nach einer längeren Reihe von Extractionen; noch das vereinigte 10. und 11. Diffusat bewirkte in zwei ganz einwandfreien Versuchen starke eitrig-fibrinöse Iritis, sogar mit Andeutung von Scleralnekrose am Hornhautrand; erst die darauf folgenden Diffusate hatten etwas schwächere Wirkung, die, wie schon bemerkt, von der der übrig gebliebenen Kokkenmasse übertroffen wurde. Geringere Concentrationen der Diffusate waren fast wirkungslos. Der Kokkenbrei hatte zuletzt durch

die lange fortgesetzte Extraction an Masse erheblich abgenommen und es wurde schliesslich darauf verzichtet, zu versuchen, ob durch weitere Fortsetzung der Operation die wirksame Substanz völlig ausgezogen werden könnte.

Während ich mit diesen Versuchen beschäftigt war, kam mein damaliger Assistent, Dr. W. Köhne, der mich überhaupt bei dieser ganzen Versuchsreihe sehr eifrig unterstützt hat, auf das einfache Verfahren des Filtrirens durch einen über die Hälfte mit feuchter Papiermasse gefüllten Glastrichter unter Aspiration. Hiermit gelang es sehr leicht, die Kokken von der wässrigen Flüssigkeit zu trennen und die letztere völlig kokkenfrei zu erhalten. Da die auf diesem Wege erhaltenen kokkenfreien wässerigen Auszüge sich eher noch wirksamer zeigten, als die durch Diffusion erhaltenen, so wurde von nun an das mühsamere Verfahren der Diffusion mit ersterer Methode vertauscht.

Die durch Papiermasse filtrirten und möglichst eingeengten wässerigen Extractlösungen erzeugten bei Injection in die vordere Kammer, wie die Diffusate, eitrig-fibrinöse Iritis mit Hornhauttrübung, welche in der Regel nach 8 Tagen anfing zurückzugehen und ca. 3 Wochen zur völligen Rückbildung erforderte. Beim Eindampfen der Lösungen traten häutige Ausscheidungen vorwiegend anorganischer Natur auf, deren geringe Wirkung in der vorderen Kammer zeigte, dass ihnen nur eine minimale Menge wirksamer Substanz beigemischt war.

Es wurde auch der Einfluss auf die Hornhaut und den Glaskörper geprüft, und zwar mit einem aus frischer Kokkenmasse hergestellten wässerigen Extract. Leider wurde es unterlassen, um die Wirksamkeit der Lösung zu prüfen, Injectionen derselben auch in die vordere Kammer zu machen, so dass der auffallend geringe Effect auf ungenügender Concentration der Lösung beruht haben kann. Doch war auch die Wirkung der Kokkendecocte, wie oben berichtet worden ist, in der Hornhaut sehr viel schwächer als in der vorderen Kammer.

In der Hornhaut entstand nur eine geringe Trübung des Stichcanals und ein kleiner Exsudatstreif in der vorderen Kammer, bei mässiger Conjunctivalinjection, die nach 4—5 Tagen wieder verschwunden waren. Fast Null war der Erfolg von Einträuflungen einer als wirksam erprobten Lösung in den Conjunctivalsack nach Abschaben des Hornhautepithels. Obwohl die Einträuflungen einen Tag hindurch alle $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde fortgesetzt wurden, entstand doch nur eine geringe Trübung der Epithellücke, die sich schon nach wenigen Tagen wieder verlor.

Im Glaskörper trat unten eine ausgedehnte weisse Trübung auf, die den oberen Theil der Retina und die Pupille nicht ganz verdeckte, nach 7 Tagen zurückzugehen anfing und nach 3 Wochen bis auf einen Rest resorbirt war, ohne dass es zu weiteren Veränderungen an der Retina kam. Die Trübung zeigte sich jetzt aus grossen Fettkörnchenzellen zusammengesetzt; zu einer eigentlich eitrigen Entzündung war es also nicht gekommen. (1886 Versuch 14.)

Auch bei den kokkenfrei filtrirten Decocten ergab sich, wie bei den Dialysaten, ein höchst auffallender Unterschied gegenüber der intensiven Wirkung

gekochter Suspensionen, auch wenn diese nur mässig stark von aufgeschwemmten Pilzen getrübt waren, indem die Wirkung der kokkenfreien Auszüge nur nach starkem Einengen einen erheblichen Grad erreichte, aber auch da noch hinter der der frischen Kokkensuspensionen bedeutend zurückstand. Ich kam daher auf die Vermuthung, dass vielleicht die schwach alkalische Beschaffenheit der Augenflüssigkeiten die Lösung der in den eingespritzten Kokken enthaltenen wirksamen Substanz erleichtern möchte, fand dieselbe aber durch den zur Prüfung angestellten Versuch nicht bestätigt.

Frisch gezüchtete, gekochte Kokkenmasse wurde zwei Tage lang mit Zusatz von 1% kohlensaurem Natrium bei Körpertemperatur digerirt und hierauf die Flüssigkeit vorsichtig mit HCl neutralisirt. Die so behandelte Kokkensuspension zeigte sich weniger wirksam als gewöhnlich. Die eitrige Iritis entwickelte sich langsamer als sonst, ging übrigens auch langsamer zurück. Es kam zu starker Randvascularisation und leichter Ektasie der Hornhaut, aber nicht zu Perforation an der Sclerocornealgrenze. Das kokkenfreie Filtrat, stark eingedampft, erzeugte bei gelungener Injection in die vordere Kammer überhaupt keine Exsudation, nur Bindehauthyperämie und starke Hornhauttrübung, welche aber auf den durch die Darstellung bewirkten starken NaCl-Gehalt bezogen werden konnte.

Hiernach war also die Alkalibehandlung unzweckmässig oder zum Mindesten nutzlos. Von sonstigen hierher gehörigen Versuchen habe ich noch anzuführen, dass sich eine verflüssigte Gelatinecultur von Staphylococcus aureus, gekocht und kokkenfrei filtrirt, bei Injection in die vordere Kammer fast unwirksam erwies.

Durch die letzten Versuche war ich endlich in den Besitz kokkenfreier wirksamer Lösungen gekommen und hatte damit den stricten Beweis für das Vorhandensein einer in Wasser löslichen entzündungerregenden Substanz in den Kokken erbracht. Zu weiterer Isolirung derselben suchte ich mir nun eine grössere Menge des wässerigen Extractes zu verschaffen.

Die Reinculturen von 330 Agarröhrchen wurden direct in absoluten Alkohol gebracht, die beträchtliche Menge des Materials wiederholt mit absolutem Alkohol und dann noch mit Aether ausgezogen und die alkoholischen und ätherischen Flüssigkeiten, welche durch gewöhnliche Filter klar und kokkenfrei zu filtriren waren, zu späterer Untersuchung aufbewahrt. Die Kokkenmasse, welche durch diese Behandlung nicht an Wirksamkeit verloren hatte, wurde sodann mit viel destillirtem Wasser angerührt, wiederholt im Kolben unter Watteverschluss gekocht und mehrere Wochen lang verschlossen stehen gelassen.

Die leicht opalisirende und, wie die alkoholischen Auszüge, sauer reagirende Flüssigkeit wurde nun abgehoben, durch Papiermasse kokkenfrei filtrirt, aufgekocht, zu einem möglichst kleinen Volumen eingedunstet und zum Schluss nochmals durch Kochen sterilisirt. Ueber die Kokkenmasse wurde frisches destillirtes Wasser gefüllt, aufs Neue gekocht und die Extraction in derselben Weise 6 mal wiederholt, wobei, wie Controlculturen zeigten, die Asepsis stets vollkommen gewahrt blieb. Alle wässerigen Lösungen und Extracte wurden dabei unter Watte-

verschluss mit übergedeckter Glaskappe zum Schutz gegen Staub gehalten und beim Lüften der Watte niemals versäumt, aufs Neue im Dampftopf zu sterilisiren. Die zweite Extraction lieferte noch ein sauer reagirendes, schon ziemlich farbloses Filtrat, die folgenden hatten neutrale Reaction.

Die stark eingeengten Lösungen wurden zuletzt auf dem Wasserbade zur Trockne abgedampft und jede Portion für sich aufbewahrt. Der Rückstand der ersten Extraction stellte eine dunkelbraune Extractmasse dar, welche sich in Wasser leicht mit gelber Farbe löste; die übrigen Portionen lieferten einen helleren, mehr gelblichgrauen Rückstand.

Bei den folgenden Versuchen zur Prüfung der entzündungerregenden Wirkung der verschiedenen Producte bediente ich mich, statt der Injection einer Lösung, in der Regel der Einführung der trockenen Substanz in einem kleinen Glasröhrchen von 4—6 mm Länge und ca. 1 mm Weite, welches nach vorhergegangener Sterilisirung leicht aseptisch in die vordere Kammer einzuführen war. Der Eingriff ist an und für sich eher schonender als eine Injection und bot grössere Sicherheit, dass eine hinreichende Menge der wirksamen Substanz längere Zeit im Auge zurückblieb, da der Inhalt des engen Röhrchens sich nur langsam auflöste und die Hornhautwunde sich immer rasch wieder schloss. Die Methode ermöglichte ferner, wenn auch nur sehr geringe Mengen einer Substanz zu Gebote standen, diese gleichwohl auf ihre Wirkung im Auge zu prüfen.

Die an beiden Enden offenen Röhrchen liessen sich leicht mit der betreffenden Substanz füllen, indem sie mit einer Pincette wiederholt in dieselbe eingedrückt wurden, bis das ganze Lumen gefüllt war. Bei sehr leicht löslichen Substanzen musste die doppelte Oeffnung vermieden werden, wodurch die Füllung allerdings mühsamer wurde. Am besten gelang sie in folgender Weise. Ein längeres, an beiden Enden offenes Röhrchen wurde durch Eindrücken mit dem einen Ende hinreichend weit mit der Masse gefüllt, hierauf das andere Ende zugeschmolzen, die Füllung mit einem Glasfaden bis in den Grund des Röhrchens vorgeschoben, und der überflüssige Theil desselben abgeschnitten. Kleine Mengen von Niederschlägen liess ich in dünn ausgezogenen Röhrchen absetzen, worauf das mit dem Absatz gefüllte Ende abgeschnitten und in gleicher Weise verwendet wurde. Zur Sterilisirung fand ich es am besten, die kleinen, mit der ganz oder nahezu trockenen Substanz gefüllten Röhrchen in ein weiteres Glasrohr zu bringen, das nach Einführung eines kleinen Tröpfchens destillirten Wassers zugeschmolzen und hinreichend lange im Dampftopf sterilisirt wurde. Durch die Einführung von etwas Wasser in das weitere Rohr kam die trockene Substanz mit heissem Dampf in Berührung, wodurch die Sterilisirung gesichert wurde; an sich musste die Substanz möglichst trocken genommen werden, damit sie nicht beim Erhitzen aus der Oeffnung herauskochte.

Das kokkenfreie trockene Wasserextract wurde nun mit der Röhrchenmethode auf seine entzündungerregende Wirkung geprüft und zwar je ein Versuch an einem Auge mit dem Extract, und einer am anderen Auge mit der zur Anfertigung desselben benutzten Kokkenmasse angestellt. Das Ergebniss war in 6 Versuchen übereinstimmend an beiden Augen starke eitrige Iritis von eigenthümlicher Form, doch etwas stärker an dem

mit der Kokkenmasse als an dem mit dem Extract versehenen Auge. Die auf einander folgenden Portionen des Extractes zeigten keinen auffallenden Unterschied ihrer Wirksamkeit. Es war somit gelungen, ein Extract zu erhalten, welches die wirksame Substanz in nahezu derselben Concentration enthielt wie die Kokken selbst, und dessen Menge für einige weitere Isolirungsversuche ausreichte.

Die Erscheinungen, welche der Einführung dieser Röhrchen in die vordere Kammer des Kaninchens folgten, waren in einer grossen Reihe von Versuchen, die mit diesen Extracten oder daraus erhaltenen Producten angestellt wurden, von Intensitätsunterschieden abgesehen, ganz übereinstimmend und so bemerkenswerth, dass ich sie etwas genauer schildern will.

Unter mehr oder minder starken Entzündungserscheinungen trat am Tage nach der Einführung des Röhrchens am offenen Ende desselben eine Eiteransammlung unter der Form eines scharf begrenzten gelblichen Knöpfchens auf, die sich im Verlauf der nächsten Tage stetig vergrösserte, bis zu einem Durchmesser von 3—4 mm und darüber. Waren beide Enden offen, so fand sich an jedem Ende ein solcher Eiterknopf.[1]) Die leicht unregelmässige, stellenweise etwas ausgebuchtete Form der Eiterknöpfe bei sehr scharfer Begrenzung machte den täuschenden Eindruck, als ob der Eiter durch die enge Oeffnung des Röhrchens herausgepresst werde und überquelle. Der Eiter breitete sich bald auch entlang dem Röhrchen aus, wobei die beiden Eiterknöpfe einander entgegen kamen und mitunter zusammenflossen. Bei noch stärkerer Wirkung wurde das ganze Röhrchen von einer grösseren Eitermasse eingehüllt, besonders wenn es in den unteren Kammerwinkel zu liegen kam. Auch der Inhalt des Röhrchens nahm in der Regel bald, meist von den Enden beginnend, ein eitriges Aussehen an.

Ueber den Vorgang der Eitereinwanderung in das Röhrchen konnte ich in einem Falle (1886 Versuch 10), wo nur der untere Theil mit Kokkenmasse gefüllt war, und deshalb der Process langsamer verlief, folgende Beobachtungen machen.

Am Tage nach der Einführung lag das Röhrchen nahezu senkrecht auf der Iris, das offene Ende nach oben. Letzteres war von etwas Fibringerinnung umgeben, welche auch einen Theil der Pupille bedeckte. Die Injection hatte nach zwei Tagen schon erheblich abgenommen, auch das Fibrin war vermindert, bedeckte aber noch das Ende des Röhrchens und dessen Umgebung. Das Lumen enthält jetzt in der Mitte zwischen der unten befindlichen Kokkenmasse und der Oeffnung etwa 1 mm hoch eitrigen Inhalt. Nach 3 Tagen ist das Fibrin weiter vermindert; in der Mündung der Röhrchens steckt ein zarter Pfropf, der sich oberhalb verbreitert und als dünne Hülle eine Strecke weit an dem Röhrchen nach unten zieht; das Ganze sieht einem überschäumenden Champagnerglas ähnlich. Der Eiter im Lumen reicht jetzt bis zu dem die Oeffnung ausfüllenden Pfropf, ist aber oben am wenigsten dicht. Nach vier Tagen hat sich der Eiter mehr nach unten gegen die Kokkenmasse hin gesenkt und ist oben lockerer

1) Aehnliche Eiterpfröpfe hat Scheuerlen (loc. cit.) an den Enden von mit gekochter Kokkenmasse gefüllten Röhrchen auftreten sehen, die er unter die Haut gebracht hatte.

geworden. Diese Senkung schreitet bis zum 10. Tage so weit fort, dass der Raum dicht oberhalb der Kokkenmasse jetzt mit compactem Eiter gefüllt ist, während sich darüber nur noch ein zarter Eiterbelag der Wandung erkennen lässt. Das Fibrin hat sich erheblich vermindert, doch ist die Oeffnung noch immer durch eine weissliche Masse verschlossen, die auch zum Theil noch die Aussenfläche des Röhrchens bedeckt.

Die Pupille war in der Regel von fibrinöser Exsudation bedeckt, die aber bald wieder zurückging und zwar noch ehe die Eiterproduction an dem Röhrchen ihren Höhepunkt erreicht hatte. Nach 4—5 Tagen, spätestens nach einer Woche, kam die Eiterbildung zum Stillstand und die Eitermassen fingen an sich zu verkleinern. In hochgradigen Fällen, besonders nach Einführung von mit Kokkenmasse gefüllten Röhrchen, war auch der die Eiterknöpfe bedeckende Theil der Hornhaut infiltrirt und ektatisch, so dass die Hornhaut gelbe, buckelförmige Hervorragungen darbot, über denen jedoch das Epithel vollkommen erhalten war. Die völlige Resorption des Exsudates erforderte stets Wochen oder Monate. Ehe es dazu kam, entstand vom Hornhautrande aus eine zarte, dichte Gefässneubildung, die an demjenigen Theil des Randes, welcher dem Röhrchen am nächsten lag, am stärksten entwickelt war und sich von hier aus allmälig bis vor die die Röhrchen deckenden Eitermassen vorschob. Waren zwei Eiterknöpfe vorhanden, so wuchsen auch zwei Gefässbüschel von den entsprechenden Stellen des Randes bis vor dieselben hin; bei einer grösseren Eitermasse war der ganze benachbarte Hornhautrand Ausgangspunkt einer weiter vordringenden Vascularisation, welche zuletzt den Eiter völlig verdeckte. Nachdem diese Vascularisation eine Zeit lang bestanden hatte, blassten die Gefässe ab und bildeten sich zurück, während gleichzeitig der Eiter sich allmälig resorbirte. Einmal hatte sich nach 3 Wochen der Rest des Exsudates zu einer Art von Strang zusammengezogen, der nur noch an einem Ende des Röhrchens haftete. Es kam auch vor, dass das Röhrchen sich von seinen Adhäsionen mit der Iris und Cornea löste und in der vorderen Kammer beweglich wurde, ja durch eine Erschütterung in die hintere Kammer schlüpfte und sich der Beobachtung entzog.

Die Iris bot nach Ablauf der Entzündung nicht selten eine theilweise Atrophie dar, die sich theils durch eine stärker durchscheinende Beschaffenheit, theils durch eine Verschmälerung des betreffenden Sectors zu erkennen gab.

Die Controlculturen von dem Eiter, welche natürlich auch hier nicht fehlten, lieferten den sicheren Beweis, dass der Eiter frei von Mikrobien war.

Um nur das Ergebniss der 6 Versuche mit dem Extractröhrchen anzuführen, so blieb bei allen die Controlcultur von dem Röhrchen sammt anhängendem Eiter steril. Zweimal entstand zwar nach 5—6, resp. 9 Tagen eine kleine Schimmelcolonie, die aber sicher aus dem Wattepfropf stammte, und die ich auch einmal nach Monaten an einer bis dahin steril gebliebenen Cultur, die zur Aufbewahrung verlackt worden war, habe auftreten sehen. Die Culturen wurden theils auf Agar bei 38—39°, theils auf Gelatine bei 22—25° C. angestellt

und im letzteren Falle das Röhrchen entweder der Gelatine einfach aufgelagert oder durch Erwärmen mit der Hand die oberste Schicht der Gelatine verflüssigt und das Röhrchen darin eingebettet.

Die anatomische Untersuchung bestätigte, dass die Exsudate in der Umgebung des Röhrchens und in dessen Lumen, wie auch zum Theil die der vordern Kammer, in der That aus reinem, rahmigem Eiter bestanden, neben welchem auch noch der Iris aufgelagertes eitrig-fibrinöses Exsudat gefunden wurde. Nach Haematoxylin- oder Fuchsinfärbung zeigten die zum Theil körnig aussehenden Eiterkörperchen die characteristischen multiplen oder gekerbten Kerne; andere dazwischen enthielten nur einen etwas grösseren, sehr wenig gefärbten Kern, der auch bei Essigsäurebehandlung nicht scharf wie die ersteren hervortrat. Bei frischer Untersuchung fanden sich amöboide Formen, auch wurden einmal (ohne Wärmtisch) schwache amöboide Bewegungen wahrgenommen. In dem rahmigen Eiter fanden sich keine Fibrinfäden.

Die eitrig-fibrinösen Exsudate, die Anfangs derb geronnen waren, zeigten sich, nach Beendigung der Culturversuche bei erhöhter Temperatur, erweicht und schmierig, die Fibrinfäden zum Theil krümelig und wie in der Auflösung begriffen. Mikrobien wurden an Trocken-Tinctionspräparaten mit Fuchsin constant vermisst, obwohl mehr als die Hälfte der Fälle darauf untersucht wurde.

Die Röhrchen selbst waren von den Oeffnungen an eine Strecke weit mit rahmigem Eiter gefüllt, der sich mit einer Nadel herausheben liess und weiter nach der Tiefe in eine Ansammlung grösserer, grobkörniger Zellen überging. Sie waren in der ersten Zeit mit der Hornhaut oder Iris durch das eitrige Exsudat verklebt; später fand sich an dessen Stelle eine weiche Membran, die nicht aus Fibrin, sondern aus über einander geschichteten platten Zellen mit mehr oder minder entwickelten Ausläufern bestand.

In dem oben genauer mitgetheilten Falle war nach 11 Tagen auch der die Mündung des Röhrchens verschliessende Pfropf nur zum kleinen Theil aus Fibrin, zum grösseren aus einer Anhäufung spindelförmiger und mit mehrfachen Ausläufern versehener Zellen gebildet, ähnlich dem Sarkomgewebe. Eine gleiche zellige Wucherung bedeckte die Stelle der Hornhaut, wo das Röhrchen gesessen hatte, und erschien für das blosse Auge als weisslicher Fleck. Die innere und äussere Wand des Röhrchens zeigte, soweit sie von Eiter frei war, einen theilweisen Belag zarter Endothelzellen. Auch die Eiterkörperchen und die Kokkenmasse im Grunde waren durch die Röhrchenwand deutlich zu erkennen.

Während in diesem Falle die Hornhaut nur eine geringe Infiltration mit Lymphkörperchen, am stärksten in der Randzone und im Bereich der erwähnten Auflagerung darbot, waren, wie schon die Beobachtung im Leben zeigte, in den schwereren Fällen die an die Enden des Röhrchens stossenden Theile der Hornhaut, über den Eiterknöpfen, eitrig infiltrirt und buckelförmig vorgetrieben.

Im letzteren Falle war die Innenfläche der Hornhaut schon für das blosse Auge deutlich ulcerirt, die umgebenden Theile stark gequollen und getrübt.

Uebrigens beschränkte sich der Process fast ganz auf den vorderen Theil des Auges. Die Ciliarfortsätze waren zwar stark hyperämisch, aber weder an ihnen, noch an der hinteren Fläche der Iris war etwas von Exsudation zu bemerken. Der Glaskörper klar oder zart molecular getrübt, mit etwas reichlicherem Gehalt an Leukocyten.

Die entzündungerregende Wirkung der kokkenfreien wässerigen Extracte konnte schon wegen ihrer Intensität nicht der darin enthaltenen Säure zugeschrieben werden, um so weniger, weil auch die späteren, neutral reagirenden Auszüge gleich wirksam waren. Dasselbe war der Fall, als ich die sauer reagirende Lösung des zweiten Extractes mit Soda neutralisirte und, ohne den dabei entstandenen geringen Niederschlag abzufiltriren, zur Trockne abdampfte.

Mit dem rohen wässerigen Extract wurden nur wenige chemische Reactionen angestellt, da es schien, dass dasselbe durch Fällung mit absolutem Alkohol reiner zu erhalten war. Doch wurde ermittelt, dass in der wässerigen Lösung Sublimat, Jodjodkalium, chromsaures Kalium und Alaun keinen Niederschlag gaben, Silberlösung deutliche und Tannin zweifelhafte Trübung bewirkte.

Durch Zusatz der 10fachen Menge von absolutem Alkohol zu der möglichst concentrirten wässerigen Lösung des Extractes entstand ein reichlicher flockiger Niederschlag, der mit Alkohol ausgewaschen, sich ebenso wirksam zeigte wie das zur Darstellung benutzte Extract. Ob in das Filtrat, das nur einen sehr geringen Rückstand gab, wirksame Substanz mit überging, wurde leider nicht geprüft.

Der Niederschlag setzte sich im Spitzglas leicht zu Boden und wurde durch wiederholtes Decantiren gereinigt, bis das Filtrat mit Silbernitrat keine Trübung mehr gab, wobei sich seine Menge nur wenig verminderte. Doch nahmen auch die letzten Portionen des Alkohols noch Spuren von Substanz auf, wie sich an dem Rückstand beim Abdampfen zeigte.

Die verschiedenen durch auf einander folgende Wasser-Extractionen erhaltenen Portionen, von Anfangs saurer und später neutraler Reaction, verhielten sich in Bezug auf die Alkoholfällung gleich, nur dass die ersten Fällungen noch etwas gelblich gefärbt waren, während die späteren rein weiss erschienen. Auch die durch Dialyse gewonnenen Extracte wurden in gleicher Weise durch Alkohol niedergeschlagen.

Wie schon bemerkt, war die entzündungerregende Wirkung dieser rein ausgewaschenen Alkoholniederschläge von der des Roh-

materials weder quantitativ noch qualitativ verschieden; die Vergleichung der Protokolle von vier hierher gehörigen, durch Controlculturen als einwandfrei erwiesenen Röhrchen-Versuchen ergiebt keinen Unterschied in der durchschnittlichen Stärke der Wirkung der gereinigten und nicht gereinigten Extracte. Die vier Proben stammten von verschiedenen Darstellungen des Rohmaterials, wobei auch bei der 5. und 6. (letzten) Extraction noch keine erkennbare Abnahme in der Wirksamkeit des dabei gewonnenen Productes zu verzeichnen war. (1886 Versuch 92 und 93, 1887 Versuch 108 und 142). Da nun die Wirkung des Alkoholniederschlags immer noch etwas hinter der der sterilisirten Kokkenmasse zurückblieb, so konnte natürlich nicht daran gedacht werden, dass dieser Niederschlag die wirksame Substanz in auch nur annähernder Reinheit enthalte. In der That ergab auch die weitere Prüfung, dass man es mit einem Gemenge verschiedener Substanzen zu thun habe.

Die nach Verdunsten des Alkohols erhaltene Trockensubstanz stellte in den letzten Portionen eine rein weisse, leichte, pulverige Masse dar, die sich in Wasser leicht zu einer klaren, gelblichen, neutral reagirenden Flüssigkeit löste, und an der Spiritusflamme mit Hinterlassung von wenig Asche verbrannte. Silbernitrat gab keine Trübung, ebensowenig Magnesiumsulfat mit Ammoniak, dagegen Chlorbaryum deutliche Trübung von durch den Alkohol gefällten Sulfaten; durch oxalsaures Ammoniak war Kalkgehalt nachweisbar. Der Rückstand eines Tropfens der wässerigen Lösung zeigte bei mikroskopischer Untersuchung nadelförmige und prismatische Krystalle, in eine firnissartige organische Substanz eingebettet.

In der wässerigen Lösung erzeugte ferner Tannin einen zartflockigen Niederschlag, desgleichen basisches (aber nicht das neutrale) Bleiacetat, Goldchlorid, Palladiumchlorid, Jodquecksilberkalium und Jodjodkalium gaben Trübung; Goldchloridnatrium, Sublimat und Pikrinsäure keine Trübung. Die Lasseigne'sche Methode zeigte schwachen Stickstoffgehalt an.

Kohlensaures Natrium erzeugte, wie an der nicht mit Alkohol gefällten Substanz, einen geringen Niederschlag. Nach vollständiger Ausfällung desselben enthielt das Filtrat noch eine beträchtliche Menge durch Alkohol im Ueberschuss fällbarer Substanz. Der trockene Rückstand des Filtrates erwies sich aber bei dem Röhrchenversuch (1887 Vers. 47) wenig wirksam; es trat zwar starke Irishyperämie auf, aber nur geringe Exsudation an der Oeffnung des Röhrchens, anscheinend auch etwas in dessen Lumen. Die Sodafällung schwärzte sich beim Erhitzen auf Platinblech und verbrannte mit Hinterlassung von wenig Asche. Leider ging der Niederschlag der betreffenden Probe bei dem Auswaschen auf dem Filter zu einer so geringen Menge zusammen, dass eine directe Prüfung seiner Wirkung nicht ausführbar war. Es scheint aber,

dass die wirksame Substanz durch kohlensaures Natrium ausgefällt wurde, und es spricht dafür auch die frühere Beobachtung, dass ein mit 1 % Sodalösung bereitetes wässeriges Extract fast unwirksam war.

Die Alkoholfällung des wässerigen Extractes enthält einen dem pflanzlichen Amyloïd ähnlichen Körper, der in Wasser löslich ist, durch Alkohol und durch verdünnte Säuren gefällt wird und mit Jod eine violette Färbung annimmt.

Auf sein Vorhandensein wurde ich dadurch aufmerksam, dass Jodjodkaliumlösung an der trockenen Substanz eine deutliche, wenn auch schwache, violette Färbung bewirkte. Unter dem Mikroskop schien bei starker Vergrösserung die Färbung nicht ganz gleichmässig durch die Masse verbreitet, wie wenn der die Jodreaction gebende Körper mit anderen Substanzen vermischt sei; auch gab die wässerige Lösung mit Jod keine deutliche Färbung.

Nach 1—2 stündigem Erhitzen der Lösung mit 1 % HCl im Wasserbad erhielt ich mit der neutralisirten Flüssigkeit durch Kochen mit Fehling'scher Lösung keine Zuckerreaction, eben so wenig, als die saure Flüssigkeit noch eine Stunde lang mit Rückflusskühler gekocht war. Doch war jetzt die Jodreaction des Rückstandes verschwunden, während die Fällbarkeit durch Alkohol unverändert geblieben war. Ich vermuthe daher, dass die Menge zum Nachweis des Zuckers nicht genügte. Auch war vermuthlich etwas von der Substanz verloren gegangen; wegen einer bei dem Zusatz von Salzsäure auftretenden Trübung musste nämlich filtrirt werden; die Lösung ging zwar trüb durch das Filter, da aber der amyloïdartige Körper, wie ich später fand, durch verdünnte Schwefelsäure ausgeschieden wird, so ist es sehr wahrscheinlich, dass auch die durch die Salzsäure bewirkte Trübung gleicher Art war und somit die Substanz bei dem Filtriren theilweise verloren ging.

Nach dem Kochen mit HCl war der Alkoholniederschlag sehr wenig wirksam mehr, obwohl er noch immer vorzugsweise aus organischer Substanz bestand.

Der amyloïdähnliche Körper liess sich, durch Zusatz von ca. $^1/_3$ des Volums 1 % Schwefelsäure, aus der Lösung ausfällen und setzte sich allmälig als feiner Bodensatz ab. Die wässerige Flüssigkeit wurde abgehoben und der Absatz bis zu neutraler Reaction mit Alkohol ausgewaschen. Er gab mit Jodlösung eine sehr starke violette Färbung, die bei mikroskopischer Untersuchung ganz gleichmässig über die feinkörnige Substanz verbreitet schien, dazwischen einige anorganische Krystalle. Die Substanz wurde nun in Wasser gelöst, von ungelöst gebliebenen anorganischen Beimengungen abfiltrirt, wieder mit Alkohol im Ueberschuss gefällt, die geringe Menge in engem Röhrchen absetzen gelassen und wiederholt mit absolutem Alkohol und Aether behandelt, wobei noch Spuren eines fettigen Körpers ausgezogen wurden. Der nun möglichst gereinigte amyloïde Körper wurde in kleinem Röhrchen, sterilisirt, in die vordere Kammer eines Kaninchens gebracht und ergab nur ein ganz schwaches positives Resultat (Irishyperämie und etwas eitrige Exsudation im Röhrchen, aber nicht in dessen Umgebung (1887 Vers. 36).

Da hier das Kokkenamyloïd wenigstens annähernd rein zum Versuch kam, während es der Rohsubstanz nur in geringer Menge beigemischt war, so ist der Schluss berechtigt, dass dieser Körper keine entzündungerregende Eigenschaft hat und dass das geringe positive Resultat auf Beimengung von Spuren der wirksamen Substanz zu beziehen ist.

Da das Kokkenamyloïd durch verdünnte Mineralsäuren ausgeschieden wurde, so fragt es sich, ob es auch schon in die ersten, sauer reagirenden Extracte übergegangen war. Ich

kann darüber Nichts angeben, da ich die Jodreaction erst an den später erhaltenen, neutral reagirenden Auszügen gefunden habe. Auch bleibt natürlich ungewiss, ob der Körper schon in den Kokken in der in Wasser löslichen Form enthalten war, oder ob er erst durch das Kochen diese Eigenschaft erhielt. Ich möchte hier noch erwähnen, dass Nencki und Schaffer[1]) aus Fäulnissbakterien, und zwar aus dem nach Ausziehen mit verdünnter Kalilauge bleibenden Rückstand, eine Substanz erhalten haben, die in Wasser aufquoll, durch Säuren in Flocken gefällt wurde und beim Kochen mit verdünnter Säure in Zucker überging, welche Substanz sie von der schleimigen Zellmembran der Bakterien herleiten. Ueber ihr Verhalten zu Jod liegen keine Angaben vor.

Da ich die Beobachtung gemacht hatte, dass die Alkoholfällung des wässerigen Extractes noch Spuren einer fettigen (auf Wasser schwimmenden) Substanz enthielt, so wurde das trockene Material noch öfters mit Aether ausgezogen, bis eine Probe des Aethers beim Verdunsten keinen merklichen Rückstand mehr gab. Es dauerte ziemlich lange, bis die letzten Spuren beseitigt schienen. Auch jetzt noch hatte die Substanz, wie zwei, durch negative Controlculturen mit dem Röhrcheneiter als rein erwiesene Versuche zeigten (1887 Vers. 38 u. 39), stark entzündungerregende Wirkung, indem wieder grosse Eiterknöpfe an den Enden des Röhrchens und auch daneben eitriges Exsudat auf der Iris auftraten. Es stellte sich aber später heraus, dass trotz der sehr lange fortgesetzten Extraction noch nicht alle in Aether lösliche Substanz aus der Masse ausgezogen war. Ich halte es sogar nach meinen späteren Erfahrungen für möglich, dass die Wirksamkeit des wässerigen Extractes und seines Alkoholniederschlages nur auf der Beimischung kleiner Mengen einer in Alkohol und Aether löslichen Substanz beruhte, die in der gefällten Masse eingeschlossen, nur sehr schwer vollständig auszuziehen war. Es spricht hierfür, dass an sich gewiss indifferente Bestandtheile, wie der amyloïdähnliche Körper, ja selbst anorganische Salze, die ganz frei von organischen Beimengungen schienen, bei dem Röhrchenversuch in der vorderen Kammer eine gewisse Reaction, namentlich eine länger anhaltende Injection und reichlichere Fibrinausscheidung, hervorriefen, welche ich nur auf Verunreinigung mit Spuren der wirksamen Substanz beziehen kann. Ich habe durch diese Beobachtungen von Anfang an den Eindruck erhalten, dass diese schon in den minimalsten Mengen eine merkliche Wirkung ausüben müsse.

de Christmas,[2]) welcher unabhängig von mir die entzündungerregende Wirkung der gekochten Culturen des Staphylococcus gefunden hat, giebt an, aus kokkenfrei filtrirten Fleischbrüheculturen des Pilzes durch Fällung mit absolutem Alkohol einen Eiweisskörper erhalten zu haben, der die nämlichen

---

1) Nencki und Schaffer. Ueber die chemische Zusammensetzung der Fäulnissbakterien. Nencki. Beitr. z. Biologie der Spaltpilze. Leipzig 1880.

2) de Christmas. Ann. de l'Institut Pasteur T. II. 1888. p. 477—478.

Wirkungen am Kaninchenauge hervorrief wie die filtrirten Culturen, Oedem der Conjunctiva, Verfärbung der Iris und leichte Eiterbildung in der vorderen Kammer. Er hält diese Substanz für eine Art Diastase, ähnlich der, welche Arloing[1]) auf gleichem Wege aus Culturen der contagiösen Pneumonie der Rinder dargestellt hatte. Da diese Substanz von dem von mir dargestellten Phlogosin völlig verschieden ist, vermuthet de Christmas, dass der Staphylococcus vielleicht mehr als einen entzündungerregenden Stoff erzeuge.

Wie man sieht, ist die von de Christmas erhaltene Substanz auch von der hier beschriebenen Alkoholfällung ganz verschieden, weil sie aus dem nicht gekochten, die meinige aus dem gekochten wässerigen Auszug des Staphylococcus erhalten wurde. Die letztere gab weder die Xanthoproteïn- noch die Biuretreaction, noch die Reaction von Adamkiewitsch mit Essigsäure und Schwefelsäure, schien also weder Pepton noch Eiweiss zu enthalten, wovon letzteres auch nach der Darstellung vorauszusetzen war. Da die Wirkung der de Christmas'schen Substanz ziemlich schwach und seiner Angabe nach nicht stärker war als die seines kokkenfreien Filtrates, so kann es sich hier ebensowenig wie bei meiner Alkoholfällung um das rein dargestellte wirksame Agens handeln. Dass letzteres den Character eines Fermentes hat, ist bei der starken Wirkung der gekochten Kokkenmasse nicht wohl anzunehmen; übrigens giebt de Christmas nicht an, ob seine Substanz, wie dies bei einer Art von Diastase zu erwarten ist, durch Kochen unwirksam wurde.

Das Ergebniss der bisherigen Untersuchung ist also Folgendes:

1. Der Staphylococcus aureus enthält eine stark entzündungerregende Substanz, welche durch Kochhitze nicht zerstört wird, in Wasser löslich und diffusionsfähig ist. Sie wird bei der Extraction mit Wasser von den Kokken hartnäckig zurückgehalten, so dass deren Gehalt an dieser Substanz nach einer grösseren Zahl von Extractionen kaum vermindert erscheint.

2. Der grösste Theil der festen Bestandtheile des kokkenfrei filtrirten wässerigen Extractes wird durch Alkohol im Ueberschuss gefällt. Die Fällung enthält die wirksame Substanz in etwas geringerer Menge als die Kokken selbst. Sie ist stickstoffhaltig und enthält noch indifferente organische Verbindungen, unter Anderem Spuren einer fettigen Substanz und einen durch Jod violett gefärbten, amyloïdähnlichen Körper, der durch verdünnte Mineralsäuren niedergeschlagen wird.

3. In dem wässerigen Extract erzeugt kohlensaures Natrium einen geringen Niederschlag, der die wirksame Substanz zu enthalten scheint, da das Filtrat unwirksam ist.

---

1) Arloing. Compt. rend. CVI. N. 19. 25. (1888.)

Versuche mit alkoholischen Extracten des Staphylococcus aureus.

Ich wendete mich nun zur Untersuchung der Wirksamkeit des alkoholischen Extractes, welche, abgesehen von einigen nicht ganz gelungenen Versuchen, bisher noch nicht von mir geprüft worden war.

Bei zwei Versuchen (1885 Versuch XXIX und XXXI), wo ich durch einen kleinen Lanzenschnitt ein Stückchen trockenen alkoholischen Extractes in die vordere Kammer geschoben hatte, wobei aber ein grosser Theil der im Kammerwasser rasch gelösten Substanz wieder abfloss, trat Iritis ein, die bald wieder zurückging, aber in dem einen Fall, wo das Stückchen gerade auf die Pupille zu liegen kam, zu vollständigem Verschluss derselben durch eine Bindegewebsmembran führte. Die durch den Pupillarabschluss bewirkte Retention des Kammerwassers gab, wie nach Injection sterilisirter Kokkenmasse (vergl. oben S. 132), zu Drucksteigerung und ausgesprochener Ektasie der Ciliargegend und Cornea Anlass, welche Folgen ich aber nur als mittelbare Wirkungen der eingeführten Substanz betrachten kann.

Als hauptsächlichstes Material zu den folgenden Versuchen diente eine grössere Quantität alkoholischen Extractes, das aus der gesammelten Kokkenmasse von 330 Agarröhrchen gewonnen war. Die Kokkensubstanz wurde direct in absoluten Alkohol gebracht, mehrere Tage damit stehen gelassen und der Alkohol 3 mal erneuert. Die fast klaren, gelblichen, sauer reagirenden alkoholischen Flüssigkeiten wurden abgehoben, durch Papiermasse mit Aspiration kokkenfrei filtrirt und auf dem Wasserbad eingedunstet. Es schieden sich dabei auf der Oberfläche schwimmende Tröpfchen einer braungelben, öligen Flüssigkeit aus, weiterhin feine Flöckchen, die abfiltrirt eine kleisterartige Substanz darstellten, welche sich beim Röhrchenversuch als unwirksam erwies.

Die eingeengte alkoholische Flüssigkeit, welcher der geringe Rückstand der nachher noch vorgenommenen Aetherextraction hinzugefügt war, wurde in einer grossen Krystallisationsschale unter schützender Wattedecke zum Verdunsten hingestellt. Sie hinterliess mindestens 0,1 gr. eines dunkel-orangegelben, schmierigen, nach Honig riechenden Extractes, in welchem sich feine prismatische Kryställchen ausgeschieden hatten.

Dieses alkoholische Extract erzeugte bei dem mit den üblichen Controlen angestellten Röhrchenversuch in der vorderen Augenkammer des Kaninchens starke eitrige Iritis mit ganz denselben grossen Eiterknöpfen an den Enden des Röhrchens und eitrigem Exsudat auf der umgebenden Iris, wie das wässerige Extract, nur in noch grösserer Intensität. Es war daher zu vermuthen, dass das alkoholische Extract dieselbe wirksame Substanz, und zwar in etwas grösserer Menge enthielte, wie das wässerige.

Das alkoholische Extract löste sich, mit Ausnahme einer in Aether löslichen, fettartigen Substanz, in Wasser leicht auf und die so gewonnenen

wässerigen Lösungen stimmten in ihrem Verhalten auffallend mit denen der wässerigen Extracte überein, insofern auch sie durch Alkohol im Ueberschuss in dicken, weissen Flocken gefällt wurden und mit Natriumcarbonat einen weniger reichlichen, weissen Niederschlag lieferten.

Die Alkoholfällung, welche die in Alkohol schwerer als in Wasser löslichen Bestandtheile des Extractes enthielt, zeigte bei dem Röhrchenversuch besonders hochgradige Wirkung. Das Extract war zur Entfernung der in Wasser unlöslichen, fettartigen Substanz zuvor mit Aether ausgezogen, hierauf in Wasser gelöst, mit der 15—20fachen Menge absoluten Alkohols niedergeschlagen und damit längere Zeit ausgewaschen worden. Der Röhrchenversuch (1887 Vers. 45) ergab schon am gleichen Tag starke Conjunctivalschwellung, am nächsten Tag eitrige Exsudation in der Umgebung des Röhrchens und eitrige Infiltration am unteren Hornhautrand und in der angrenzenden Zone der Bindehaut, ähnlich, wenn auch weniger intensiv, wie ich es weiter unten von der Wirkung der reinen Substanz schildern werde. Die Controlcultur blieb steril.

Indessen enthielt auch das Filtrat der Alkoholfällung wirksame Substanz, was leider nicht direct mit dem Rückstande desselben festgestellt wurde, sondern nur mit dem Niederschlag, welcher in der wässerigen Lösung dieses Rückstandes durch Soda erhalten wurde und bis zur neutralen Reaction ausgewaschen war. Obwohl die dabei erhaltene Substanz in Wasser fast unlöslich war, kam es doch zur Bildung kleiner Eiterknöpfe an den Enden des Röhrchens und eines umschriebenen Hornhautinfiltrates mit nachfolgender dichter Vascularisation (1887 Vers. 48).

Durch Neutralisation der sauer reagirenden, wässerigen Lösung des alkoholischen Extractes mit Soda wurde ein amorpher gelblicher Niederschlag erhalten, der sich beim Röhrchenversuch ziemlich stark wirksam zeigte. Derselbe schien grösstentheils aus organischer Substanz zu bestehen; mit Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat keine Trübung mit Silberlösung mehr gab, verbrannte er auf Platinblech mit geringem Rückstand; in Salzsäure löste er sich leicht, und beim Verdunsten der Lösung trat Krystallisation auf.

Das Filtrat enthielt aber ebenfalls noch wirksame Substanz, welche sich beim Eindampfen der Flüssigkeit unter gelinder Wärme in Gestalt von irisirenden Häutchen an der Oberfläche ausschied und später zu Boden senkte. Diese Ausscheidung schien aus derselben Substanz zu bestehen, wie der anfängliche Niederschlag; sie sowohl, wie der trockene Rückstand des Filtrates, zeigten sich mehr oder minder stark wirksam. Durch die Sodabehandlung schien also die Substanz in Wasser nicht ganz unlöslich, sondern nur schwer löslich geworden zu sein.

Die angeführten Beobachtungen lassen sich am besten mit der Annahme vereinigen, dass die wirksame Substanz basischer Natur und an und für sich in Wasser und Alkohol sehr schwer löslich, aber in den Kokken und den daraus hergestellten sauren Extracten mit einer Säure zu einem in Wasser leichter löslichen Salz verbunden sei, das durch Zusatz eines Alkali's gefällt werde.

Man könnte weiter aus der Thatsache, dass in den wässerigen Lösungen der Extracte durch Alkohol ein wirksamer Niederschlag entsteht, der auch nach längerem Auswaschen mit Alkohol wirksam bleibt, den Schluss zu ziehen geneigt sein, dass das in Rede stehende Salz der wirksamen Substanz in Alkohol unlöslich oder schwer löslich sei. Dem widerspricht aber der Umstand, dass auch das Filtrat der Alkoholfällung wirksame Substanz enthält und die weitere Erfahrung, dass nach lange fortgesetztem Auswaschen mit Alkohol die wässerige Lösung der Alkoholfällung keinen Niederschlag mit Soda mehr giebt. Das Ausbleiben des Sodaniederschlages kann nach den obigen Voraussetzungen nur so gedeutet werden, dass die durch Alkali fällbare wirksame Substanz in Alkohol löslich ist und durch fortgesetztes Auswaschen soweit entfernt wurde, dass sie das Reagens nicht mehr anzeigte, während die weit empfindlichere physiologische Reaction erhalten blieb. Dass der Alkoholniederschlag die wirksame Substanz trotz ihrer Löslichkeit in Alkohol so fest zurückhält, erinnert an das analoge Verhalten bei der Extraction der Kokken; dasselbe muss wohl auf eigenthümliche Adhäsionsverhältnisse der porösen Substanzen zurückgeführt werden. Es ist auch möglich, dass die wirksame Substanz, wenn durch das Auswaschen die saure Reaction der Flüssigkeit in neutrale übergegangen ist, in eine weniger leicht lösliche Form oder Verbindung übergeht. Ich möchte also annehmen, dass die Alkoholfällungen an sich indifferent sind und ihre Wirksamkeit nur darin festgehaltenen geringen Mengen der in Alkohol löslichen Substanz verdanken.

Von Reactionen, welche mit der schwach sauer reagirenden, wässerigen Lösung der Alkoholfällung angestellt wurden, führe ich an, dass basisches Bleiacetat starken weissen Niederschlag gab, neutrales Bleiacetat Anfangs Trübung, dann Niederschlag, Tannin erst nach einigem Stehen feinflockigen Niederschlag, Sublimat, Platinchlorid, Phosphorwolframsäure, Kaliumkadmiumjodid, Kaliumwismuthjodid keine Trübung, Kaliumquecksilberjodid gelblichen im Ueberschuss löslichen Niederschlag. Die Lasseignesche Probe auf Stickstoffgehalt gab ein ausgesprochenes positives Resultat.

Ich will hier noch anführen, dass weder diese Reactionen, noch die der Alkoholfällung des wässerigen Kokkenextractes mit denen übereinstimmen, welche Brieger[1]) für das von ihm aus Staphylococcusculturen auf Fleisch erhaltene,

1) Weitere Unters. über Ptomaïne. S. 74.

unwirksame Alkaloïd angegeben hat. Doch ist damit das Vorkommen einer gewissen Menge dieses Körpers in meinen Extracten natürlich nicht ausgeschlossen; ich habe darauf, da es sich um eine unwirksame Substanz handelt, nicht weiter geachtet.

Beim Eindampfen der wässerigen Lösungen schied sich mehrfach eine geringe Menge von Substanz aus, oder hinterblieb bei Auflösung der zur Trockne abgedampften Extracte, und wurde auch durch HClzusatz nicht gelöst. Nach fortgesetztem Ausziehen mit verschiedenen Lösungsmitteln hinterliess die betreffende Substanz zuletzt einen bräunlichgrauen Körper, der sich mit Jodjodkalium dunkel färbte und dadurch an die amyloïdähnliche Substanz des wässerigen Extractes erinnerte.

Inzwischen hatte ich auch Versuche mit dem in Wasser unlöslichen, fettigen Bestandtheil des alkoholischen Extractes gemacht, durch deren positives Resultat ich Anfangs sehr überrascht wurde, bis mir der Nachweis gelang, dass die dadurch erzeugte Entzündung auf Beimischung einer gewissen Menge der wirksamen Substanz beruhen musste.

Der fettige Körper löste sich leicht in Aether, etwas schwieriger in Alkohol, doch wie es schien, etwas leichter als die gewöhnlichen Fette. Beim Verdunsten der alkoholischen Lösung schied er sich in undeutlichen Nadeln aus. Er war leichter als Wasser, schmolz bei möglichster Reinheit bei 40° C. und färbte sich mit Osmiumsäure schwarz. Eine aus der Hälfte des alkoholischen Extractes gewonnene kleine Menge dieses Fettes erzeugte, in Röhrchen in die vordere Kammer gebracht, sehr starke Iritis mit reichlicher Eiterbildung, obwohl die Abwesenheit von Mikrobien durch Culturen und mikroskopische Untersuchung des Eiters erwiesen wurde. Hiernach schien es fast, als ob dieses Fett der wirksame Bestandtheil der Kokken sein könnte und ich hielt es für nöthig zu prüfen, ob nicht die früher dargestellten entzündungerregenden Producte kleine Mengen desselben beigemischt enthielten und diesen ihre Wirksamkeit verdankten. Erstere Vermuthung fand sich auch in der That bestätigt. Aus der Alkoholfällung des wässerigen Extractes, die mit Alkohol möglichst rein ausgewaschen war, liessen sich durch Extraction mit Aether kleine Mengen von Substanz ausziehen, deren Fettnatur durch Schmelzbarkeit in der Wärme, Schwimmen des Partikelchens auf Wasser und Schwärzung durch Osmiumsäure sich erweisen liess. Auch die zweite und dritte Extraction mit Aether lieferte noch Spuren davon. Die vor der Extraction mit Wasser stattgehabte Behandlung mit Alkohol und Aether hatte also den Kokken dieses Fett nicht vollständig entzogen; in der anscheinend völlig klaren wässerigen Lösung musste dasselbe bei der starken Verdünnung in feinsten Tröpfchen suspendirt gewesen sein, deren Menge zu gering war, um merkliche Trübung zu bewirken. Auch die aus dem alkoholischen Extracte durch Fällung mit Alkohol oder Soda erhaltenen Producte gaben bei sehr lange fortgesetzter Extraction zuerst mit absolutem Alkohol und dann mit Aether an den letzteren immer noch geringe Mengen der gleichen Fettsubstanz ab.

Indessen zeigte sich, dass diese nicht rein war, da sich aus dem klar geschmolzenen Fett beim Erkalten opakere Partikel ausschieden, die sich auch beim Erwärmen nicht auflösten, obwohl vorher das Ganze in Aether klar gelöst gewesen war. Durch Absetzenlassen in einem engen Röhrchen bei 50—60° C. gelang es, den grössten Theil dieser Beimischungen zu beseitigen. Die Menge genügte gerade zu zwei Röhrchenversuchen, welche

zwar wieder ein positives, aber doch bei weitem schwächeres Resultat lieferten, als die nicht gereinigte Substanz. Auch die Injection einer Emulsion des so gereinigten Fettes in die vordere Kammer wirkte verhältnissmässig schwach, indem nur Hyperämie der Iris und der Ciliarfortsätze, aber keine eitrige, sondern nur geringe fibrinöse Exsudation auftrat.

Diese Erfahrungen machten es schon sehr wahrscheinlich, dass die Fettsubstanz ihre Wirkung nur der Beimengung eines geringen Antheils der wirksamen Substanz verdankte. Zur Prüfung dieser Annahme stand mir noch die aus der zweiten grösseren Portion des alkoholischen Extractes mit Aether ausgezogene Quantität zu Gebote. Dieselbe wurde durch Wasserzusatz in eine Emulsion verwandelt und bei 70° digerirt, um etwaige in Wasser lösliche Bestandtheile aufzunehmen, worauf die an der Oberfläche angesammelten grossen Fetttropfen nach dem Erstarren abgehoben wurden. Kleine, ca. 1 mm grosse Kügelchen aus diesem Fett wurden durch einen kleinen Lanzenschnitt mittelst eines Glasröhrchens, in welchem ein Glasfaden vorzuschieben war, glatt in die vordere Kammer des Kaninchens eingeführt.

Das Resultat war wieder positiv, indem sich das Kügelchen im Verlauf einiger Tage mit einer Hülle von eitrigem Exsudat umgab, wodurch es allmälig zu einem Klumpen von über 4 mm Durchmesser anwuchs; von da an begann aber das Exsudat sich wieder zu vermindern und war nach 20 Tagen völlig resorbirt, sodass das Kügelchen wieder in seiner früheren Grösse zum Vorschein kam; auch ergab die Section, dass das freigewordene Knötchen wesentlich aus der eingeführten Fettsubstanz bestand. So auffallend auch im Anfang das Ergebniss dieses Versuches erschien, so beweist doch sein Ausgang mit grösster Wahrscheinlichkeit, dass die Fettsubstanz nicht die Ursache der Entzündung sein konnte, da diese zurückging, obwohl noch eine grosse Menge der anscheinend unveränderten Substanz im Auge zurückgeblieben war.

Bei weiterer Prüfung zeigte sich nun, dass auch das zu diesem Versuch benutzte Material nicht rein gewesen war, indem wieder in der geschmolzenen Substanz ein Absatz entstand, der in Aether schwer löslich, durch Behandlung mit diesem Lösungsmittel sich grossentheils beseitigen liess. Diese nochmals gereinigte Substanz war nur noch sehr wenig wirksam. Es trat nur im Inneren des Röhrchens und an dessen Mündung eine sehr geringe Menge von eitrigem Exsudat auf, bei sehr leichter Injection, in der Hornhaut auch ein nach dem Ende des Röhrchens hin gerichteter kleiner Gefässbüschel.

Die mit zunehmender Reinheit des Materials stetig abnehmende Wirkung darf wohl als sicherer Beweis betrachtet werden, dass die fettige Substanz das wirksame Princip des Staphylococcus nicht ist.

Es war daher gestattet, wieder zu den oben gemachten Annahmen über die Eigenschaften der wirksamen Substanz zurückzukehren. Dabei deutet der Umstand, dass die unreine Fettsubstanz in Aether klar gelöst gewesen war, darauf hin, dass wohl auch die erstere in Aether löslich sein werde.

Nachdem die vorhergegangenen Arbeiten, wie man sieht, mich trotz vieler Mühe in der Erkenntniss der wirksamen Substanz nur wenig gefördert hatten, trat aus äusseren Gründen eine längere Pause in denselben ein, während deren die schon mehrfach ausgezogenen Kokkenmassen und die noch vorhandenen wässerigen Extracte, nach vorhergegangenem Abdampfen zur Trockne auf dem Wasserbad, wohl verschlossen 8 Monate lang unter Aether stehen

blieben. Bei Wiederaufnahme der Arbeit erhielt ich zu meiner Ueberraschung aus diesem Aetherextract sofort eine krystallisirte organische Substanz mit sehr characteristischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften, deren höchst intensive entzündungerregende Wirkung die aller bisher dargestellten Producte weit übertraf, deren Darstellung mir aber bisher erst in geringer, zur Analyse nicht ausreichender Menge gelungen ist. Da das Verhalten dieser von mir Phlogosin genannten Substanz den Ergebnissen der bisherigen Untersuchungen entspricht und auch geeignet ist, manche scheinbare Widersprüche derselben aufzuklären, so glaube ich dieselbe für den wirksamen Bestandtheil der gekochten Staphylococcusmasse ansprechen zu dürfen.

Die abgehobenen ätherischen Flüssigkeiten wurden verdunstet und der Rückstand wieder in wenig Aether gelöst. Das klare Filtrat hinterliess beim Verdunsten eine lecithinartige Substanz von dem eigenthümlichen, an Honigwachs erinnernden Geruch der alkoholischen Extracte des Staphylococcus. In dieser Substanz schieden sich bis zum folgenden Tage zahlreiche kleine Drusen etwas opaker prismatischer Kryställchen aus, welche sich im Verlauf der nächsten Zeit noch bedeutend vermehrten. Sie liessen sich aus dem Substrat rein herausheben und so die zu einer Reihe von Versuchen und Reactionen genügende Menge sammeln.

Die Krystalle lösten sich in Alkohol und Aether sehr leicht und krystallisirten beim Verdunsten sofort wieder in zierlichen Nadeln aus. In Wasser war ihre Löslichkeit geringer, auch traten beim Verdunsten der wässerigen Lösung nicht sogleich, sondern erst nach einigem Stehen feine Kryställchen auf. Dass es sich nicht um Fettkrystalle handelte, ergab sich schon daraus, dass sie auf einer Platinöse in die Flamme gebracht, sofort spurlos verschwanden und in der Wärme (bis zu 80° C.) nicht schmolzen. In zugeschmolzenem Röhrchen vorsichtig erhitzt, sublimirte die Substanz in den kälteren Theil des Röhrchens und setzte sich als feiner weisser Anflug ab, der mit der Lupe sehr deutlich als aus Rosetten feinster Krystallnadeln gebildet erschien.

Beobachtungen über die entzündungerregende Wirkung des Phlogosins.

Ehe ich in der Mittheilung der sonstigen Eigenschaften des Phlogosins weiter gehe, wird es zweckmässig sein, zunächst die Beobachtungen über seine Wirkung auf den Thierkörper anzuführen, die sowohl an sich, als auch durch die Raschheit ihrer Entwickelung eine äusserst hochgradige ist.

Einem Kaninchen (1887 Versuch 58) wurde ein 6 mm langes Röhrchen, das bis $1^1/_2$ mm von der Oeffnung mit Phlogosin gefüllt und zweimal $^1/_2$ Stunde lang im zugeschmolzenen Rohr im Dampftopf erhitzt worden war, aseptisch in die vordere Kammer gebracht. Schon nach 6 Stunden war die Bindehaut sehr stark geschwollen, secernirte reichlich und zeigte, besonders

in der Nähe der Stelle, wo das Röhrchen sich befand, leichten fibrinösen Belag. Hornhaut getrübt, im unteren Theil der Kammer etwas Blut. In der Oeffnung des Röhrchens und etwa 1 mm weit in das Lumen hinein eitriges Exsudat.

Am folgenden Tag war bei sehr reichlicher Absonderung die Conjunctiva bulbi im ganzen lateralen Umfang der Cornea bis nach der Uebergangsfalte hin und selbst ein Theil der Conjunctiva tarsi dick eitrig infiltrirt und wulstförmig über die Hornhaut hinübergelagert. Die Hornhaut getrübt, matt, unempfindlich, offenbar nekrotisch, nur der obere Rand eitrig infiltrirt. Im unteren Theil der vorderen Kammer blutig gefärbter Inhalt. Das eben noch erkennbare Röhrchen enthält eitrig aussehende Masse, daneben aber nur geringe schmutzig gelbliche Auflagerung auf der Iris. Offenbar ist es in weitem Umkreis um das Röhrchen zur Nekrose gekommen und die reactive Eiterung tritt erst in möglichst weiter Entfernung von demselben, am oberen Hornhautrand und im lateralen Theil der Conjunctiva, auf. Von der Bindehaut ist besonders derjenige Theil geschädigt, der sich wulstartig über die Hornhaut hinübergelegt hatte und dadurch der Wirkung der Substanz von innen her stärker ausgesetzt war.

Am dritten Tage, wo die Absonderung etwas abgenommen hat, zeigt sich noch viel deutlicher das Bild einer, das Röhrchen in weitem Abstand umgebenden, reactiven Eiterung, die aber dem letzteren jetzt etwas näher gerückt ist. Die eitrige Infiltration, die den oberen Hornhautrand einnimmt, zieht sich am lateralen Rande etwas in die Hornhaut hinein, während medial, dem Röhrchen näher, nur der Hornhautrand eine schmale Zone eitriger Infiltration zeigt, und nach unten, wo sich das Röhrchen befindet, die eitrige Entzündung erst in der Conjunctiva unter der Form eines breiten eitrig infiltrirten Streifens auftritt. Nach oben hat sich in der Conjunctiva die Infiltration begrenzt; an der Conjunctiva bulbi finden sich noch einige eitrig infiltrirte Stellen.

Nach vier Tagen war der eitrige Process, besonders von oben her, noch weiter in die Hornhaut vorgerückt, so dass der obere Theil des Infiltrationsringes ungefähr quer durch die Hornhautmitte zog; am unteren Hornhautrand bildete die eitrig infiltrirte Bindehaut einen breiten, buckelförmig vorgetriebenen Streifen; an der Hinterfläche der Hornhaut, im Bereich des Infiltrationsringes war jetzt eitriges Exsudat angelagert, aber in der näheren Umgebung des Röhrchens noch immer kein Eiter, sondern nur eine schmutzig grauröthliche, hämorrhagische Auflagerung. Die eitrig infiltrirten Stellen der Conjunctiva nach oben hatten sich noch mehr verkleinert.

Ueber den weiteren Verlauf kann ich kürzer berichten. Unter Abnahme der Entzündungserscheinungen nahm die eitrige Infiltration der Cornea noch zu, es kam aber zunächst nicht zur spontanen Perforation der Conjunctiva am untern Hornhautrande; dieselbe erfolgte erst nach 19 Tagen, nachdem sich vorher bereits am lateralen Theil des Infiltrationsringes ein kleines Geschwür gebildet hatte. Aus der Perforationsstelle liess sich ein grosser, offenbar nekrotisch gewordener und abgestossener Sector der Iris mit der Pincette ganz leicht herausziehen. Von einem Culturversuch musste hier bei so weit gediehenem Process Abstand genommen werden.

In einem zweiten Versuch (1887 Versuch 59), wo nur sehr wenig Substanz (ca. $1^1/_2$ mm der Röhrchenlänge einnehmend) eingeführt wurde und das Röhrchen, die Oeffnung nach unten, auf dem lateralen unteren Theil der Iris lag, fand sich schon 4 Stunden nach der Einführung sehr starke Chemosis des unteren Theiles der Conjunctiva bulbi et tarsi und eitriges Exsudat an der Mündung und im Lumen des Röhrchens. Der Process entwickelte sich hier in ganz derselben Weise,

wie bei dem ersten Versuch, nur entsprechend der geringen Menge der wirksamen Substanz weniger hochgradig, dafür aber fast noch characteristischer. Auch hier traten die ringförmige Eiterinfiltration der Hornhaut, die am unteren Rande durch eitrige Infiltration und Nekrose der Conjunctiva ersetzt wurde, sowie eine dahinter liegende eitrige Exsudation in der vorderen Kammer in ganz genau gleichem Abstand in der Umgebung des Röhrchens auf, ausserdem am Boden der vorderen Kammer ein ziemlich grosses Hypopyon. Die eitrige Exsudation nahm allmälig zu und rückte dem Röhrchen näher, das dann nicht mehr zu erkennen war. Auch hier kam es zur Vortreibung des nekrotischen unteren Scleralrandes und, trotzdem die Entzündung langsam zurückging, zur Entstehung eines Randgeschwüres der Hornhaut, das nach 18 Tagen zur Perforation führte.

Da es mir zunächst darauf ankam, den Verlauf des Processes zu beobachten, musste ich bei den vorstehend beschriebenen Versuchen auf eine Cultur mit dem der vorderen Kammer entnommenen Exsudat verzichten, weil bei so weit gediehenem Process schon eine secundäre Infection mitgespielt haben konnte. Um aber jeden möglichen Einwand auszuschliessen, habe ich auch den Culturversuch noch nachgeholt, und zwar, wie nicht anders zu erwarten, wiederum mit negativem Resultat. Derselbe wurde mit einer später, auf anderem Wege, aus demselben Extract gewonnenen Portion der wirksamen Substanz angestellt, die aus klarer alkoholischer Lösung in zierlichen farblosen Krystallen ausgeschieden war und die characteristischen Reactionen gab, aber noch mit einer anderen krystallisirten Substanz verunreinigt war. Trotzdem war die Wirkung der in oben beschriebener Weise im Röhrchen aseptisch in die vordere Kammer eingeführten Krystalle kaum weniger stark, als in den Versuchen mit der völlig reinen Substanz.

Das Thier (1887 Versuch 68) blieb nach der Einführung des Röhrchens in fortdauernder Beobachtung. Schon nach einer Stunde war das Auge stark geröthet und zeigte beginnende Chemosis. Nach zwei Stunden war die Chemosis schon sehr stark und bildete grosse Wülste, zumal am unteren Rande, die sich über die Cornea hinüber legten. Der Inhalt des Röhrchens, das senkrecht vor der Pupille lag, sah schon eitrig aus; in der Umgebung fibrinöse Exsudation; der untere Theil der Iris leicht hämorrhagisch verfärbt. Nach 6 Stunden weitere Zunahme der Erscheinungen, auch schon flockige, eitrig-fibrinöse Absonderung.

Am nächsten Tag eitrige Infiltration der Hornhaut nach oben, in Form eines bogigen Streifens, und des geschwollenen Bindehautwulstes am unteren Rande; am dritten Tag ist das Röhrchen durch die Eiterung schon fast verdeckt.

Thier getödtet und mit allen Vorsichtsmassregeln von dem eitrig-fibrinösen Exsudat der vorderen Kammer auf zwei Gelatineröhrchen geimpft. Alle Instrumente nach Desinfection in 5 % Carbolsäure in absoluten Alkohol gelegt und vor dem Gebrauch durch die Flamme gezogen; das enucleirte Auge nur mit gekochtem destillirten Wasser abgespült, so dass keine Spur eines Desinfectionsmittels mit der zu prüfenden Substanz in Berührung kam. Die beiden Gelatineröhrchen, bei 25° C. gehalten, blieben rein, die Beobachtung wurde einen Monat lang fortgesetzt.

Nach diesem Resultat, das so völlig mit den zahlreichen früheren, die mit gereinigten Extracten erhalten wurden, übereinstimmt, war ich berechtigt, von weiteren Versuchen an der vorderen Kammer Abstand zu nehmen, da ich Ursache hatte, mit dem Material sparsam umzugehen, um dasselbe noch zu einer Reihe von chemischen Reactionen zu verwenden.

Bei obigen Versuchen deutete schon die ungemein rasche Entstehung der Entzündung auf eine fertig gebildete chemische Substanz als Ursache hin. Dasselbe zeigte sich noch auffallender an der Conjunctiva, auf deren unversehrter Oberfläche das Phlogosin fast momentan locale Nekrose und Entzündung hervorrief.

Es wird einem Kaninchen (1887 Versuch 64) ein kleines Kryställchen Phlogosin auf die Innenfläche des abgezogenen unteren Lides gebracht und das Lid $^1/_2$ Minute in dieser Stellung erhalten. Nach 1 Minute fängt das Auge an zu thränen und wird geschlossen gehalten. Nach $^1/_2$ Stunde ist die Bindehaut, besonders unten, injicirt und sehr stark geschwollen; Thränen und Lidkrampf dauern fort. Nach 2 Stunden Injection stärker, aber das Oedem eher geringer. Am folgenden Tage starke Entzündung; an der Bindehaut des unteren Lides eine bläulich rothe, flach ulcerirte Stelle, wo das Phlogosin gewirkt hatte; die Nickhaut von zartem fibrinösen Belag bedeckt. Am unteren Hornhautrand drei kleine rundliche Infiltrate. Am dritten Tag beginnt die Rückbildung: Schwellung der Conjunctiva verschwunden, Injection und Absonderung gering, die Nickhaut frei von Belag, die ulceröse Stelle mehr geröthet. Von nun an verkleinerte sich der Substanzverlust rasch und stellte nach 7 Tagen nur ein stecknadelknopfgrosses, durch feinste Hämorrhagien lebhaft roth gefärbtes Fleckchen dar; die Randinfiltrate der Hornhaut, nach vorhergegangener geringer Vascularisation, in der Rückbildung, die Injection schon ziemlich verschwunden. Doch dauerte es 17 Tage, bis die Bindehaut an der Aetzstelle völlig zur Norm zurückgekehrt war.

In einem anderen Versuch, (1887 Versuch 66), mit Material, welches zu dem zuletzt beschriebenen Versuch an der vorderen Kammer gedient hatte, wo ich durch Abziehen des Lides das kleine Partikelchen eine Minute lang auf derselben Stelle der unteren Uebergangsfalte erhielt, war am folgenden Tag das ganze Epithel der Uebergangsfalte als schleimige Membran abgestossen. Die Epithelzellen waren ganz aus einander gefallen, gerundet, offenbar nekrotisch; erst nach Zusatz von $^3/_4$% Kochsalzlösung traten die grossen, stark gequollenen, blasigen Kerne deutlich hervor. Die Membran enthielt ausserdem dicht gedrängte, zum Theil mit Fettkörnchen versehene Eiterzellen, die in eine homogene, leicht streifige Substanz eingebettet waren, welche nicht die Structur des Fibrins zeigte, vielmehr nekrotisches Gewebe der Conjunctiva zu sein schien. Nach völliger Abstossung der nekrotischen Substanz hinterblieb ein 4—5 mm grosser, am Rande flacher, in der Mitte ziemlich tiefer Substanzverlust, mit hämorrhagisch gefärbtem Rande, der nach etwa 10 Tagen verheilt war.

Bei der Leichtigkeit, mit welcher sich die Probe an der Bindehaut anstellen lässt, habe ich mich derselben von da an öfter bedient, um die Wirksamkeit aus den Kokken dargestellter Producte zu prüfen. Ich habe dabei gefunden, dass auch der in Alkohol schwer lösliche Theil des alkoholischen Extractes (die Alkoholfällung der wässerigen Lösung desselben) eine ähnliche, jedoch weit geringere Wirkung auf die Conjunctiva ausübt; es kam an der Stelle zur Entstehung

eines eitrig-fibrinösen Belages, der sich nicht abwischen liess und erst nach vier Tagen ziemlich verschwunden war.

Sehr bemerkenswerth waren auch die Folgen der subcutanen Application der krystallisirten Substanz. Ich wählte zu diesen Versuchen, der leichteren Desinfection der Oberfläche wegen, die Ohrmuschel des Kaninchens.

Es sollte hier (1887 Versuch 61) eine möglichst geringe, abgewogene Menge der reinen Substanz, in absolutem Alkohol gelöst, unter die rasirte und gut desinficirte Haut an der Innenfläche der Ohrmuschel injicirt werden. Von der Flüssigkeit ging aber durch einen Zufall bei der Injection etwa die Hälfte verloren, so dass höchstens $^1/_3$ Milligramm der wirksamen Substanz unter die Haut gelangte. Am gleichen Tag schien die Wirkung Null. Am folgenden Tag schimmerte aber der Stichcanal mit gelblicher Farbe hindurch und war von einem fast markstückgrossen, leicht geschwollenen, hyperämischen Hof umgeben. Ohne dass Abscessbildung auftrat, vertrocknete die Injectionsstelle sehr bald und es kam zu einer fast bohnengrossen Hautnekrose, die sich nach 3 Wochen trocken ablöste, wobei der hyperämische Hof sich allmälig verkleinerte und zuletzt verlor. Nach 6 Wochen fand sich eine derbe Narbe von 7 mm Länge und 3 mm Breite, in deren Umgebung die zum Zweck der Desinfection rasirten Haare noch sehr wenig gewachsen waren. Die Narbe, welche dauernd kahl blieb, zog sich weiterhin noch fester zusammen; in ihrer nächsten Umgebung trat eine schmale Zone mit stärkerem Haarwuchs auf, während im übrigen Bereich der rasirten Stelle auch nach 5 Monaten die Haare sich noch wenig gewachsen zeigten.

Noch auffallender trat die stark nekrotisirende Wirkung in zwei Versuchen auf, in denen kleine, mit Phlogosinkrystallen gefüllte Röhrchen in eine mit dem Linearmesser an der Aussenfläche der Ohrmuschel gemachte Taschenwunde aseptisch eingeführt und möglichst weit vorgeschoben wurden.

Die vorher rasirte und in üblicher Weise desinficirte Hautstelle wurde (1887 Versuch 62) nach Einführung des Röhrchens, mit einem in 1 p. m. Sublimatlösung getauchten Klebpflaster verschlossen. Am nächsten Tag fand sich an der Impfstelle ein 2 cm langer, 5—8 mm breiter gelber Fleck mit intensiv gelbem Rande und hyperämischem Hof, und an dessen oberem Ende die Einstichsstelle. An der Innenfläche bemerkt man gegenüber dem breiteren unteren Theil des Fleckes, dem Sitz des Röhrchens entsprechend, ein linsengrosses Eiterbläschen, ein gleiches von Stecknadelknopfgrösse gegenüber der Einstichsstelle. Ein kleiner Einstich an der äusseren Fläche lässt nur einen Tropfen klares Serum austreten. An den folgenden Tagen vertrocknet die Mitte des Fleckes, zuerst an der äusseren, dann auch an der inneren Fläche, so dass das Röhrchen durch die hornartig durchscheinende Stelle im durchfallenden Licht deutlich zu erkennen ist, während der Randtheil sich stärker verdickt und der hyperämische Hof vergrössert. Nach 10 Tagen fängt der Schorf an sich abzustossen, fast ohne Eiterung; nach 17 Tagen zeigt das Ohr da, wo das Röhrchen gesessen hatte, ein kleines Loch, während die Oberfläche des Substanzverlustes schon ziemlich überhäutet ist. In der Umgebung der haarlosen Narbe findet sich ein 2—5 mm breiter Saum schon wieder gewachsener schwarzer Haare, während die übrige rasirt gewesene Stelle noch kahl ist. Weiterhin zog sich die Narbe noch mehr zusammen, und der Haarkranz setzte sein

Wachsthum fort, während noch 5 Monate später die Haare in der Umgebung nicht merklich wieder gewachsen waren.

Der zweite Versuch (1887 Vers. 63) stimmte mit dem ersten in allen Stücken genau überein.

Die Versuche beweisen für die Subcutis die intensiv nekrotisirende Wirkung des Phlogosins, zeigen aber zugleich, dass diese an der geprüften Stelle so gut wie ohne makroskopische Eiterbildung auftrat. Kaum dass bei der Lösung des Schorfes sich ein kleines Tröpfchen Eiter hervordrücken liess, der zudem bei Agarcultur sich nicht frei von weissem Staphylococcus zeigte. Dies ist erklärlich, da vom zweiten Tage an auf die antiseptische Bedeckung der Hautstelle verzichtet wurde. Jedenfalls war in der Umgebung der nekrotischen Stelle der Process der Hauptsache nach auf dem Stadium der eitrigen Infiltration stehen geblieben. Dies erklärt sich wohl durch den Umstand, dass die Lösung und Weiterverbreitung des Phlogosins in die Umgebung durch die straffe Anheftung der Haut an den Ohrknorpel und den geringen Blutgehalt der Theile schon Anfangs sehr erschwert war, so dass es an der Applicationsstelle rasch zur Nekrose kam, und dass darauf durch die Vertrocknung die Weiterverbreitung des Giftes noch mehr verhindert wurde. Es konnte hierdurch in die Umgebung keine zur Erzeugung von eitriger Entzündung ausreichende Menge der wirksamen Substanz gelangen, und die Wirkung beschränkte sich hier auf Hyperämie und entzündliche Infiltration.

Die Beförderung des Haarwuchses in der Umgebung der nekrotischen Stelle ist wohl als Folge der anhaltenden Hyperämie dieser Zone zu betrachten, somit als indirecte Wirkung der entzündungerregenden Substanz. Dass in der weiteren Umgebung kein merklicher Nachwuchs der rasirten Haare stattfand, entspricht dem normalen Verhalten. Nach 5 Monaten fand ich rasirte Stellen der Aussenfläche der Ohrmuschel des Kaninchens noch scheinbar haarlos und nur bei genauer Betrachtung mit einem zarten Flaum feiner kurzer Härchen bedeckt.

Im Vergleich mit den Versuchen an der vorderen Kammer gaben die an der Ohrmuschel den anschaulichen Beweis, wie sehr die Wirkung einer entzündungerregenden Substanz von den anatomischen Eigenthümlichkeiten der betreffenden Stelle abhängt.

Chemische Eigenschaften des Phlogosins.

Da die Menge der Substanz, wie gesagt, zu einer Analyse lange nicht ausreichte, musste ich mich damit begnügen, ihre Eigenschaften durch qualitative Reactionen kennen zu lernen. Um Material zu sparen, wurde womöglich die Reaction nur mit einem Körnchen der Substanz in der Delle eines Objectträgers oder in einem Miniatur-Reagensröhrchen angestellt und zwar, wenn das Reagens

sich gegen Alkohol neutral verhielt, der leichteren Löslichkeit der Substanz wegen meist in alkoholischer Lösung. Zur grösseren Sicherheit wurden alle positiven und wichtigeren Reactionen mindestens zweimal angestellt.

In Bezug auf die Löslichkeit ist noch anzuführen, dass das Phlogosin in Chloroform unlöslich oder mindestens schwer löslich ist, und in Bezug auf das specifische Gewicht, dass es in Chloroform, (dessen spec. Gew. = 1,48), untersinkt.

Kalilauge giebt einen gelben amorphen Niederschlag, der sich beim Auswaschen mit Wasser bis zu neutraler Reaction nicht merklich löst, in Aether nur spurenweise, etwas mehr in Alkohol löslich ist. Bei Zusatz von HCl löst sich der Kali-Niederschlag sofort und beim Verdunsten treten zierliche Büschel langer, feiner Krystallnadeln hervor, die in Wasser wie in Alkohol leicht löslich sind (während die ursprüngliche Substanz sich in Wasser schwerer löst). Der Kali-Niederschlag ist auch leicht löslich in Essigsäure. Die nach HCl-Zusatz auftretende Krystallisation ist etwas von der der ursprünglichen Substanz verschieden. Ammoniak erzeugt, wie Kali, in der wässerigen Lösung einen gelblichen Niederschlag, der nur mikroskopisch feinkörniger aussieht.

Schwefelsäure scheint die Lösung in Wasser nicht so sehr wie Salzsäure zu befördern; die Krystallisation beim Verdunsten hat ein etwas verschiedenes Aussehen.

Rauchende Salpetersäure bräunt die Substanz und verwandelt sie in amorphe Partikel, die bei Behandlung mit Aether nicht krystallisiren.

Ferner geben Platinchlorid, Goldchlorid, Palladiumchlorid, Sublimat, neutrales Bleiacetat, Tannin, Pikrinsäure, Jodjodkaliumlösung, Phosphormolybdänsäure und Phosphorwolframsäure weder Niederschlag noch Trübung; Eisenchlorid desgleichen und auch keine rothe Färbung. Die Probe mit Platinchlorid war in alkoholischer, wie wässeriger Lösung, auch mit Zusatz von etwas HCl und nach längerem Stehen negativ.

Silbernitrat bewirkt einen starken weissen Niederschlag, der sich in Ammoniak leicht löst und nach einiger Zeit am Lichte schwärzt. Salpetersäure schien denselben bei einer zuerst angestellten Probe theilweise zu lösen. Bei mehrfacher Wiederholung der Reaction schien es mir aber, als ob der Niederschlag sich nur etwas mehr zusammenzog; also jedenfalls Chlorgehalt.

Bleiessig erzeugt weissen, nicht sehr reichlichen Niederschlag, der sich beim Erwärmen nicht schwärzt. Jodquecksilberkalium giebt gelbrothen Niederschlag. Kaliumkadmiumjodid gelben, Kaliumwismuthjodid gelbbraunen Niederschlag, alle drei löslich im Ueberschuss.

Ferridcyankalium mit Eisenchlorid giebt sehr intensive Blaufärbung, während dieselben Reagentien für sich allein nur eine schwache bläuliche Färbung entstehen lassen.

Fehling'sche Lösung bewirkt in der Kälte Ausscheidung rothbrauner Flöckchen, wobei sich die Flüssigkeit theilweise entfärbt. Beim Stehen bis zum nächsten Tage scheidet sich schwarzes Kupferoxyd aus und ist die Flüssigkeit wieder stärker bläulich gefärbt.

Chromsaures Kalium mit conc. Schwefelsäure giebt keine auffallende Farbenreaction.

Nitroprussidnatrium giebt ohne Alkali keinen Niederschlag, mit verdünntem Kali nur die gelbe Färbung, welche auch sonst entsteht.

Die Untersuchung auf Stickstoffgehalt mit der Lasseigne'schen Methode ergab, mehrfach angestellt, ein negatives Resultat.[1]) Beim Erhitzen sublimirte ein kleiner Theil der Substanz in den kalten Theil des Röhrchens, die Hauptmenge schwärzte sich und verbrannte unter Hinterlassung von Kohle.

Es war mir aufgefallen, dass die mit der Substanz in Berührung gekommenen Messer sich braun färbten. Dies führte mich zu der Beobachtung, dass auch verschiedene andere Metalle, u. A. Silber, mit einer Lösung der Substanz befeuchtet, sich bräunen. Ein Körnchen Phlogosin auf einer Platte von chemisch reinem Silber mit einem Tropfen Alkohol gelöst, erzeugt einen intensiv braunen Fleck. Von demselben lässt sich mit Alkohol der Rest der Substanz abspülen, ohne dass der Fleck irgendwie sich verändert; beim Verdunsten traten aber keine Krystalle mehr auf, sondern nur amorphe Körnchen. Salpetersäure liess den Fleck nicht verschwinden, obgleich das Metall sich schon zu lösen begann. Dagegen vergeht die braune Färbung beim Erhitzen in der Flamme, jedoch erst nach einiger Zeit. Ausser mit Eisen und Silber wurde die Reaction noch mit vielen anderen Metallen geprüft.

Von diesen nahm Platin keine Färbung an, auf Gold war der bräunliche Fleck sehr schwach, auf Quecksilber und Zinn desgleichen; sehr ausgesprochen dagegen bei Silber, Blei (deutlich irisirend), Kupfer, Nickel (bei beiden ins Bläuliche spielend), Zink, Cadmium (intensiv schwarzbraun), Eisen, selbst bei Magnesium.

Aus dieser Zusammenstellung ergiebt sich schon, dass der braune Fleck nicht durch Bildung von Schwefelmetall bedingt sein kann, woran zuerst gedacht wurde, da bei Zink, Kadmium und Magnesium kein brauner Fleck entstehen könnte. Ein zur Prüfung jener Vermuthung angestellter Versuch, bei welchem etwas Phlogosinlösung mit schwefelfreiem Eisenpulver vermischt stehen gelassen und dann mit reiner Salzsäure behandelt wurde, hatte hiernach begreiflicher Weise keine Spur von Schwefelwasserstoff nachweisen lassen.

---

1) Dies wurde auch von Herrn Prof. Tollens, der auf meine Bitte die Reaction zu wiederholen die Güte hatte, bestätigt. Auch sonst bin ich demselben für vielfachen freundlichen Rath und gütige Unterstützung bei der Untersuchung der Eigenschaften der von mir dargestellten Substanz zum besten Danke verpflichtet.

Indessen fand Professor Tollens bei Prüfung verschiedener schwefelhaltiger Körper, dass das amylxanthogensaure Kalium auf Silber und Zink eine ähnliche, wenn auch viel schwächere Färbung erzeugt, wie das Phlogosin, so dass also die fragliche Reaction doch vielleicht in anderer Weise durch Schwefelgehalt der Verbindung hervorgerufen sein konnte. Es wurde daher die Substanz so genau als es bei der geringen, noch zu Gebote stehenden Menge anging, wiederholt auf Schwefelgehalt untersucht und, nach einigen nicht ganz gelungenen Proben, durch Verbrennung mit Salpeter eine ganz zweifellose, wenn auch schwache Schwefelreaction erhalten.

Glühen mit chemisch reinem Natriumhydroxyd und Verbrennen mit Natrium im Röhrchen hatte in dem Rückstand weder mit Bleiacetat noch mit Nitroprussidnatrium Schwefelalkali mit Sicherheit erkennen lassen. Dagegen trat, nach Verbrennung mit Kaliumnitrat und Natriumcarbonat, in der Lösung mit Chlorbaryum eine Trübung auf, welche sich nach einiger Zeit zu feinen Flöckchen zusammenzog und absetzte, während die Gegenprobe mit den Reagentien allein völlig negativ ausfiel. In Anbetracht der geringen Menge Substanz war die Reaction vollkommen beweisend. Selbstverständlich war zuvor ermittelt, dass das unzersetzte Phlogosin mit Chlorbaryum keine Trübung gab. (Hiernach ist die, auf früher angestellten und unentschieden gebliebenen Proben beruhende Angabe in meiner vorläufigen Mittheilung zu ergänzen.)

Dagegen konnte an einer anderen mit Salpeter geglühten Probe kein Phosphorgehalt durch molybdänsaures Ammoniak nachgewiesen werden. Es ist daher zu vermuthen, dass die Spuren von Phosphor, welche Herr Professor Brieger an einem leider sehr kleinen Rest der Substanz, den ich ihm übergab, und den er zu untersuchen die Güte hatte, nachwies, auf einer geringen Beimengung von Lecithin beruhten. Es werden daher diese Proben noch mit grösseren Mengen der reinen Substanz zu wiederholen sein.

In Bezug auf die Entstehung der braunen Färbung auf Metallen habe ich später noch gefunden, dass ein auf das Metall gelegtes Partikelchen Phlogosin, noch ehe es durch einen darauf gebrachten Tropfen Alkohol ganz gelöst war, selbst braun gefärbt wurde, worauf erst einige Augenblicke später die umgebende Metallfläche durch die entstandene Lösung sich bräunte; am deutlichsten war dies auf Magnesiumblech. Es machte mir den Eindruck, als ob die krystallisirte Substanz durch die Wirkung des Metalls in einen amorphen, braun gefärbten Körper überginge.

Die Sublimirbarkeit der Substanz wurde zu mehrfach wiederholten Malen bestätigt. Bei vorsichtigem Erhitzen über der Flamme verschwand sie ohne Rückstand, und liess sich von einem Theil des Röhrchens zum anderen weiter treiben. Nur bei zu starkem Erhitzen zeigte sich etwas Verkohlung.

Die sublimirten Kryställchen unterschieden sich aber durch ihre weit geringere Löslichkeit; absoluter Alkohol löste sie kaum merklich, erst auf Zusatz von etwas HCl trat Lösung ein, bei deren Verdunsten wieder zierliche

prismatische Kryställchen auftraten. Die braune Färbung auf Silber- oder Zinkblech trat daran in gleicher Weise, nur entsprechend der geringeren Löslichkeit, schwächer und langsamer ein. Die sublimirte Substanz erwies sich auch, bei Prüfung an der Conjunctiva, als in ihren physiologischen Wirkungen ganz übereinstimmend, was ich hervorhebe, weil sie so in denkbar grösster Reinheit zu Gebote stand.

Später fand ich noch, dass das Phlogosin schon bei gewöhnlicher Temperatur sich verflüchtigt und bei Aufbewahrung in verschlossenem Glasrohr sich auch wieder als Anflug absetzt. Eine zur mikroskopischen Demonstration bestimmte kleine Krystallisation auf einer Glasplatte, die ich mit einem Uhrglas unter Wachsverschluss bedeckt hatte, war nach einigen Monaten spurlos verflüchtigt; an der Wand des Röhrchens, in welchem ein kleiner Vorrath der trockenen Substanz aufbewahrt wurde, entstand mit der Zeit ein zarter Anflug aus feinsten, langen Krystallnadeln, die nur auf die angegebene Art entstanden sein konnten.

Ich will nicht unterlassen zu bemerken, dass ich einige Male, wo etwas von der Substanz verdampft wurde, einen rasch vorübergehenden Anfall von Herzklopfen mit Uebelkeit und Salivation hatte, der vermuthlich durch Einathmung der Dämpfe entstand.

Theils um mehr Material zu erhalten, theils um zu prüfen, ob die Wirksamkeit der früher erhaltenen Producte auf einem Gehalt an Phlogosin beruhte, wurden nun die Reste der letzteren durch Ausziehen mit Aether auf einen Gehalt an dieser Substanz geprüft, und zwar wo ausreichende Mengen vorhanden waren, durchweg mit positivem Resultat.

Aus den trocknen Kokkenmassen und den letzten wässerigen Extracten, welche die Hauptmenge des Phlogosins geliefert hatten, liessen sich durch Aether nur noch geringe Mengen der Substanz ausziehen.

Dagegen wurde aus dem Rest des zu den früheren Versuchen benutzten alkoholischen Extractes, und zwar aus der gelblichen amorphen Substanz, welche durch Fällung mit Soda daraus erhalten war, krystallisirtes Phlogosin in für ein paar Versuche ausreichender Menge dargestellt, wobei sich zeigte, dass die Sodafällung noch eine andere, stickstoffhaltige, krystallisirbare Substanz enthielt.

Die mit Wasser mehrfach ausgezogene und mit Aether erschöpfte Substanz wurde nach Zusatz von wenigen Tropfen HCl durch wässerigen Alkohol ziemlich vollständig in Lösung gebracht. Das klare Filtrat hinterliess einen geringen Rückstand, der zierliche, in Büschel geordnete, nadelförmige Krystalle enthielt, die in Alkohol und Aether leicht löslich waren.

Die Krystalle erwiesen sich stark entzündungerregend, kaum weniger als das zuerst gewonnene Phlogosin, sowohl in der vorderen Kammer, als auf der

unversehrten Bindehaut. Das oben mitgetheilte Experiment mit Controle durch Culturversuch (1887 Vers. 68) ist mit diesem Material angestellt. Die Wirkung einer möglichst gleich grossen Menge derselben, zuvor durch Soda gefällten Substanz erwies sich nicht nur als weit schwächer, sondern die Entwickelung des Processes war auch auffallend verzögert.

Es wurde zum Vergleich ein Röhrchen mit möglichst genau derselben Menge der Krystalle benutzt (2 mm hoch im Lumen), nachdem in dasselbe zuvor ein Tröpfchen Sodalösung eingebracht war. (1887 Versuch 69.) Es entstand dabei ein voluminöser, gelblicher Niederschlag, der gegen früher die 6fache Länge im Röhrchen einnahm. Beide Röhrchen waren vor dem Versuch in zugeschmolzenem, innen etwas feuchtem Rohr 40 Minuten lang im Dampftopf sterilisirt worden. Der Unterschied gegenüber der Wirkung der nicht mit Soda behandelten Substanz war sehr auffallend. Am nächsten Tag fand sich geringe Injection der Bindehaut, unten etwas Schwellung und leichte weissliche Trübung derselben neben dem Hornhautrand; an der Oeffnung des Röhrchens ein Fibringerinnsel. Am dritten Tag vor dem Ende des Röhrchens ein kleines tiefes Hornhautinfiltrat, aber erst nach 5 Tagen an dem Ende selbst ein Eiterknöpfchen, das weiterhin allmälig einen Durchmesser von 3 mm erreicht, während sich inzwischen das Hornhautinfiltrat, unter zarter Gefässentwickelung vom Rande her, verkleinert hat. Der am freien Ende gelegene Röhrcheninhalt unterscheidet sich später von der eingeführten Substanz durch seine Farbe und sieht mehr eitrig aus. Die Injection ist nach 3—4 Wochen ziemlich zurückgegangen, das eitrige Exsudat bleibt aber zurück und gelangt durch Verschiebung des Röhrchens in das Pupillargebiet. An der Stelle des Hornhautinfiltrates entsteht eine dichte Trübung. Nach 5 Monaten fand sich bei anatomischer Untersuchung die Mündung des Röhrchens von rahmigem Eiter umgeben, der sich von da aus in die Pupille und in die hintere Kammer erstreckte und sammt dem Röhrchen durch eine zarte Membran abgekapselt war. Das Röhrchen von der Oeffnung an, eine kleine Strecke weit, mit dickem Eiter gefüllt. Mikroskopisch, gut erhaltene, feinkörnige Eiterkörperchen, die durch Essigsäure multiple Kerne hervortreten lassen. Der grösste Theil des Lumens ist von weicher, graugelblicher, amorpher Masse eingenommen, die sich nach HCl-Zusatz in Alkohol grösstentheils löst und hierdurch, wie durch die Bräunung von Silber, als die noch fast ganz ungelöst gebliebene Füllungsmasse des Röhrchens zu erkennen giebt.

Die krystallisirte Substanz war noch mit einer stickstoffhaltigen verunreinigt, von der sie sich durch Behandlung mit Aether grösstentheils trennen liess.

Ungereinigt gab sie den gelblichen Niederschlag mit Alkalien, die Bräunung auf Metallen, sowie den gelben Niederschlag mit Jodquecksilberkalium, der aber, zum Unterschied von Phlogosin, im Ueberschuss nicht oder nur theilweise löslich war. Die Lasseigne'sche Methode gab sehr ausgesprochene Stickstoffreaction. Bei dem Versuch, die Substanz zu sublimiren, bräunt sich dieselbe, es treten an der Wand feinste Tröpfchen und nur Andeutungen sublimirter Kryställchen auf. Dagegen war beim Erhitzen mit Na ein leichter Anflug der Röhrchenwand entstanden, der in HCl gelöst, auf Objectträger bei mikroskopischer Untersuchung wieder die bekannte feine Krystallisation lieferte.

Hiernach musste die krystallisirte Substanz ausser Phlogosin noch einen anderen, stickstoffhaltigen Körper enthalten. In der That zeigte das Mikroskop zwischen den nadelförmigen Kryställchen des salzsauren Phlogosins noch knollige, krystallinische Ausscheidungen und

braune, amorphe Substanz. Durch Behandlung mit Aether wurde das Phlogosin gelöst und durch Umkrystallisiren aus Alkohol eine kleine Menge einer zierlichen Krystallisation erhalten, die gerade zu einer Stickstoffprüfung ausreichte.

Letztere gab nur ein schwaches positives Resultat, sehr viel schwächer als die Reaction der nicht gereinigten Substanz. Die letztere verhielt sich auch beim Erhitzen mit Na anders, sie brauste mehr auf und hinterliess weniger Kohle als die gereinigte Substanz, die in ihrem Verhalten mit dem Phlogosin übereinstimmte. Die Prüfung auf Schwefel der mit Na verbrannten gereinigten Substanz mit Bleiacetat oder Nitroprussidnatrium war auch hier zweifelhaft oder negativ. Es darf wohl angenommen werden, dass die schwache Stickstoffreaction des gereinigten Productes von geringen Beimengungen der stickstofthaltigen Substanz bedingt war und dass somit die Sodafällung des alkoholischen Extractes in der That einem Phlogosingehalte ihre Wirkung verdankte.

Eine geringe Menge Phlogosin wurde auch aus dem zuvor mit Aether ausgezogenen Theil des alkoholischen Extractes erhalten und zwar aus dem in Wasser ungelöst gebliebenen Rückstande desselben. Derselbe wurde mit salzsäurehaltigem Alkohol ausgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Aether ausgeschüttelt. Nach Verdunsten des Aethers schieden sich nach einiger Zeit feine nadelförmige Kryställchen aus, mit den characteristischen Reactionen und starker Wirkung auf die Conjunctiva. Das alkoholische Extract musste somit das Phlogosin auch in einer in den verschiedenen Lösungsmitteln schwer löslichen Form enthalten haben.

Letztere Beobachtung erklärt wohl auch die mit der leichten Löslichkeit des Phlogosins in Alkohol anscheinend ganz unvereinbare starke Wirkung der Alkoholfällungen, welche mit den wässerigen Lösungen des wässerigen sowohl als des alkoholischen Extractes erhalten wurden. Möglicher Weise war die Reaction der Lösung von Einfluss, indem das in alkalischen Flüssigkeiten so gut wie unlösliche Phlogosin vielleicht schon bei neutraler Reaction zum Theil in einer schwerer löslichen Form oder Verbindung auftrat.

Auch die Wirksamkeit der unreinen Fettsubstanz findet so ihre Erklärung. Der in Aether schwer lösliche Absatz, welcher, wie oben erwähnt, sich in einer klar geschmolzenen Portion dieses Fettes im Röhrchen ausgeschieden hatte, wurde durch salzsäurehaltigen Alkohol gelöst und gab dann wieder die bekannten in Aether löslichen Kryställchen des salzsauren Phlogosins mit der characteristischen Reaction auf Silberblech.

In den Rückständen zweier anderer, früher zur Krystallisation hingestellter Lösungen des alkoholischen Extractes fanden sich noch schöne, mehrere Millimeter lange, nadelförmige Krystalle in die trockene Extractmasse eingebettet, die durch ihre Reactionen und die Wirkung auf die Bindehaut als Phlogosin erkannt wurden.

Nach allen hier mitgetheilten Erfahrungen steht fest, dass die Wirksamkeit des durch Kochen sterilisirten Staphylococcus aureus wesentlich auf

seinem Gehalt an Phlogosin oder dessen Verbindungen beruht, und es liegen keine Beobachtungen vor, welche zur Annahme mehrerer wirksamer Substanzen in der gekochten Kokkenmasse nöthigen.

Nachdem ich soweit gekommen war, erwartete ich, dass ein wiederholter Versuch der Reindarstellung des Phlogosins ohne grosse Mühe gelingen werde, und dass sich bei Verwendung noch grösserer Mengen von Kokkenmaterial auch eine ansehnlichere Menge der reinen Substanz werde erhalten lassen. Diese Erwartung hat mich leider getäuscht. Bei den späteren Versuchen wurden nur Spuren von krystallisirter Substanz von den characteristischen Reactionen gewonnen, die eben ausreichten, um das Vorkommen derselben darzuthun. Da bei den betreffenden Untersuchungen noch einige Beobachtungen über die in dem Staphylococcus aureus sonst enthaltenen chemischen Verbindungen gemacht wurden, so will ich darüber noch in aller Kürze berichten.

Die Kokkenmassen wurden sogleich in absoluten Alkohol gebracht und der Rückstand der mehrfach wiederholten alkoholischen Extraction in Aether gelöst. Die ätherische Lösung, welche auch den orangegelben Farbstoff der Kokken enthielt, schied beim Verdunsten den oben erwähnten lecithinähnlichen Körper als röthlichgelbe, fast klare, nach längerem Stehen ziemlich consistente Masse aus. Da ich zur Darstellung nicht weniger als die Culturen von 100 grossen Agarschalen und 330 Agarröhrchen benutzte, wurde eine nicht unbeträchtliche Menge dieses Körpers erhalten. Derselbe sank in Wasser zu Boden, quoll darin auf und bildete eine trübe Emulsion; in Aether, Chloroform und Benzin war er leicht löslich, weniger leicht in Alkohol und schied sich aus den Lösungen immer amorph aus. Er liess sich bis zu 80° C. erhitzen, ohne zu schmelzen. Durch Zusatz von etwas HCl wurde daraus eine olivenbraune fettartige Substanz abgespalten, während der Rest beim Verdunsten neben organischer Substanz Krystalle anorganischer Natur, wahrscheinlich Chlorkalium, zurückliess. Das Fett löste sich in Aether, Chloroform und auch in Alkohol leicht, anscheinend auch eine Spur in Wasser, schmolz bei gelinder Wärme und erstarrte bei gewöhnlicher Temperatur in strahlig-krystallinischer Form. Diese wohl als Fettsäure anzusprechende Substanz ist möglicherweise dieselbe, wie bei den früheren Versuchen, wo sie vielleicht in Folge des natürlichen Säuregehaltes der Lösung aus dem Lecithin abgespalten wurde.

Die verschiedenen Portionen des Lecithins hatten nicht alle die dunkle orangerothe Färbung, sondern waren zum Theil auch heller gelb gefärbt, was vermuthen lässt, dass die Färbung überhaupt von der Beimengung eines besonderen Farbstoffs herrührt.

Im Spectroskop zeigte die Lösung keine Absorptionsstreifen, sondern löschte das Spectrum vom violetten Ende bis zum Grün und ausserdem das äusserste Roth vollständig aus.

Ein Auskrystallisiren von Phlogosin aus den lecithinhaltigen Lösungen fand nicht statt; auch löste sich die Substanz ohne Rückstand in Chloroform, obwohl das Phlogosin darin schwer- oder unlöslich ist. Auch nach Abspaltung der Fettsäure durch HCl war in dem Lecithinrest kein Phlogosin durch die Reaction auf Silberblech nachweisbar. Nach längerer Aufbewahrung traten in der trockenen Substanz geringe Ausscheidungen auf, die in Aether unlöslich, durch salzsauren Alkohol gelöst, die Reactionen des Phlogosins gaben. Auch durch Ausschüttelung des in Wasser gelösten alkoholischen Extractes mit Aether liessen sich geringe Mengen Phlogosin erhalten.

Ich möchte hieraus den Schluss ziehen, dass die entzündungerregende Wirkung, welche das Lecithin bei dem Röhrchenversuch ganz in der früher beschriebenen Weise, mit Eiterknöpfen an den Enden des Röhrchens u. s. w., in mehr oder minder hohem Grade darbot, wie bei der Fettsubstanz, ebenfalls auf Beimengung von Phlogosin beruhte. Auch bei diesem Darstellungsversuch wurde die wirksame Substanz von den Kokken hartnäckig zurückgehalten, so dass beispielshalber nach 7 vorhergegangenen Extractionen mit Alkohol und Aether der mit Alkohol-Aether aufgenommene Rückstand einer darauf folgenden wässerigen Extraction noch eine das Röhrchen ganz umhüllende eitrig-fibrinöse Exsudation in der vorderen Kammer erzeugte. Aehnliche Erfahrungen werden bekanntlich auch bei der Darstellung anderer pflanzlicher Producte gemacht, und da auch das Lecithin gleich lange Zeit zur Extraction brauchte, so kann es sich wohl nicht um eine besondere Eigenthümlichkeit des Phlogosins handeln.

Ein Mangel an Säure kann kaum die Ursache des Misserfolges der letzten Darstellung gewesen sein, da die ersten Extracte sauer reagirten und auch bei nachfolgender Behandlung der Kokkenmassen mit durch Essigsäure oder HCl angesäuertem Alkohol oder Aether der Erfolg kein besserer war.

Vermuthlich verhinderte das Lecithin die Krystallisation der ihm beigemengten verhältnissmässig geringen Menge Phlogosin, während bei dem früheren, gelungenen Darstellungsversuch durch die vorhergegangenen Extractionen wohl die Hauptmenge des Lecithins schon entfernt war, so dass die relativ concentrirtere Phlogosinlösung zum Krystallisiren kam.

Die Frage, ob das Phlogosin in dem Staphylococcus aureus fertig gebildet ist, oder erst aus einer darin enthaltenen Muttersubstanz sich abspaltet, muss ich unentschieden lassen. Man könnte aus dem Umstand, dass die Kokken das Phlogosin so hartnäckig zurückhalten, geneigt sein, das letztere zu vermuthen, wenn nicht auch andere Bestandtheile in gleicher Weise erst nach und nach in die Lösungsmittel übergingen. Da durch das Kochen und die Behandlung mit Alkohol ausgeschlossen ist, dass während der Darstellung noch eine auf Enzymwirkung beruhende Spaltung stattfand,[1]) möchte ich glauben, dass das Phlogosin jedenfalls in der gekochten Kokkenmasse fertig gebildet ist; ich brauche kaum zu sagen, dass faulige oder sonstige mikrobische Zersetzungen sicher nicht mitgewirkt haben, da nur rein gezüchtete Kokken ohne Nährsubstrat zur Anwendung kamen und da zur Extraction destillirtes Wasser nie ohne sorgfältigste Sterilisirung im strömenden Dampf und ausserdem nur absoluter Alkohol und Aether zur Verwendung kamen.

Ganz vor Kurzem und lange nach dem vorläufigen Abschluss dieser Arbeiten haben L. Brieger und C. Fränkel in einer höchst interessanten Arbeit,[2]) welche hauptsächlich über die gelungene Darstellung eines in dem Diphtheriebacillus enthaltenen Giftes berichtet, unter Anderem auch Mittheilungen über eine toxische Substanz gemacht, welche die genannten Forscher aus dem

1) Nach den Angaben von Hoppe-Seyler (Physiol. Chemie 1881 S. 131 und 136), mit welchen die Ergebnisse der sorgfältigen Untersuchungen von F. Hüppe (Ueber das Verhalten ungeformter Fermente gegen hohe Temperaturen. Mitth. aus d. k. Gesundheitsamte I. 1881 S. 351) in vollem Einklang stehen, werden in feuchtem Zustand alle ungeformten Fermente bei oder schon unter 100° unwirksam gemacht.

2) L. Brieger und C. Fränkel. Untersuchungen über Bakteriengifte. Berl. klin. Wochenschr. 1890 N. 11.

gelben Staphylococcus erhalten haben, und welche, in Uebereinstimmung mit gewissen, aus anderen Mikroorganismen, insbesondere aus dem Diptheriebacillus dargestellten Toxinen, den Character eines Eiweisskörpers besitzt und daher als Toxalbumin bezeichnet wird. Derselbe ist jedoch zum Unterschied von anderen Körpern seiner Art in Wasser unlöslich oder schwerlöslich, soll daher eher den Globulinen zuzurechnen sein, sich aber in verdünntem NaCl nur langsam und schwer lösen. Ob dies dieselbe toxisch wirkende Substanz ist, die de Christmas durch Extraction der Kokken mit Wasser (ohne Kochen), und durch Fällung mit Alkohol erhielt, bleibt vorläufig unentschieden, und sind die in Aussicht gestellten ausführlicheren Mittheilungen abzuwarten.

VIERTER THEIL.

Untersuchungen am Auge über die entzündungerregende Wirkung verschiedener chemischer Substanzen.

XIV. ABSCHNITT.

1. Vorbemerkungen und Literatur.

Die in diesem Theil zu berichtenden Untersuchungen wurden zunächst in der Absicht unternommen, die Wirkung reiner, d. h. nicht mit Mikrobienkeimen behafteter, Fremdkörper auf verschiedene Theile und besonders das Innere des Auges zu prüfen.

Nachdem die Erfolge der antiseptischen Wundbehandlung den Beweis geliefert hatten, dass die traumatischen Entzündungen im Allgemeinen durch eine Infection mit Mikrobien erzeugt werden, war es nothwendig geworden, die Wirkung von fremden Substanzen, welche in das Innere des Körpers eingedrungen und darin zurückgeblieben sind, mit Rücksicht auf die Frage einer genaueren Untersuchung zu unterziehen, wie viel von den Folgezuständen, welche man nach solchen Verletzungen auftreten sieht, der Wirkung des Fremdkörpers selbst und wie viel der häufig damit verbundenen Verunreinigung mit Mikrobien zuzuschreiben ist.

Die Versuche sollten aber nicht nur den praktischen Zweck verfolgen, die Wirkung verschiedener, beim Menschen vorkommender Fremdkörper kennen zu lernen, sondern auch zur Aufklärung der Wirkung der Mikroorganismen dienen, die ich mir nur als eine chemische, durch Stoffwechselproducte derselben erzeugte, denken konnte; sie sollten ferner durch Vergleichung der Wirkung verschiedener chemischer Substanzen untereinander und mit der der Mikroorganismen die Einsicht in die Pathogenese der Entzündung fördern helfen. Zur Ausführung dieses Planes beschloss ich, eine möglichst grosse Zahl verschiedener chemischer Substanzen in das Bereich der Untersuchung zu ziehen, und dabei sowohl chemisch als physiologisch differente und indifferente Substanzen zu berücksichtigen. Die Bewältigung einer so weit angelegten Aufgabe erforderte eine beträchtliche Zeit, während deren gleiche und ähnliche Arbeiten auch von vielen anderen Seiten in Angriff genommen worden sind. Manche der dabei aufgeworfenen Fragen sind Gegenstand sehr eingehender Untersuchungen gewesen und in sehr widersprechendem Sinne beantwortet worden. Doch hat neuerdings mehr und mehr eine Einigung der Ansichten in derjenigen

Richtung Platz gegriffen, in der mich meine eigenen Untersuchungen von Anfang an geführt hatten und der ich auch damals schon einen, wenn auch nur kurzen Ausdruck gegeben habe.

In Bezug auf die Wirkung indifferenter Substanzen liess sich nach den Erfahrungen, welche die Chirurgie mit Suturen aus Gold- und Silberdraht gemacht hat, und denen sogar gewisse Beobachtungen am Auge selbst zur Seite stehen, wohl erwarten, dass die aseptische Einführung von Fremdkörpern aus diesen Metallen auch im Auge reizlos würde vertragen werden. Auch in Bezug auf andere, chemisch mehr oder weniger indifferente Substanzen hat es von jeher nicht an Beobachtungen gefehlt, dass daraus bestehende Fremdkörper im menschlichen Auge ohne Schaden vertragen wurden. Zu der Zeit, wo man dem Auge noch eine besonders grosse, von seiner Empfindlichkeit und zarten Organisation abhängige Disposition zur Entstehung von Entzündung durch äussere Reize zuschrieb, pflegte man diese Erfahrungen auf eine merkwürdige und unerklärliche Reactionslosigkeit des betreffenden Auges oder Individuums zu beziehen, während nach unserem heutigen Standpunkte das Ausbleiben von Entzündung durchaus nichts Wunderbares mehr hat, sondern sich einfach durch den Mangel gleichzeitiger Infection und die Unschädlichkeit des Fremdkörpers erklärt, Bedingungen, welche in der Praxis nicht so häufig zusammentreffen. Uebrigens ist die Zahl solcher Fälle doch nicht so gering, was u. A. aus der auf meine Veranlassung unternommenen Arbeit von Landmann[1]) hervorgeht, und würde noch weit grösser sein, wenn chemisch ganz indifferente Fremdkörper bei penetrirenden Verletzungen häufiger im Auge zurückblieben. So interessant und wichtig nun auch für die Praxis derartige Beobachtungen sind, so liegt es doch auf der Hand, dass es bei zufälligen Verletzungen nicht immer möglich ist, die dabei obwaltenden Bedingungen mit Sicherheit zu beurtheilen, und dass erst die experimentelle Untersuchung festzustellen vermag, welches die Wirkungen der verschiedenen fremden Substanzen an und für sich sind und was von den beobachteten Folgezuständen einer gleichzeitig oder nachträglich erfolgten Mikrobieninvasion zuzuschreiben ist. Solche Versuche werden also auch erst eine sichere Grundlage für die Beurtheilung der Fremdkörperverletzungen beim Menschen abgeben können.

Die ersten von mir angestellten Thierversuche mit Fremdkörpern aus Gold, Silber und Glas, über welche ich schon im Jahre 1881 kurz berichtet habe,[2]) lieferten in der That ganz das erwartete Ergebniss, dass die Gegenwart eines reinen, d. h. nicht mit entwickelungsfähigen Keimen von Mikrobien

1) Landmann. Ueber die Wirkung aseptisch in das Auge eingedrungener Fremdkörper. v. Graefe's Arch. XXVIII. 2. S. 153—236 (1882).

2) Th. Leber. Ueber die Wirkung von Fremdkörpern im Auge. Transact. of the internat. med. Congr. London 1881 p. 15—19.

behafteten, chemisch indifferenten Fremdkörpers im Inneren des Auges keine Entzündung hervorruft. Die weitere Fortsetzung der Versuche hat mir aber gezeigt, dass die dauernde Anwesenheit selbst dieser chemisch so indifferenten Substanzen für das Auge nicht gleichgiltig ist, sondern geringe Proliferations- und Abkapselungsvorgänge hervorruft und in der zarten Structur der Netzhaut sogar degenerative Veränderungen bewirkt, die nach längerer Zeit auch für den Augenspiegel sichtbar werden. Da diese unscheinbaren und chronisch verlaufenden Vorgänge gar nicht mit Gefässhyperämie und auch mit keiner Trübung der Medien des Auges einhergehen, so kann man sie wenigstens im klinischen Sinn des Wortes kaum als entzündliche bezeichnen. Wollte man aber auch den Begriff der Entzündung so weit ausdehnen, so würde die oben aufgestellte Thesis immer noch zu Recht bestehen, da die betreffenden Vorgänge, wie ich glaube zeigen zu können, nur dadurch hervorgerufen werden, dass die eingeführten Substanzen chemisch doch nicht als völlig indifferent zu betrachten sind.

Die Frage, welche die Untersuchungen des letzten Jahrzehntes vorzugsweise bewegt hat, ist die, ob eitrige Entzündung nur durch Wirkung von Mikrobien oder ausser von diesen auch durch chemische Substanzen erzeugt werden könne. Wie mir scheint, war diese Art der Fragestellung für die Erkenntniss des wahren Sachverhaltes nicht günstig. Dass die Entzündung überhaupt, ausser durch Mikrobien, auch durch verschiedene andere Ursachen entstehen könne, wurde von Niemand bezweifelt; nur die Erzeugung eitriger Entzündung sollte nach der Ansicht zahlreicher Forscher das alleinige Vorrecht der Mikrobien sein. Wenn man aber die Vorgänge bei der Entzündung näher betrachtet, so ergiebt sich, dass eine strenge Abgrenzung dessen, was als eitrige Entzündung gelten darf, gar nicht möglich ist, dass vielmehr allmälige Uebergänge zwischen eitriger und nicht eitriger Entzündung vorkommen; es ergiebt sich, dass der wichtigste Vorgang bei der eitrigen Entzündung, die Emigration der Leukocyten, bei jeder acuten, nicht eitrigen Entzündung ebenfalls vorkommt und dass in Bezug auf die Leukocytenemigration die eitrige Entzündung sich nur dem Grade nach von den übrigen Entzündungen unterscheidet. Auch sonst dürfte sich kein Merkmal finden lassen, welches der eitrigen Entzündung unter allen Umständen zukommt und das bei den anderen Entzündungsformen völlig fehlt, woraus mit Nothwendigkeit folgt, dass die in Rede stehende Frage eine principielle Entscheidung gar nicht zulässt.

Man kann zwar untersuchen, ob nur die Mikrobien oder auch gewisse chemische Substanzen im Stande sind, die Bildung einer für das blosse Auge erkennbaren Menge flüssigen Eiters zu bewirken; es liegt aber auf der Hand, dass diese Untersuchung den Kernpunkt der Frage unberührt lässt, was auch durch die neuerdings mehrfach gemachte Erfahrung bestätigt wird, dass das

Auftreten makroskopischer Eiterbildung bei derselben Substanz von den Umständen abhängt und, je nachdem, bald vorkommen und bald fehlen kann.

Für mich war in dieser Controverse die Hartnäckigkeit nicht wohl begreiflich, mit welcher man den Mikrobien als ausschliessliches Privilegium die Fähigkeit, eitrige Entzündung zu erregen, zuschrieb, während die Eiterbildung doch eine Leistung des Organismus ist, und obwohl diese Fähigkeit ganz unerklärlich wäre, wenn sie nicht durch chemische Producte der Mikrobien vermittelt würde. Die entzündungerregende Wirkung gewisser Stoffwechselproducte der Mikrobien war ein durch die Thatsachen gefordertes Postulat, sie ist heute nachgewiesen, wozu die im III. Theil berichteten Thatsachen einen Beitrag geliefert haben; aber noch ehe dies der Fall war, hätte eine genauere Ueberlegung der Entstehungsweise der Eiterung mikrobischen Ursprungs gerade zur Annahme rein chemischer Erreger der eitrigen Entzündung führen müssen, anstatt zu Zweifeln über deren Vorkommen Anlass zu geben.

Weil man aber in der Praxis stets nur Eiterungen parasitären Ursprungs fand, und weil bei allen zufällig entstandenen eitrigen Entzündungen die verfeinerte Untersuchung regelmässig Mikrobien als Ursache nachzuweisen gestattete, glaubte man aus der Regel ein Gesetz machen zu dürfen, ohne zu bedenken, dass die chemischen Entzündungserreger in der Natur nur wenig verbreitet sind und kaum jemals in erheblicher Menge in den Körper hineingelangen.

Obwohl auch für einzelne andere Substanzen, besonders das Quecksilber, seit lange die Eigenschaft, Eiterung zu erzeugen, beobachtet war, hat man doch mit besonderer Vorliebe zur Entscheidung dieser Frage Versuche mit den sog. Acria, insbesondere mit Crotonöl, angestellt, weil diese Stoffe sich durch eine grosse Heftigkeit der von ihnen hervorgerufenen Entzündungserscheinungen auszeichnen. Man machte dabei die Beobachtung, dass die durch sie bewirkte Entzündung sich von derjenigen, wie sie gewöhnlich durch Mikrobien erzeugt wird, unterscheidet, indem dabei die Exsudation mehr fibrinös, höchstens eitrig-fibrinös ist, und es in der Regel nicht zur Entstehung flüssigen Eiters kommt, obwohl der Grad der Entzündung vollauf ausreicht, um eine solche in reichlichem Maasse erwarten zu lassen. Anstatt aber diese Erfahrung als Eigenthümlichkeit der genannten Substanzen aufzufassen, verallgemeinerte man sie, und wenn man unter gewissen Bedingungen mit jenen Substanzen keine Eiterbildung erhalten hatte, sprach man nicht nur diesen durchweg, sondern auch allen möglichen anderen Stoffen die Fähigkeit, eitrige Entzündung zu erregen, ohne Weiteres vollkommen ab. Und doch hatten andere Forscher mit zuverlässigen Methoden unter gewissen Umständen auch durch die Acria Eiterbildung erzielt und hatten für die Wirkung des Quecksilbers, neben dem Mangel stürmischer Gefässerscheinungen, gerade die reichliche Eiterbildung als characteristisches Merkmal festgestellt. Diese qualitativen Differenzen der

Wirkung verschiedener Stoffe wurden aber nicht weiter berücksichtigt und alle Beobachtungen, welche der Theorie der ausschliesslich mikrobischen Eitererzeugung entgegenstanden, für irrthümlich erklärt und auf Versuchsfehler geschoben. Es ist schon von anderer Seite hervorgehoben worden, dass die Angaben der zahlreichen Autoren, welche dieses Gebiet bearbeitet haben, sich viel weniger in Bezug auf das thatsächliche Ergebniss der Versuche, als auf die denselben gegebene Deutung unterscheiden und insbesondere Grawitz[1]) hat mit Recht gerügt, dass kein Experimentator die Versuche seiner Vorgänger genau wiederholt hat, um sie auf ihre Richtigkeit zu prüfen, sondern dass immer neue Versuchsbedingungen eingeführt wurden, wodurch die Versuche der verschiedenen Autoren nicht ohne Weiteres vergleichbar sind.

Als ich mich im Jahre 1879 mit dieser Frage zu beschäftigen begann, lagen nur wenige vom Standpunkt und mit den Methoden der Antisepsis ausgeführte Untersuchungen über die entzündungerregende Wirkung chemischer Substanzen vor. Unter diesen sind besonders die von B. Riedel[2]) zu nennen, welcher nach Injection durch Erhitzen sterilisirten Quecksilbers in die Pleura und die Gelenke bei Hunden eitrige Entzündung entstehen sah.

Ich habe dann 1881, gestützt auf eine Versuchsreihe, die zur Erklärung der Wirkungsweise der Mikrobien unternommen war, darauf hingewiesen[3]), dass die Wirkung der Mikrobien derjenigen gewisser stark entzündungerregender Stoffe, wie Crotonöl, Canthariden, Arsenik und Quecksilberoxyd, zu vergleichen sei, und habe hinzugefügt, dass die Wirkung dieser Stoffe im Innern des Auges dieselbe blieb, auch wenn sie aseptisch eingeführt wurden. Das metallische Quecksilber ist dabei nicht ausdrücklich erwähnt, obwohl ich schon damals damit eitrige Entzündung in der vorderen Augenkammer erhalten hatte. Im folgenden Jahre habe ich in einer weiteren kurzen Mittheilung[4]) u. A. angeführt, dass Quecksilber, sowohl im Glaskörper, als in der vorderen Kammer, schwere eitrige Entzündung erregt, welche sich von der septisch entstandenen durch die mangelnde Weiterverbreitung auf die übrigen Theile des Auges unterscheidet, und dass Kupfer im Auge zwar ebenfalls eitrige Entzündung hervorruft, aber (wenigstens beim Kaninchen) nur, wenn es mit gefässhaltigen Theilen, wie Iris und Ciliarkörper, in directer Berührung ist, nicht, wenn es in der Linse steckt oder frei im Glaskörper suspendirt ist. Diese Beobachtungen habe ich 1884 noch etwas weiter ausgeführt und zur Erklärung der Fremdkörperverletzungen beim Menschen zu verwerthen gesucht.[5]) Ich bemerke hier gleich, dass

1) Grawitz. Beitrag zur Theorie der Eiterung. Virch. Arch. CXVI. S. 130 (1889).

2) B. Riedel. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. XII. (1879).

3) Loc. cit. Transact. of the Internat. med. Congr. (1881).

4) Th. Leber. Notiz über die Wirkung metallischer Fremdkörper im Innern des Auges. v. Graefe's Arch. XXVIII. 2. (1882).

5) Derselbe. Beobachtungen über die Wirkung in's Auge eingedrungener Metallsplitter. Ibid. XXX. 1. (1884).

Scimeni[1]) 1887 bei Wiederholung meiner Versuche mit Eisen und Kupfer dieselben vollkommen bestätigt fand.

1882 erhielt Orthmann,[2]) welcher unter J. Rosenbachs Leitung arbeitete, bei subcutaner Injection von sterilisirtem Quecksilber und Terpentinöl an Hunden, wobei die in der Chirurgie üblichen Methoden der Antisepsis benutzt wurden, eitrige Entzündung, obwohl die Reinheit des Eiters von Mikrobien durch das Sterilbleiben von Culturen desselben und durch mikroskopische Untersuchung erwiesen wurde.

Zwar hatte Uskoff[3]) schon 1881 bei Hunden durch subcutane Terpentinölinjection constant mikrobienfreie Eiterung erhalten; seine Ergebnisse konnten aber nicht als überzeugend gelten, da er auch nach Injection ganz indifferenter Flüssigkeiten Eiterung und zwar mit Mikrobien entstehen sah, die wohl der ungenügenden Sterilisirung zuzuschreiben ist. Im Gegensatz hierzu gelang es Orthmann und Rosenbach durch strenge Antisepsis, bei Anwendung indifferenter Flüssigkeiten, Mikrobienentwickelung und Eiterung stets zu vermeiden.

Es folgt nun von 1883 an eine grosse Reihe von Untersuchungen verschiedener Forscher über diesen Gegenstand, hauptsächlich mit scharfen Stoffen, insbesondere Crotonöl, Canthariden und Terpentinöl, ferner mit Senföl, Petroleum etc.; daneben mit Ammoniak, Quecksilber und dessen Verbindungen, Tartarus stibiatus, Silbernitrat, Chlorzink und vielen Anderen. Eine ausführlichere Darstellung dieser Forschungen liegt nicht in meinem Plane, doch werde ich auf die für die einzelnen Substanzen erhaltenen Resultate bei Mittheilung meiner Versuche noch weiter eingehen. Ich darf mich hier um so eher auf eine summarische Uebersicht dieser Arbeiten beschränken, als kürzlich Steinhaus[4]) die einschlägige Literatur ausführlich und kritisch zusammengestellt hat, so dass ich darauf verweisen kann.

Die Versuche sind wieder zum grössten Theil am subcutanen Gewebe angestellt, nur zum kleinen Theil an der vorderen Augenkammer, und zwar meistens an Hunden und Kaninchen. Am ersteren Orte bereitet es Schwierigkeiten, die aseptische Einführung der Substanz zweifellos sicher zu stellen, weshalb man dafür besondere Methoden ersonnen hat. So hat zuerst Councilman[5]) eine von Cohnheim angegebene Methode benutzt, bei welcher ein mit der zu prüfenden Substanz gefülltes, nachher zugeschmolzenes und sterilisirtes Röhrchen mit antiseptischen Cautelen in eine Hautwunde gebracht, möglichst weit unter

1) Scimeni. Sull'azione dei corpi estranei nell' occhio. Rivista internaz. 1887. N. 1.

2) Orthmann. Ueber die Ursachen der Eiterbildung. Virch. Arch. XC. S. 549—559 (1882).

3) Uskoff. Giebt es eine Eiterung unabhängig von niederen Organismen. Virch. Arch. LXXXVI. S. 150—159. (1881).

4) J. Steinhaus. Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889.

5) Councilman. Zur Aetiologie der Eiterung. Virch. Arch. XCII. S. 217—220 (1883).

der Haut vorgeschoben und einheilen gelassen wird. Erst nachdem die Heilung ohne Entzündung erfolgt ist, wird die Glaskapsel subcutan zerbrochen und der Inhalt austreten gelassen. So sinnreich diese Methode ist, so hat man ihr doch den Vorwurf gemacht, dass der beim Zerbrechen austretende Inhalt nicht auf normales Gewebe, sondern auf Narbengewebe wirkt; dieser Einwand lässt sich übrigens dadurch beseitigen, dass man das Röhrchen vor dem Zerbrechen subcutan weiter schiebt. Zu beachten ist auch, dass zu der Wirkung der Substanz noch die der Quetschung der umgebenden Gewebe hinzukommt; doch kann diese, da Councilman die Röhrchen lang und dünn nahm, sodass sie sich leicht subcutan zerbrechen liessen, wohl nicht erheblich gewesen sein.

Straus[1]) benutzte ein langes, am einen Ende fein ausgezogenes und zugeschmolzenes Glasrohr, das mit der einzubringenden Flüssigkeit gefüllt und am anderen Ende mit Watte verstopft war. Dasselbe wurde tief in das subcutane Gewebe eingeführt, die Spitze unter der Haut abgebrochen und der Inhalt durch das mit dem Wattepfropf versehene Ende eingeblasen; ähnliche Methoden wurden mit kleinen Modificationen auch von anderen Forschern angewendet. Bei Benutzung von (sterilisirbaren) Injectionsspritzen kann die durch die ätzenden Flüssigkeiten bewirkte Nekrose der Einstichsstelle schädlich werden, indem sie zu secundärer Infection Anlass giebt; es ist daher besonderer Werth darauf zu legen, dass die injicirte Substanz nicht mit der Einstichsstelle in Berührung gebracht wird. Um der Infection vorzubeugen, wurde von Manchen die Einstichsstelle mit dem Thermokauter verschorft; dies hat aber wieder, wie Grawitz und de Bary[2]) fanden, eine erhebliche Beschleunigung der Resorption der eingebrachten Substanz zur Folge.

Die Ergebnisse der überaus zahlreichen Versuche verschiedener Forscher stimmten zunächst recht wenig überein. Während Councilman mit verdünntem Crotonöl bei seiner Methode Eiterung erhielt, desgleichen Passet[3]), bei dessen Versuchen auch Culturen und mikroskopische Untersuchung des Eiters wie der Abscesswand die Abwesenheit von Mikrobien erwiesen, kamen Straus, (loc. cit.) Klemperer[4]), Scheuerlen[5]), Knapp[6]) und Andere bei Versuchen mit scharfen Stoffen zu negativen Resultaten, desgleichen Ruijs[7]) nach Versuchen an der vorderen Augenkammer, an welcher auch Knapp mit experimentirt

1) Straus. Du rôle des microorganismes dans la production de la suppuration. Bull. de la Soc. de Biologie. 1883 p. 651.

2) Grawitz und de Bary. Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virch. Arch. CVIII. S. 67—102 (1887).

3) Passet. Untersuchungen über die Aetiologie der eitrigen Phlegmone des Menschen. Berlin 1885.

4) Klemperer. Ueber die Beziehung der Mikroorganismen zur Eiterung. Zeitschr. f. klin. Med. X. 1. 2. (1885).

5) Scheuerlen. Die Entstehung und Erzeugung der Eiterung durch chemische Reizmittel. Arch. f. klin. Chir. XXXII. H. 2. (1885).

6) H. Knapp. Fermentation, Putrefaction and Suppuration. New-York med. Record. 25. Dec. 1886.

7) Ruijs. Ueber die Ursachen der Eiterung. Deutsche med. Wochenschrift. 1885. N. 48.

hatte. So wenig es nach diesen so zahlreichen negativ ausgefallenen Versuchen bezweifelt werden kann, dass die Wirkung der Acria sich sehr oft auf die Erzeugung von entzündlichem Oedem und fibrinöser Exsudation beschränkt, so ungerechtfertigt war es, wie die zuletzt genannten Forscher thaten, hiernach die eitererzeugende Wirkung chemischer Substanzen überhaupt in Abrede zu stellen. Da aber auch die positiven Resultate festzustehen scheinen, so bleibt nichts Anderes übrig, um die widersprechenden Ergebnisse in Einklang zu bringen, als die Annahme, dass die Wirkung der Acria nach Umständen verschieden ist und je nach der Dosis, der Art der Einführung, der Applicationsstelle, der Geschwindigkeit der Resorption und auch nach der Thierspecies bald in eitriger, bald in nicht-eitriger Entzündung besteht. Seitdem Grawitz und de Bary (loc. cit.) die constant eitererzeugende Wirkung der subcutanen Injection des Terpentinöls beim Hunde bestätigt, aber zugleich gezeigt haben, dass dasselbe beim Kaninchen unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht-eitrige Entzündung bewirkt, haben die erwähnten Widersprüche nichts Auffallendes mehr, und wenn dieselben Forscher zugleich in dem Terpentinöl ein kräftiges Antisepticum fanden, so muss auch der letzte Zweifel an der durch rein chemische Substanzen bewirkten Eiterbildung schwinden.

Mit dieser Auffassung lassen sich auch die späteren Ergebnisse von de Christmas[1]) und Steinhaus (loc. cit.) vollkommen in Einklang bringen.

Es reihen sich hier noch die Beobachtungen von Kaufmann[2]) und von Dubler[3]) an über die eitererzeugende Wirkung des Digitoxin's, durch welche frühere Angaben von Koppe[4]) ihre Bestätigung finden, und bei denen sich wiederum ergab, dass wenigstens die angewandte Concentration nur beim Hund, nicht aber beim Kaninchen eitrige Entzündung bewirkt. Endlich sind hervorzuheben die Erfahrungen über die gleiche Wirkung gewisser rein dargestellter Producte der Mikrobien, wie u. A. des Cadaverin's und des Putrescin's Brieger's, die wir Grawitz[5]) und Scheuerlen[6]) verdanken und die schon im dritten Theil berücksichtigt sind.

Auch die neuesten Arbeiten auf diesem Gebiete von Janowski[7]) und von Dubler bestätigen durch Versuche mit einer grösseren Zahl von

---

1) de Christmas. Rech. expér. sur la suppuration. Ann. de l'Institut Pasteur T. II. N. 9. p. 469—478. (1888).

2) Kaufmann. Ueber den Einfluss des Digitoxin's auf die Entstehung eitriger Phlegmone. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. XXV. S. 397—414. (1889).

3) Dubler. Ein Beitrag zur Lehre von der Eiterung. Habilit.-Schrift. Basel 1890.

4) Koppe. Unters. über die pharmacol. Wirkungen des Digitoxin's etc. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. III. H. 3 u. 4. (1875).

5) Virch. Arch. CX. (1887).

6) Arch. f. klin. Med. XXXVI. (1888).

7) Ziegler's Beitr. z. path. Anat. VI. 3. (1889).

Substanzen die Entstehung von Eiterung ohne Dazwischenkunft von Mikroorganismen.

Man würde sich in dieser Frage wohl schon früher geeinigt haben, wenn man mehr, als es geschehen ist, das Auge als Versuchsfeld benutzt und nicht auch bei diesem vorzugsweise die Wirkung der Acria geprüft hätte. Wie für so viele Fragen der allgemeinen Pathologie, ist auch hier das Auge ein besonders günstiges Versuchsorgan, weil es bei seiner Durchsichtigkeit sowohl eine etwaige Wundinfection leicht und frühzeitig zu erkennen gestattet, als auch geringe und ganz locale eitrige Processe in der Umgebung des Fremdkörpers scharf hervortreten lässt. Die Gefahr einer Verunreinigung des Versuches durch Mikrobien bei der Operation selbst oder nach derselben ist bei dem Kaninchen überaus gering. Ich darf mir darüber bei der grossen Zahl meiner, Jahre hindurch fortgesetzten, Versuche eine genügende Erfahrung zuschreiben. Nur ganz ausnahmsweise habe ich nach Injectionen in die verschiedenen Theile des Auges unbeabsichtigte Mikrobienentwickelung gesehen. Die Fälle zeichnen sich sogleich durch die grössere Heftigkeit der Entzündung, die reichliche Absonderung, den protrahirteren Verlauf und die grössere Ausbreitungsfähigkeit des Processes aus, und es ist mir bei solchen Vorkommnissen, wenn ich die Untersuchung darauf richtete, stets gelungen, die Mikroorganismen nachzuweisen. Reine, scharf geschnittene Hornhautwunden des Kaninchens heilen eben so rasch und glatt, wie beim Menschen, obwohl die Thiere nach der Operation keinen besonderen Schutzmassregeln unterworfen werden können; doch pflegte ich dafür zu sorgen, dass die Wunde nahe dem oberen Hornhautrande lag und vom oberen Lid verdeckt wurde, so dass eine gewisse Garantie gegen Verunreinigung durch Staub und kleine Traumen gegeben war. So lange die Wunde noch nicht geschlossen ist, bewirkt das Absickern des Kammerwassers eine genügende Reinhaltung derselben, und nachdem die Wundränder verklebt sind, tritt Thränensecretion und Lidschlag dafür ein, bis durch die rasch erfolgende Epithelregeneration ein weiteres Eindringen von Mikroorganismen unmöglich wird. Auch bei der Operation selbst wird durch den Abfluss des Kammerwassers der einzuführende Fremdkörper abgespült und das Hineinschieben im Bindehautsack vorhandener oder aus der Luft sich niederlassender Mikrobienkeime verhütet. Ueberdies kommen im normalen Bindehautsack entzündungerregende Mikrobien nur in sehr geringer Menge vor, wovon ich mich durch eine kleine Versuchsreihe überzeugt habe.

Um eine Vorstellung von dem Grade der Gefährdung reiner Hornhautwunden durch im Bindehautsack enthaltene Keime entzündungerregender Mikrobien zu bekommen, habe ich an zwölf Kaninchenaugen von der Oberfläche der Bindehaut auf Agar geimpft (1887 Vers. 55). Ich bediente mich dazu eines vielfach hin und her gebogenen Platindrahtes, der eine Art von kleiner Bürste darstellte, welche mehrfach über die Conjunctiva hin-

und hergeführt und dann auf der Agarfläche abgestrichen wurde. Obwohl hierbei Berührung des Lidrandes oder vorragender Haare nicht immer sicher vermieden war, blieb doch fünfmal die Impfung ganz negativ und führte in den übrigen Fällen nur zur Entwickelung einer sehr kleinen Zahl (1—4) gelber und weisser Kokkencolonien, die frühestens nach 2 Tagen auftraten, nebenbei in einem Röhrchen zur Bildung einer rasch wachsenden Bakterienhaut.

Lidschlag, Thränenstrom und continuirliches Absickern von Bindehautflüssigkeit, Abstossung mit Parasiten bewachsener, oberflächlicher Epithelzellen und Regeneration derselben von der Tiefe her, sind Alles Momente, welche die Ansiedelung und Vermehrung etwa in den Bindehautsack gelangter Mikrobienkeime hintanhalten, während man von vornherein die Conjunctiva wegen ihrer höher temperirten, feuchten Oberfläche als einen besonders günstigen Boden für das Wachsthum der Mikrobien betrachten möchte.

Wenn auf die Einführung der zu prüfenden Substanz ein entzündlicher Process folgte, so musste natürlich mit den dafür zu Gebote stehenden Methoden der Nachweis geliefert werden, dass keine Entwickelung von Mikroorganismen dabei stattgefunden hatte, der die Entstehung dieser Entzündung zugeschrieben werden konnte.

2. Ausführung der Versuche.

Um Wiederholungen zu vermeiden, will ich der Mittheilung der Ergebnisse einige Angaben über die Ausführung der Versuche vorausschicken, die dann nur da und dort im Einzelnen noch zu vervollständigen sein werden.

Mit wenigen Ausnahmen wurden die Versuche sämmtlich bei Kaninchen angestellt, und dies kann überall angenommen werden, wo das Gegentheil nicht ausdrücklich bemerkt ist. Statt Fixation an der Conjunctiva diente gewöhnlich die Luxation des Bulbus, die beim Kaninchen sehr leicht gelingt und, wie ich nach vielfacher Erfahrung versichern kann, stets ohne alle ungünstigen Folgen bleibt; nur muss man nach Beendigung des Schnittes oder Einstichs, behufs Einführung der Substanz, den Bulbus gleich wieder zurücktreten lassen. Seit Einführung des Cocaïns kam dasselbe regelmässig zur Anwendung. Eine vorhergehende Desinfection des Bindehautsackes ist nach dem oben Gesagten nicht erforderlich; doch habe ich, wo es dem Versuchsplan nicht widersprach, in letzter Zeit zuweilen den Bindehautsack vor dem Versuch mit $^1/_5$ p. m. Sublimatlösung ausgespült. Die zur Einführung in das Auge bestimmten Fremdkörper wurden zum Zweck der Sterilisation mittelst einer Pincette (am besten mit Platinspitzen) in der Flamme geglüht und entweder nach dem Erkalten mit dem scharf zugespitzten Ende direct durch die Hornhaut oder Sclera eingestochen und mit einem gleich dicken Drahtstück vollends in die vordere Kammer oder den Glaskörperraum eingeschoben; oder sie wurden noch glühend in einer Schale mit absolutem Alkohol gelöscht, mit vorher erhitzter Pincette gefasst, durch die Flamme gezogen, um den anhängenden Alkohol zu verjagen, und in gleicher Weise eingeführt. Bei Fremdkörpern aus Stahl muss beim Hineinhalten in die Flamme die Oxydation vermieden werden. Bei der Einführung in die vordere Kammer fliesst das Kammerwasser bei diesem Verfahren meist nur unvollständig ab, und der Fremdkörper kommt in den unteren Theil der Kammer zu liegen, worauf sich die Einführungsstelle sehr bald wieder schliesst.

Beim Einstich in die Sclera kam gewöhnlich ein kleines Tröpfchen Glaskörper, wenn der Fremdkörper in das Augeninnere hineingeschlüpft war, was aber den raschen Verschluss der Stichöffnung nicht hinderte. Ich lernte später diesen kleinen Zufall dadurch vermeiden, dass ich als Einstichsstelle die Gegend der Insertion des Rectus superior wählte und die Bindehaut vor dem Einstich etwas verschob, so dass die Stichwunde der Sclera von Muskel und Bindehaut bedeckt war. Nur wurde durch dieses Verfahren zuweilen eine Verletzung der hinteren Linsenfläche bewirkt, indem der noch in der Einstichsstelle steckende Fremdkörper beim Eindrücken eine hebelförmige Bewegung machte. Doch kam die Verletzung der Linse auch sonst vor, sei es durch zu weit nach vorn gelegten Einstich, sei es später, bei der Senkung des spitzen Fremdkörpers im Corpus vitreum. Gleich nach der Einführung wurde die Anwesenheit des Fremdkörpers stets mit dem Augenspiegel controlirt. Er erscheint dabei als grosser, dicker, glänzender oder dunkler Körper, bald völlig frei im Glaskörper suspendirt, bald mit dem einen Ende noch in der Einstichsstelle festgehalten; auch weiterhin verharrt der Fremdkörper längere Zeit in dieser schwebenden Lage, bis er sich allmälig gesenkt hat und auf den unteren Theil der Augenwand zu liegen kommt.

War der in die vordere Kammer einzuführende Fremdkörper nicht zugespitzt, so wurde er durch einen kleinen Schnitt mit dem Lanzenmesser in die vordere Kammer gebracht, was auch bei ziemlicher Länge, zumal bei cocaïnisirtem Auge, immer sehr gut gelang. Ist er durch eine nahe dem oberen Hornhautrande angelegte Wunde mit der Pincette soweit vorgeschoben, dass er nur noch wenig vorsteht, so wird das freie Ende durch eine seitliche Bewegung vollends in die vordere Kammer gebracht; hierauf lässt sich der Fremdkörper durch die Hornhaut hindurch mit einem stumpfen Instrument leicht von der Wunde weg nach unten in den Kammerwinkel bringen, ohne Hornhaut oder Iris zu verletzen.

Bei Bleidrähten musste wegen der Weichheit des Metalls auch zur Einführung in den Glaskörper ein kleiner Einstich zu Hilfe genommen werden.

Für flüssige Substanzen wurde durchweg eine sterilisirbare kleine Glasspritze mit feiner Stichcanüle verwendet. Bei meinen früheren Spritzen war der zum Aufsetzen der Canüle dienende Metallansatz mittelst eines in das Glas geschnittenen Gewindes aufgeschraubt; später erhielt ich Spritzen geliefert, die ganz aus Glas hergestellt sind und wo die Canüle auf das konisch gestaltete Glasende aufzustecken ist. Halbstündiges Kochen in destillirtem Wasser oder Erhitzen im strömenden Dampf erwies sich stets als ausreichend zur Sterilisation.

Bei reinen Flüssigkeiten empfiehlt sich eine möglichst feine Stichcanüle; bei Suspensionen musste aber die Canüle oft viel weiter sein, um Verstopfung zu vermeiden. Bei der Einführung von Quecksilber wurde Metall ganz vermieden und nur ein passend eingerichtetes Glasrohr verwendet.

Vielfach wurden die zu prüfenden Substanzen in kleinen Röhrchen von ca. 5—8 mm Länge und $^1/_2$—1 mm Weite in die vordere Kammer gebracht. Bei schwer löslichen Substanzen war oft nur ein Theil des Lumens mit der Substanz gefüllt, der Rest mit destillirtem Wasser oder $^3/_4$% NaCl-Lösung, mit oder ohne Zusatz von 1 p. m. kohlensaurem Natrium. Die Füllung damit liess sich durch Kochen in diesen Flüssigkeiten leicht bewirken. Die Röhrchen wurden dann im strömenden Dampf sterilisirt. Wo es die Natur der Substanz erforderte, wurde das Röhrchen zur Sterilisation in ein weiteres Glasrohr gebracht, das zugeschmolzen und nach beendigter Sterilisation entzwei geschnitten wurde, worauf sich das kleine Röhrchen mit der Pincette herausnehmen liess. Die Einführung in die vordere Kammer geschah wie bei den Metalldrähten durch einen kleinen Lanzenschnitt. Die

schneidenden Instrumente wurden in üblicher Weise mit 5% Carbolsäurelösung und Abspülen in Alkohol, die übrigen direct in der Flamme aseptisch gemacht.

Das Material zur Anstellung von Controlculturen wurde dem Auge sofort nach der Herausnahme mit den im dritten Theil angegebenen Vorsichtsmassregeln entnommen; war es flüssiger Eiter, so wurde mit dem Platindraht auf Nähragar oder Gelatine geimpft; eitrig-fibrinöse Exsudate mit Platinpincette gefasst und auf das Nährsubstrat übertragen. Stets wurde auch die mikroskopische Untersuchung auf Mikroorganismen vorgenommen, sowohl an Trockenpräparaten von dem Eiter nach Fuchsin- oder Gentianafärbung, als auch vielfach an Totalschnitten der Augen nach Celloidineinbettung, die besonders mit der Löffler'schen alkalischen Methylenblaulösung gefärbt wurden.

3. Uebersicht der durch Versuche geprüften Substanzen.

Im Verlauf meiner Untersuchungen stellte sich eine grosse Mannichfaltigkeit der Erscheinungen heraus, indem unter den zahlreichen geprüften Substanzen eigentlich jede ihre besonderen Eigenthümlichkeiten darbot und indem auch ihre Wirkung in verschiedenen Theilen des Auges sich sehr ungleich gestaltete. Ich bin hierdurch genöthigt, die Darstellung der Untersuchungsergebnisse nach den einzelnen geprüften Substanzen anzuordnen, obwohl dabei Wiederholungen nicht ganz zu umgehen sind. Erst nach Mittheilung sämmtlicher Beobachtungen kann ich versuchen, die allgemeinen Resultate zusammenzufassen und zu Schlüssen zu verwerthen. Die anfänglich, besonders mit Rücksicht auf die metallischen Fremdkörper, von mir versuchte Eintheilung der Substanzen in chemisch indifferente und differente hat sich später als unhaltbar erwiesen, weil vielfach gerade bei Stoffen, die man wegen ihrer sehr geringen Löslichkeit chemisch für wenig different hätte halten mögen, heftige Wirkungen beobachtet wurden, die doch gewiss nicht ohne chemische Umsetzungen möglich sind und weil es uns, bei der Unbekanntschaft mit den die Entzündung anregenden chemischen Einwirkungen auf die Elemente des Organismus, zur Zeit gar nicht möglich ist, a priori von irgend einem Stoff zu sagen, ob er für den Körper als chemisch different oder indifferent zu betrachten ist.

Aber auch die Eintheilung in physiologisch differente und indifferente Substanzen scheint mir bei der Verschiedenheit der Wirkungsweise und den vorkommenden graduellen Unterschieden derselben ohne erheblichen Werth und nur nebenher verwendbar.

Ich habe von metallischen Fremdkörpern zunächst die Wirkung von Gold und Silber geprüft, und im Anschluss daran die von Glas, das sich in vieler Hinsicht übereinstimmend verhält; darauf folgen als oxydationsfähige Metalle Eisen und Kupfer, die aber in ihren Wirkungen wesentlich von einander abweichen, indem nur das letztere zu den Eiterung erzeugenden Substanzen gehört, das erstere nur sehr geringfügige Entzündung erregt; an das Kupfer reiht sich als stark eiterungerregendes Metall das Quecksilber, während das Blei

eine Art Mittelstellung zwischen Gold und Silber einerseits und Kupfer und Quecksilber andererseits einnimmt. Von anorganischen Stoffen habe ich endlich noch die arsenige Säure in das Bereich der Untersuchung gezogen, die sich local durch eine starke nekrotisirende, aber verhältnissmässig schwache entzündungerregende Wirkung auszeichnet.

Von organischen Verbindungen wurden aus der Reihe der scharfen Stoffe Gummi Guttae, Crotonöl, Terpentinöl und Cantharidin auf ihre Wirkung im Auge untersucht; im Anschluss daran das höchst intensiv reizende Thiodiglycolchlorid und das Jequiritin, ferner der Indigo, dessen Wirkung mit der des sterilisirten Staphylococcus auffallend übereinstimmt, und von Producten des thierischen Körpers die schwach wirkende Harnsäure. Auch mit möglichst indifferenten organischen Substanzen, wie Oel und Stärke, sowie mit thierischen Geweben, normalen oder pathologischen Bestandtheilen des Organismus, habe ich einige Versuche über die Folgen ihrer Einführung in das Innere des Auges angestellt.

XV. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Gold und Silber.

Dass das Auge in Bezug auf die Wirkung von Fremdkörpern aus Gold und Silber sich nicht anders verhält als sonstige Körpertheile, geht schon aus den am menschlichen Auge gewonnenen Erfahrungen mit Suturen aus den genannten Substanzen hervor, besonders aber aus den Beobachtungen über die Einheilung von Golddrähten, welche v. Wecker bei der sog. Drainage des Auges gemacht hat. Dieselben liefern den Beweis, dass ein durch die Sclera durchgeführter Golddraht Wochen lang ohne Schaden für das Auge liegen bleiben kann und vielleicht dauernd vertragen würde, wenn die Fistel nicht zu leicht Veranlassung zu Infection der tieferen Theile des Auges abgäbe.

1. Versuche mit Fremdkörpern aus Gold in der vorderen Augenkammer.

Zur Einführung in die vordere Kammer von Thieren benutzte ich zuerst Stücke von Draht aus legirtem Gold, der zum Theil mehrfach hin und her gebogen wurde, um eine grössere Oberfläche zu erzielen. Um zu ermitteln, ob gewisse Wirkungen des Goldes etwa auf das in der Legirung enthaltene Kupfer zu schieben seien, stellte ich später noch eine kleine Versuchsreihe mit chemisch reinem Golde an, von dem ich mich durch die üblichen Reagentien überzeugte, dass es weder Kupfer noch Silber enthielt, ohne dass ich jedoch dabei einen Unterschied gegenüber dem legirten Gold bemerken konnte. Es kamen dabei Streifchen aus Goldblech von 5 mm Länge und 1 mm Breite zur Verwendung.

Die Erscheinungen nach Einführung der erwähnten Fremdkörper in die vordere Kammer unterscheiden sich kaum von denen nach der gleichen Verletzung ohne Einführung eines Fremdkörpers. Es ist beim Kaninchen nicht ganz leicht, auch wenn die Wunde in einiger Entfernung vom Hornhautrande angelegt wird, Iriseinklemmung in dieselbe ganz zu vermeiden. In der Regel

kam es in meinen Versuchen zu einer leichten Einlagerung der Iris zwischen die Wundränder, in Folge deren das Auge einen bis zwei Tage lang etwas injicirt blieb, was aber auch bei einfacher Iriseinklemmung ohne Fremdkörper der Fall ist. Ebenso ist es nur als Folge der Iriseinklemmung und des dadurch verzögerten Schlusses der Wunde und verlängerten Abflusses des Kammerwassers zu betrachten, wenn die auch bei einfachen Wunden in der Regel in deren Umgebung auftretende geringe Trübung hier etwas ausgesprochener ist. Dieselbe erstreckt sich gewöhnlich von der Wunde bis gegen den Hornhautrand hin und beruht hauptsächlich auf Quellung des Hornhautgewebes, theils von der Wunde aus, theils von der hinteren Fläche, wenn es zu einer Schädigung des zarten Endothels gekommen ist, in Verbindung mit einer geringen Leukocyteneinwanderung; später treten Regenerationsvorgänge in der Umgebung der Wundränder auf. Am Tage nach der Einführung des Fremdkörpers ist die Pupille in der Regel von einem zarten Fibrinhäutchen bedeckt, zu dessen Entstehung der reichliche Fibringehalt des frisch abgesonderten Kammerwassers Anlass giebt. Auch diese zarte, meist nur bei schräger Beleuchtung nachweisbare Fibrinauflagerung tritt bei vollständigem und etwas anhaltendem Abfluss des Kammerwassers ohne Fremdkörper in gleicher Weise auf, während sie bei unvollständigem Abfluss des Kammerwassers und wenn sich die Wunde sofort wieder schliesst, wie überhaupt beim Menschen, nicht vorzukommen pflegt. Dies Fibrinhäutchen resorbirt sich aber, mag ein Golddraht vorhanden sein oder nicht, in einem oder einigen Tagen, so dass die Pupille wieder völlig klar wird. Ist ein Fremdkörper vorhanden, so wird er da, wo er der Iris aufliegt, durch Fibringerinnung an diese angeheftet und erscheint dann oft auch an seinem Rande von einem zarten Fibrinsaum umgeben, während seine vordere Fläche in der Regel völlig klar und schön metallisch glänzend dem Beobachter entgegentritt.

Bei dieser Verklebung des Fremdkörpers mit der Iris handelt es sich nur um den physikalischen Vorgang der Gerinnung des durch die Paracentese fibrinhaltig gewordenen Kammerwassers durch den Contact mit der festen, fremden Substanz. Dies geht, abgesehen von dem Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung, schon aus dem weiteren Verlauf hervor, indem gleichzeitig mit dem Fibrinhäutchen in der Pupille auch die den Fremdkörper fixirende Fibrinschicht zur Resorption kommt, wodurch der Fremdkörper von seiner Verbindung mit der Iris gelöst und in der vorderen Kammer frei beweglich wird. In der Regel lockert sich zunächst das eine Ende, und senkt sich nach abwärts, der Fremdkörper kommt schräg zu stehen und fällt endlich, seiner Schwere folgend, nach unten in den Kammerwinkel, wo er, ohne irgend welche für das blosse Auge sichtbare Veränderungen hervorzurufen, unbestimmt lange liegen bleiben kann.

Nur wenn der in der vorderen Kammer frei bewegliche Fremdkörper durch scharfe Ecken oder Kanten eine leichte Verletzung der hinteren Hornhautfläche bewirkt, sieht man hier und da eine geringe, umschriebene Trübung der Hornhaut auftreten, welche mit keiner oder nur mit höchst geringfügiger Injection der Conjunctiva verbunden ist, sich auf die als solche erkennbare Stelle der Verletzung beschränkt und im weiteren Verlauf sogar allmälig wieder vermindert. Ganz dieselbe Art von Trübung kann man durch Anritzen der hinteren Hornhautwand mit einer in die vordere Augenkammer eingestochenen Nadel bewirken; sie entsteht zunächst durch eine Quellung der Hornhautgrundsubstanz, welche durch die Verletzung des Endothels in directe Berührung mit dem Kammerwasser gebracht wird.

In der Umgebung des nach unten gefallenen Golddrahtes fehlt aber jede für das blosse Auge sichtbare Exsudation oder Gewebsproliferation in der vorderen Kammer vollkommen. So habe ich bei einem Kaninchen ein 2 cm langes Stück ziemlich starken Golddrahts, das durch 4maliges Zusammenbiegen auf 5 mm Länge gebracht war, 269 Tage lang völlig reactionslos in der vorderen Kammer verweilen sehen (1879 Versuch XXXVIb). Die Resorption der dasselbe Anfangs deckenden Fibrinschicht nahm länger als gewöhnlich, nämlich 10—14 Tage, in Anspruch, weil die Einführung etwas mühsam gewesen und dabei viel Kammerwasser verloren gegangen war, wodurch das neu abgesonderte immer besonders fibrinreich wird. 6—7 Wochen nach der Einführung fand sich eine geringe, umschriebene Trübung der bis dahin völlig klaren Hornhaut, durch Verletzung ihrer hinteren Fläche seitens des beweglich gewordenen Fremdkörpers, der von seiner Anheftungsstelle mit dem einen Ende gelöst und heruntergefallen, nur noch mit dem anderen Ende leicht an die Iris fixirt war. Diese Trübung ging später in ein kleines Hornhautfleckchen über. In anderen Fällen, wo die Einführung in die vordere Kammer glatt gelungen war, erfolgte die Lösung schon nach einigen Tagen, bis zu einer Woche.

Die anatomische Untersuchung bestätigte zunächst, dass die anfängliche Verklebung des Fremdkörpers mit der Iris durch eine zarte Fibrinschicht bedingt ist. Einen Tag nachdem ich ein Stück chemisch reines Goldblech auf die Iris gebracht hatte (1887 Versuch 54), fand ich nach Abtrennung der Cornea das Stückchen der Iris anhaftend und am Rande von einem weisslichen Streifen umsäumt, der sich an Dickendurchschnitten, welche durch die Iris dicht neben dem Fremdkörper geführt wurden, als ein von einer ziemlich geringen Menge von Leukocyten durchsetztes Fibringerinnsel herausstellte. An der in Celloidin eingebetteten Iris liess sich der Fremdkörper von seiner Anheftungsstelle glatt und rein herausheben, worauf die Schnitte auch durch diese Gegend hindurch geführt wurden. Es zeigte sich jetzt, dass sich zwischen der Iris und dem Goldblech nur eine ganz zarte Fibrinschicht, etwa

von der doppelten bis dreifachen Dicke eines Lymphkörperchens, befand, und dass unter dieser der Endothelbelag normal erhalten war. Stellenweise hatte sich das Endothel in Folge der Präparation etwas abgehoben und war als kernhaltiges Häutchen eine Strecke weit zwischen beiden Theilen ausgespannt. Zeichen von Endothelproliferation fanden sich an dieser Stelle nicht. Dagegen hatte sich an der hinteren Fläche des Fremdkörpers, wo derselbe über die Pupille hinüberragte, eine einfache Endothelschicht gebildet, welche nach Ablösung des Fremdkörpers auf dem Celloidin sitzen geblieben war. Dieselbe zog von der Iris aus eine Strecke weit in das Pupillargebiet hinein, war also offenbar vom Endothel der Iris aus entstanden.

Die in das Fibrinnetz eingeschlossenen Lymphkörperchen lagen mehr vereinzelt, nur hie und da fand sich eine kleine Gruppe davon vor; sie waren durchgehends einkernig. Die darunter liegende Iris bot keine Gewebsveränderungen dar. In einiger Entfernung von dem Fremdkörper war die Iris von Fibrinauflagerung frei; ihr normaler Endothelbelag war schon von der Fläche her nach Haematoxylinfärbung bei schwacher Vergrösserung zu erkennen. Merkwürdig war noch, dass der Fremdkörper, was schon an der unversehrten Iris von der Fläche her zu sehen war, sich durch seine Schwere, zumal mit seinem nach der Peripherie gekehrten Ende, förmlich in das Irisgewebe eingedrückt hatte. Auf dem Durchschnitt fand sich an letzterer Stelle ein tiefer Eindruck, der von vorn her durch den grössten Theil der Irisdicke hindurchging, so dass hinten nur noch eine dünne Gewebsschicht übrig war; der Einsenkung an der vorderen Fläche entsprach keine Vorwölbung an der hinteren. Es handelte sich aber nicht etwa um eine Continuitätstrennung, sondern nur um eine Art von seitlicher Verdrängung des Irisgewebes, die im Leben schon bestanden haben musste. Ein Theil des Eindrucks, in welchem der Fremdkörper gesessen hatte, war nämlich von einem Fibringerinnsel ausgefüllt, das wohl nur intra vitam entstanden sein konnte. Von Gewebsproliferation, Hyperplasie oder Infiltration mit Leukocyten fand sich auch hier nicht das Mindeste. Ebenso merkwürdig war das Verhalten der Iris an der Stelle, wo sie in die Wunde der Hornhaut eingeklemmt gewesen war. Die vordere Synechie liess sich an dem zwei Tage lang in Müller'scher Flüssigkeit aufbewahrten Auge sehr leicht lösen; an den Dickendurchschnitten fand sich nachher an dieser Stelle ein förmlicher Höcker von Irisgewebe, an dem die Iris auf mehr als das Doppelte verdickt war, wiederum nicht durch Wucherung, sondern durch eine Art von Verziehung ihrer Gewebselemente. Nur an der Verklebungsstelle mit der Hornhaut fand sich eine ganz circumscripte Wucherung von Endothelzellen, wie dies bei Verletzung der Hornhaut auch sonst vorkommt.

Nach drei Tagen (1889 Vers. 52), wo sich das Goldblech eben am einen Ende von der Iris abzulösen begann, sah man zwischen beiden wieder

die gleiche zellenarme Fibrinschicht, die sich noch etwas auf die den Fremdkörper umgebende Iris erstreckte und deren beginnende Auflösung stellenweise deutlich zu erkennen war. Auch im Uebrigen stimmte der Befund mit dem vom ersten Tage überein, nur dass sich hier ganz deutliche Zeichen von Endothelproliferation an der Oberfläche und nächsten Umgebung des Fremdkörpers fanden. Es gelang, einige Mikrotomschnitte durch den Rand des Goldbleches nebst unterliegender Iris zu erhalten, an denen das erstere sich stellenweise von einer kernhaltigen protoplasmatischen Hülle, die offenbar durch Endothelproliferation entstanden war, umgeben zeigte. Dicht daneben lagen zarte, unregelmässig begrenzte Zellen mit sehr zahlreichen Kernen. Auch von der Oberfläche des Goldblechs liess sich eine dünne Auflagerung abstreifen, die ausser Fetzen eines Endothelhäutchens einige vielkernige Riesenzellen und spärliche Leukocyten aufwies. Die Kerne in dem Endothelhäutchen überdeckten sich stellenweise, so dass also auch hieraus sicher auf eine Proliferation zu schliessen war. Den gleichen Befund habe ich nach Einspritzung von fein vertheiltem Goldschaum erhalten, worüber ich im XXXIII. Abschnitt eingehender berichten werde und wovon die Abbildung auf Tafel VI, Figur 38, genommen ist.

Noch ausgesprochener waren diese Veränderungen an zwei Augen mit Goldblech in der vorderen Kammer, die erst nach 40 Tagen untersucht wurden (1887 Vers. 51 und 53). Sie waren völlig frei von Injection, der Fremdkörper für das blosse Auge ohne Spur von Belag im unteren Kammerwinkel eingelagert, wo er sich durch seine Schwere tief eingedrückt hatte.

Die Untersuchung wurde hier in folgender Weise ausgeführt. Die untere Hälfte, resp. das untere vordere Viertel der Augen wurde in Celloidin eingebettet und in horizontaler Richtung bis in die Nähe des Fremdkörpers in Schnitte zerlegt, an denen sich nichts Abnormes fand. Hierauf wurde der Fremdkörper vorsichtig mit der Pincette ausgezogen, die Lücke mit Celloidin ausgefüllt und nachher auch die Gegend des Fremdkörpers geschnitten.

Die Untersuchung der Schnitte ergiebt nach Haematoxylinfärbung, dass in der Umgebung des Fremdkörpers, besonders aber an der Oberfläche der Iris, wo ihr der Fremdkörper auflag, eine ausgesprochene Endothelproliferation oder Riesenzellenbildung, daneben eine mässige Anhäufung von Eiterkörperchen stattgefunden hat. In dem einen Falle findet sich auf der Iris eine fast continuirliche Masse dicht gedrängter Kerne, die in enorm grossen, meist flachen und schlecht begrenzten Zellen eingeschlossen sind; dahinter und dazwischen, vereinzelt und in Gruppen, an ihren multiplen, kleinen, dunkel gefärbten Kernen leicht erkennbare Leukocyten. Die Riesenzellen scheinen, der Lage und dem sonstigen Verhalten nach, aus einer Wucherung des Irisendothels entstanden zu sein. Das Gewebe des Ligamentum pectinatum ist durch den Fremdkörper ganz zusammengedrückt, gewuchert und zeigt dicht gedrängte Kerne zwischen den Fasern; in der Nähe liegen auch grössere Anhäufungen deutlich erkennbarer Leukocyten. Das Endothel der hinteren Hornhautfläche ist continuirlich erhalten und scheint nicht gewuchert. Dagegen findet sich an dem anderen der beiden Augen in der Nähe des Kammerwinkels an der Innenfläche der Descemet'schen Membran eine umschriebene kleine

Auflagerung geschichteten Bindegewebes. An diesem Auge waren die Riesenzellen an der vorderen Fläche der Iris von einander deutlich abgegrenzt. Das Irisgewebe selbst zeigte keine auffallenden Veränderungen.

Dieser Befund wird noch durch die Untersuchung der zarten Gewebsschichten bestätigt, welche den Fremdkörper auf beiden Seiten bedecken, erst durch Haematoxylinfärbung für das blosse Auge erkennbar werden und sich durch Auflösung des Celloidins isoliren lassen. Auf der einen Seite, vermuthlich der der Iris zugekehrten, waren noch zahlreiche Riesenzellen sitzen geblieben; auf der anderen fand sich ein continuirliches Endothelhäutchen, mit Kern- und Zellproliferation und zahlreichen Leukocyten. Es war also auch die der Hornhaut zugekehrte Fläche des Fremdkörpers von einer Endothelschicht bedeckt, die sicher neugebildet sein musste, da der Endothelbelag der Hornhaut überall vorhanden war, von der sich aber nicht sagen liess, ob sie von der Iris oder Hornhaut ausging. Die bindegewebsähnliche Auflagerung auf der Descemet'schen Membran bot das Aussehen, wie ich es wiederholt gesehen habe, wenn Anfangs vorhandene Endothelwucherungen später durch Ausscheidung von Intercellularsubstanz in eine Art von Bindegewebe übergehen.

Das Ergebniss der Untersuchung ist somit, dass Fremdkörper aus chemisch reinem Gold in der vorderen Augenkammer, obwohl sie auch nach Jahr und Tag nicht die mindeste für das blosse Auge erkennbare Entzündung oder Exsudation veranlassen, schon nach Verlauf von einigen Wochen mikroscopisch sehr deutlich hervortretende Endothelproliferation, Riesenzellenbildung und Leukocytenemigration bewirken.

2. Versuche mit Fremdkörpern aus Gold und Silber im Glaskörper des Auges.

Auch im Glaskörper rufen aseptisch eingeführte Drähte von Gold oder Silber durch ihr Verweilen weder äusserlich sichtbare Gefässinjection, noch irgend welche Exsudation in ihrer Umgebung hervor. Ihre Wirkungen beschränken sich zunächst durchaus auf die geringen Folgen der mechanischen Verletzung bei der Einführung und die sich daran schliessenden Heilungsvorgänge. Wie mich die Fortsetzung der Versuche gelehrt hat, sind sie aber bei längerem Verweilen gleichwohl nicht als harmlos zu betrachten, sondern bewirken eine, freilich sehr langsam fortschreitende, Degeneration der Retina und des Pigmentepithels, die zu mehr oder minder ausgesprochener Atrophie eines Theiles der nervösen Elemente der Retina führt.

Ich muss jedoch zuvor bemerken, dass die zu diesen Versuchen benutzten Fremdkörper nicht aus chemisch reinen, sondern aus mit Kupfer legirten Metallen bestanden und dass ich über die Wirkung von chemisch reinem Gold oder Silber im Glaskörper keine Angaben machen kann.

Fein zugespitzte und blank polirte Stücke von dickem Gold- oder Silberdraht wurden, durch Erhitzen sterilisirt, in der früher angegebenen Weise von oben her durch die Sclera in den Glaskörper des Kaninchens eingeführt. Wie schon bemerkt, kam dabei zuweilen eine Verletzung der hinteren Corticalis der

Linse vor, sei es bei der Einführung des Fremdkörpers, sei es bei der späteren Senkung im Corpus vitreum, was je nach dem Grade der Verletzung zu mehr oder minder ausgedehnter, aber niemals totaler Linsentrübung führte. Die Linsensubstanz quillt im Bereich der Kapselverletzung in der Glaskörperflüssigkeit, gerade wie im Kammerwasser, auf, ragt als Flocke mehr oder minder weit in den Glaskörper hinein und umhüllt das betreffende Ende des Fremdkörpers. Bei mikroskopischer Untersuchung finden sich, wie bei einfacher Stichverletzung der Linse, an ihrer hinteren Fläche, zwischen den im Zerfall begriffenen Linsenfasern, grosse, mit Linsendetritus erfüllte Körnchenzellen.

Diese Vorgänge, welche sich mit dem Augenspiegel ziemlich gut verfolgen lassen, sind somit nur der Verletzung der Linsenkapsel und nicht der Anwesenheit des Fremdkörpers zuzuschreiben. Sie bleiben aus, wenn die Verletzung der Linse vermieden wird; es gehört aber eine gewisse Uebung dazu, um eine solche, etwa stattgehabte Verletzung zu erkennen, da die entstehende Linsentrübung den Fremdkörper mehr oder minder verdeckt und den Einblick in die vorhandenen Veränderungen hindert. Dass nur die einmalige Verletzung und nicht das Verweilen des Fremdkörpers im Auge die Ursache der Linsentrübung ist, geht noch daraus hervor, dass im Verlauf von Monaten selbst Anfangs ziemlich erhebliche Linsentrübungen sich bedeutend aufhellen, so dass wieder ein weit besserer Einblick in den Augengrund mit dem Spiegel erhalten wird.

Es ist ein überraschender Anblick, ein Stück Golddraht von 8—10 mm Länge, völlig frei und prachtvoll metallisch glänzend, mit dem Augenspiegel im Glaskörper des Kaninchens zu beobachten, ohne dass am Auge auch nur eine Spur von schädlicher Wirkung desselben zu bemerken ist. Die Fremdkörper wurden in den ersten Tagen oft durch ein wenig Fibrin oder etwas Blutgerinnung an der Einstichsstelle festgehalten, senkten sich aber bald ihrer Schwere folgend nach unten, wozu mehr oder minder lange Zeit erforderlich war, bis das untere Ende auf den Augengrund aufzuruhen kam. Wurde während der Senkung die Retina von einem Ende des Drahtes gestreift, so kam es zuweilen zu kleinen Rissen derselben, die sich als spindelförmige oder ovale, klaffende Lücken mit leicht umgerollten und getrübten Rändern darstellten, und in deren Ausdehnung die Aderhautgefässe klar zum Vorschein kamen. Mit dem Augenspiegel waren diese Veränderungen von Tag zu Tag auf das Deutlichste zu verfolgen und man konnte sich bei der Vergrösserung, welche diese Untersuchungsmethode liefert, bestimmt davon überzeugen, dass Nichts vorlag, als die directen Folgen des mechanischen Eingriffs auf die Retina und die sich daran schliessenden Reparationsvorgänge. Die kleinen Risse der Netzhaut blieben als solche bestehen; die den Rand umsäumende Trübung wurde im Verlauf von einigen Wochen schmaler; innerhalb derselben erschien das Pigmentepithel etwas

marmorirt; später war die Begrenzung weniger scharf, die Randtrübung undeutlich und in dem früheren Defect etwas dunklere Pigmentirung aufgetreten.

Da, wo das Drahtstück längere Zeit auf dem Augengrund aufruhte, entstand in einem Fall durch Verdichtung des benachbarten Glaskörpers eine zarte weissliche Tasche, aus der sich später der Fremdkörper wieder herauszog, worauf die Verdichtung sich allmälig zurückbildete, während an der Stelle, wo der Draht jetzt aufruhte, eine geringe Netzhauttrübung, ohne sichtbare Verletzung, entstand. Nach Rückbildung der letzteren, die auch sonst zuweilen vorkam, zeigten sich einige umschriebene Entfärbungen des Pigmentepithels mit dunkler pigmentirten Flecken abwechselnd. Alle diese Vorgänge waren aber sehr geringfügig und liessen sich als directe Folgen der mechanischen Wirkung des Fremdkörpers auffassen; sie liessen die Thatsache bestehen, dass ein 8—10 mm langer Gold- oder Silberdraht Monate und selbst Jahre hindurch, ohne merkliche Einkapselungsvorgänge hervorzurufen, im Glaskörper des Kaninchens verweilen kann. Ein Thier, das in beiden Augen je einen solchen Golddraht trug, habe ich 2 Jahre und 148 Tage damit am Leben erhalten und verschiedenen Fachgenossen demonstrirt (1880 Vers. 25 und 26).

Da bei der beschriebenen Versuchsmethode der Fremdkörper mehr oder minder frei im Glaskörper lag und in der Regel nur mit seinen Enden leicht auf den Augenhäuten ruhte, habe ich noch einen Versuch in der Weise angestellt, dass ich ein Stück Golddraht in die Gegend des Ciliarkörpers einheilen liess. Ich bediente mich dazu der v. Wecker'schen gebogenen Hohlnadel, mittelst deren der Golddraht, am einen Rande der Insertion des Rectus superior durch die Augenhäute durchgeführt und am anderen Rande, etwa 6 mm davon entfernt, wieder ausgestochen wurde. Hierauf schnitt ich den Draht knapp an der Einstichsstelle ab und zog ihn mittelst des anderen Endes eben in die Einstichsöffnung zurück, schnitt dann auch das andere Ende ebenso ab und drückte es in das Auge hinein, so dass Nichts von dem Drahte mehr zu sehen war.

Die ziemlich eingreifende Operation rief für einige Tage starke Chemosis und Conjunctivalsecretion hervor; das völlige Ausbleiben innerer Entzündung bewies aber, dass die Einführung aseptisch gelungen war. Der Einblick in den Augengrund war durch eine leichte Verletzung der Linse etwas gestört. Der Golddraht war weder von aussen noch mit dem Augenspiegel zu sehen. Nach 75 Tagen starb das Thier zufällig; an dem frisch enucleirten (albinotischen) Auge sah man jetzt im durchfallenden Licht das Stück Golddraht in der Gegend des Ciliarkörpers dem Hornhautrand annähernd parallel, schön metallisch, frei durch die Augenhäute durchschimmern, die Augenmedien bis auf die geringe Linsentrübung völlig klar; die Einstichsstellen vernarbt, erschienen als kaum wahrnehmbare Pünktchen. Die später vorgenommene anatomische Untersuchung des gehärteten Auges zeigte, dass der Golddraht ohne jede umgebende Exsudation

einfach dem hinteren Rande des Ciliarkörpers auflag, mit dem einen Ende frei, mit dem anderen etwas in die Augenhäute eingespiesst. Der darüber liegende Glaskörper bildete nur einen äusserst zarten Schleier, der da und dort zu etwas dichteren membranösen Streifen zusammengezogen war, die stellenweise dem Fremdkörper fester adhärirten; in der anderen Hälfte war er von der Retina etwas abgehoben. Die Structur des Glaskörpers war überall ziemlich dieselbe, eine sehr zart und blass feinkörnige Substanz, ohne deutlich erkennbare Fibrillen. An den verdichteten Stellen sah man einzelne Fasern und Stränge von eigenthümlicher Structur hindurch ziehen; sie bestanden aus einem axialen Faden und einer Rindenschicht von wechselnder Dicke und lösten sich oft am Ende in zarte Faserzüge auf. Lymphkörperchen fanden sich stellenweise, vereinzelt oder in kleinen Gruppen eingelagert, fehlten aber gerade in der Umgebung des Fremdkörpers.

Bei zwei Versuchen mit frei in den Glaskörper eingeführten Stücken von Silberdraht war der Erfolg im Wesentlichen derselbe, nur trat bei einem derselben ein Vorgang auf, der nach der ophthalmoskopischen Untersuchung leicht für eine Retinitis hätte gehalten werden können, sich aber nur als Folge der Linsenverletzung herausstellte.

Zwei Tage nach Einführung des Fremdkörpers (1879 Vers. XXXVIa) sah man im unteren Theile des Augengrundes eine aus confluirenden kleinen weissen Fleckchen bestehende Zeichnung auftreten; das vordere Ende des Fremdkörpers war von hinten her in die Linse eingespiesst und von Linsentrübung verdeckt, und der Draht von da an bis nahe an sein hinteres, freies Ende davon verhüllt. Im weiteren Verlauf wurde die weisse Fleckung im unteren Theile des Augengrundes noch intensiver und bildete sich zu einer grossen glänzend weissen Fläche aus, die am Rande die Zusammensetzung aus kleinen Fleckchen noch erkennen liess und in ihrem Aussehen ganz an die fettige Degeneration bei Retinitis albuminurica erinnerte; gleichzeitig nahm auch die den Fremdkörper umhüllende weisse Masse zu. Die anatomische Untersuchung, 3 Wochen nach Einführung des Fremdkörpers am frischen Auge vorgenommen, ergab Folgendes. Der Fremdkörper steckt, in eine weisse Masse gehüllt, im hinteren Theil der Linse; die hintere Corticalis ist an der Stelle getrübt, durch die Kapselöffnung vorgequollen und bildet eine rundliche Prominenz, welche sich in die den Fremdkörper einhüllende weisse Masse fortsetzt. Dieselbe besteht aus getrübten Linsenfasern und Myelintröpfchen, aus feinkörnigem Detritus und Zellen mit körnigem Inhalt von sehr verschiedener, zum Theil enormer Grösse, die offenbar Linsendetritus aufgenommen haben. Die weiss aussehende Stelle der Retina erweist sich als Auflagerung derselben Masse, die namentlich viele grosse Körnchenzellen, dazwischen aber auch Fibrinnetze enthält. Die Retina selbst scheint wenig verändert und zeigt wohl erhaltene Stäbchen, Körner und Nervenfasern. An der Stäbchenschicht sind in regelmässigen Abständen vereinzelte auffallend grosse Pigmentzellen sitzen geblieben, während das Pigmentepithel keine Lücke noch sonstige Veränderung erkennen lässt. Von Mikroorganismen nirgends etwas zu finden.

Ein ähnliches reizloses Verhalten des Auges wie bei Golddrähten beobachtete ich auch nach Einführung eines Stückes von einer aus verzinktem Messingdraht bestehenden Stecknadel.

(1880 Vers. 24.) 9 Tage lang, während der $5^1/_2$ mm lange Fremdkörper frei im Glaskörper suspendirt blieb, war an dem Auge ausser etwas engen Netzhautarterien nicht die geringste Veränderung zu bemerken.

Am 10. Tage war der Draht auf den Augengrund hinuntergefallen, aber ohne die Linse zu verletzen, und erschien in eine dichte weisse Glaskörpertrübung gehüllt, hinter welcher man noch eine gleich aussehende Trübung der angrenzenden Netzhaut erkannte. Oberhalb der Stelle zeigte die Retina ungefähr 20 gruppenweise beisammenstehende weisse Fleckchen, von denen die grösseren durch eine kleine Lücke in der Mitte oder durch ein Blutpünktchen sich deutlich als kleine Stichverletzungen der Retina mit Trübung des Randes zu erkennen gaben. Offenbar hatte die Nadel, ehe sie ganz nach unten sank, pendelnde Bewegungen gemacht und so diese vielfachen Stichverletzungen bewirkt. An der markhaltigen Retina auch jetzt noch keine weitere Veränderung und das Aeussere des Auges völlig normal.

Die mikroskopische Untersuchung erwies, dass die den Fremdkörper umgebende Trübung des Glaskörpers und der Retina nur aus einer Anhäufung glänzender, etwas eckiger Körnchen eiweissartiger Natur bestand, die sich in Essigsäure lösten. Vielleicht handelte es sich also nur um die Zerfallsproducte des Stückchens der Retina, welches durch die Senkung der Nadel unten verletzt oder zertrümmert worden war, wie auch jede der kleinen Stichverletzungen eine umschriebene Trübung der Retina hervorgerufen hatte. Jedenfalls zeigte die letztere schon in der nächsten Umgebung, soweit dies bei frischer Untersuchung zu beurtheilen war, ganz normale Structur und waren auch weiterhin, in der markhaltigen Retina, keine Veränderungen, insbesondere keine Körnchenzellen zu finden.

Obwohl nun das Auge in Bezug auf das Auftreten von Entzündung im klinischen Wortsinn sich so völlig indifferent gegen die genannten Fremdkörper verhielt, so traten mir doch bei genauer Beobachtung des Augengrundes schon von Anfang an gewisse Veränderungen an den Gefässen, im weiteren Verlauf auch am Gewebe der Netzhaut, entgegen. Diese letzteren waren Anfangs so gering, dass ich mich noch nicht für berechtigt hielt, sie mit Sicherheit als pathologisch zu betrachten; sie nahmen aber stetig zu und erreichten zuletzt einen solchen Grad der Entwickelung, dass sie zweifellos als Zeichen eines Atrophirungsprocesses gelten mussten.

Die erste Erscheinung, die ich wiederholt schon einige Tage nach der Einführung des Fremdkörpers notirt habe, ist eine Verengerung der Netzhautarterien, während ich in den ersten Stunden nach dem Eingriff die Netzhautgefässe im Gegentheil erweitert fand. Diese Verengerung der Arterien nahm allmälig zu, erreichte aber bei den Versuchen mit Golddraht, wo der Process sich überhaupt sehr langsam entwickelte, nie einen besonders auffallenden Grad; in einem Falle wurde sie überhaupt nicht notirt, war aber vielleicht doch in geringem Grade vorhanden. In einem Versuche mit Silberdraht war sie dagegen nach 9 Tagen schon so stark, dass die Arterien als fadenförmig bezeichnet wurden, und war auch von einer, wenn auch geringeren Verengerung der Venen begleitet.

Als weitere Veränderung machte sich dann eine leicht wellige Beschaffenheit der markhaltigen Retina bemerkbar, indem die Bündel markhaltiger Fasern bald helleren, bald dunkleren Glanz zeigten, ohne dass übrigens eine Niveaudifferenz durch Einstellung sich nachweisen liess. Zuweilen schienen auch am Ende eines Markflügels die Faserzüge nicht so gleichmässig auszustrahlen wie in der Norm, sondern leicht fleckig. Später trat dann ein gewisser Grad von Atrophie der markhaltigen Fasern der Retina auf, die zunächst an den kurzen, vom oberen Papillenrande ausgehenden Strahlen zu erkennen war, weiterhin auch an einer Verkürzung der seitlichen Faserzüge und entsprechend stärkerem Hervortreten der Chorioidealgefässe. Endlich wurden im späteren Verlauf auch Veränderungen am Retinalepithel beobachtet, Unregelmässigkeit der Pigmentirung, Fleckenbildung und Marmorirung des Augengrundes, und zwar auch an albinotischen Augen und in derartiger Verbreitung und Localisation, dass sie nicht mit den oben angeführten Folgen directer Verletzung durch den spitzen Fremdkörper zusammenzuwerfen waren.

Die Gewebsveränderungen traten besonders rasch, schon nach einigen Wochen, bei einem Versuch mit Silberdraht auf.

Die Zahl der hierher gehörigen Versuche, in denen die Veränderungen im Augenhintergrunde ohne Störung durch eine zufällige Linsentrübung klar zu beobachten waren, ist nur klein, zumal derjenigen unter ihnen, wobei die Thiere längere Zeit hindurch am Leben blieben. Ich will daher die prägnantesten Fälle etwas genauer mittheilen.

1880. Versuch 25. Kleines braungraues Kaninchen. R. Auge. 23. XII. 1880. ca. 10 mm langer, ca. $^1/_3$ mm dicker, spitzer Golddraht von oben her durch den Rectus sup. in den Glaskörperraum eingeführt, ohne Spur von Glaskörperverlust. Unmittelbar nachher Fremdkörper mit dem Augenspiegel ganz frei, metallisch glänzend, im Glaskörper zu sehen. Alle Medien klar. Netzhautgefässe ziemlich stark ausgedehnt. (Die chemische Untersuchung ergab, dass der Draht nicht aus reinem Gold bestand, sondern silber- und kupferhaltig war.)

24. XII. Einstichsstelle kaum sichtbar, Auge frei von Entzündung. Am hinteren Linsenpol ein minimaler, senkrecht gerichteter Trübungsstreif, offenbar durch geringe Verletzung der hinteren Kapsel. Golddraht wie gestern. Augengrund normal.

28. XII. Golddraht etwas mehr gesenkt, in seiner ganzen Länge zu sehen. Das untere Ende ruht weit nach vorn und unten auf dem Augengrund auf, die nächste Umgebung der Retina vielleicht eine Spur getrübt. Das obere Ende frei im Glaskörper, verschiebt sich etwas bei Bewegungen des Auges.

31. XII. Neben dem unteren Ende des Golddrahtes ein ganz umschriebener Fleck, anscheinend von Netzhauttrübung, offenbar die Folge eines geringen Traumas, daneben leicht entfärbte Stellen und unregelmässige Pigmentirungen in geringer Ausdehnung. Glaskörper völlig klar und von der Linsentrübung Nichts mehr zu sehen. Markhaltige Retina normal.

5. I. 81. Das obere Ende des Golddrahtes hat sich gesenkt und ruht jetzt ebenfalls dem Augengrunde auf, der jedoch an der Stelle noch keinerlei Veränderung zeigt; auch der

Weg durch den Glaskörper ist durch keine Trübung markirt, der Draht selbst in seiner ganzen Länge vollkommen frei, schön metallisch glänzend.

12. I. Die Trübung des Augengrundes am unteren Ende des Golddrahtes etwas stärker.

20. I. Die zuletzt erwähnte Trübung erscheint heute als eine umschriebene Verdichtung des Glaskörpers, die eine Art von Tasche bildet, in welcher das Ende des Fremdkörpers gesteckt hatte, woraus es sich aber jetzt etwas zurückgezogen hat. Dicht neben dem oberen Ende bemerkt man einen ganz kleinen, horizontal gerichteten Riss der marklosen Retina mit leicht getrübten Rändern, in dessen Ausdehung die lebhaft rothe Aderhaut mit ihren Gefässen nackt zu Tage tritt.

23. I. Das obere Ende des Drahtes weiter gesenkt, hat sich von der Rissstelle entfernt. Die Trübung an deren Rande schärfer begrenzt.

29. I. Das untere Ende hat sich ganz aus der Glaskörpertasche herausgeschoben; seine nähere Umgebung erscheint jetzt ohne Veränderung, desgleichen am oberen Ende, das sich von der Rissstelle weiter entfernt hat und an einer anderen Stelle dem Augengrunde aufruht. Die Rissstelle durch Anlegung der Ränder etwas schmaler geworden. Der markhaltige Theil der Retina normal.

14. II. Am oberen Ende des Fremdkörpers ist jetzt eine ähnliche Trübung der Retina entstanden, wie früher am unteren, dahinter etwas Pigmentirung der Epithelschicht; das untere Ende liegt wieder im Bereich der taschenförmigen Glaskörpertrübung. In der Ausdehnung des Retinarisses erscheint das Pigmentepithel etwas dunkel marmorirt.

25. III. Golddraht noch immer frei, metallisch glänzend, unten horizontal gelagert. Das hintere Ende wieder ohne Trübung, am vorderen die früher beschriebene zarte Glaskörperverdichtung. Der Retinariss mehr vernarbt, zeigt nur noch geringe Trübung der Ränder, die dunkle Pigmentirung darin hat zugenommen. Markhaltiger Theil der Retina normal.

1. VII. Golddraht wie früher, die Glaskörpertrübung am vorderen Ende geringer. Der Netzhautriss nicht mehr gesehen. Der markhaltige Theil der Retina erscheint etwas wellig.

29. IX. Am hinteren Ende des Fremdkörpers wieder eine kleine umschriebene Netzhauttrübung, sonst an der Stelle keine Veränderung. Es fällt auf, dass die sonst über den oberen Rand der Papille hinüberziehenden kurzen Markstrahlen grossentheils fehlen, besonders nach vorn zu, so dass hier der rothe Augengrund unmittelbar an die Papille grenzt.

14. X. Die Atrophie der markhaltigen Nervenfasern ist weiter fortgeschritten. Die über den oberen Rand ziehenden Faserbündel fehlen ganz, auch die Ausstrahlung am Ende des lateralen Markflügels entschieden zu dünn. Am medialen Markflügel tritt heute wieder die wellige Beschaffenheit deutlich hervor, während hier eine Atrophie noch nicht sicher zu erkennen ist, zumal das vordere Ende nicht ganz überblickt werden kann. Nach unten von der Papille bemerkt man sehr zarte, kleine, grauliche Fleckchen, ziemiich nahe beisammen, zwischen denen noch feinere rothbraune Fleckchen zum Vorschein kommen. Das Thier ist vollkommen munter und zeigt keine Sehstörung, obwohl am anderen Auge zu gleicher Zeit ebenfalls ein Golddraht eingeführt wurde, dessen Beobachtung aber wegen stärkerer Linsentrübung grössere Schwierigkeiten macht.

28. XI. 1881. Befund nicht auffallend geändert. Von da an wurde das Thier nicht fortlaufend weiter beobachtet, sondern nur ab und zu untersucht und gefunden, dass der Golddraht fortdauernd frei und metallisch glänzend im Glaskörper zu sehen war.

21. XI. 1882. Der Golddraht liegt, wie früher, nahezu horizontal frei, unten im Glaskörper, mit dem hinteren Ende an die Retina angelehnt, welche hier eine kleine unregelmässig begrenzte weisse Trübung zeigt; neben dem vorderen Ende findet sich die früher beschriebene weissliche, taschenförmige Glaskörperverdichtung, die sich aber merklich verkleinert hat; am Ende selbst keine Trübung. Auf das Verhalten der markhaltigen Retina wurde leider nicht weiter geachtet.

9. V. 1883. Das Thier wird heute sterbend gefunden. Das Auge dem soeben gestorbenen Thier entnommen, in Müller'sche Flüssigkeit gelegt.

Die anatomische Untersuchung des gehärteten Auges zeigte, dass der Golddraht, wie im Leben beobachtet, auf dem unteren Theil der Retina auflag, in den weichen, durch die Härtung leicht getrübten Glaskörper eingebettet. Mikroskopisch erscheint der letztere sehr blass-feinkörnig, nur mit zartester Andeutung fibrillärer Streifung und nur von ganz spärlichen, vereinzelten Lymphkörperchen durchsetzt. Von Exsudation ist an dem Fremdkörper nicht das Mindeste zu bemerken. An der hinteren Fläche der Linse sieht man eine umschriebene Abflachung und leichte Trübung.

Das Auge wurde nach Celloidineinbettung zunächst in horizontaler Richtung in Totalschnitte zerlegt (Taf. VI. Fig. 40 u. 41) und dann noch von der unteren Hälfte, nach vorsichtiger Entfernung des Fremdkörpers, eine Reihe von Verticalschnitten gemacht. An der Papille und Faserschicht der Retina war eine Atrophie nicht mit Sicherheit nachweisbar. Die Dicke der Faserschicht war nicht verringert und gelungene Färbungen mit der Weigert'schen Methode ergaben zwar eine grosse und tiefe Excavation, aber normale Färbung der Nervenfasern und bei Vergleich mit Präparaten vom normalen Auge keinen auffallenden Unterschied ihrer Menge; doch möchte ich auf die ophthalmoskopische Untersuchung mehr Gewicht legen und halte es für recht schwierig, geringe Grade von Atrophie hier sicher nachzuweisen. Die elective Färbung der Zapfenfasern und sonstigen Retinaelemente war nicht eingetreten, doch hängt dieselbe mitunter von Zufälligkeiten ab, so dass ich auch darauf kein besonderes Gewicht legen kann. Dagegen war das Stützgewebe der Papille und Faserschicht ungewöhnlich stark entwickelt; es fanden sich förmliche papilläre Hervorragungen aus reticulärem Gewebe an der Innenfläche, über welche die Gefässverzweigungen brückenartig hinübergespannt waren, was im normalen Zustand zwar ebenfalls, aber doch entschieden weniger ausgesprochen, vorkommt. Auch schienen die Wandungen der Gefässe etwas verdickt.

Sehr auffallend war die Atrophie sämmtlicher nach aussen von der Nervenfaserschicht gelegenen Schichten in der Umgebung der Papille. Dieselben fehlten auf der einen Seite bis zu einem Abstand von $^1/_2$ Papillendurchmesser völlig; dann folgte eine sehr dünne Schicht von äusseren Körnern und erst im Abstand von einem Papillendurchmesser liessen sich Stäbchen-, äussere und innere Körnerschicht unterscheiden; die Dicke dieser Schichten war aber noch sehr gering und betrug nur etwa die Hälfte der Dicke wie in der Peripherie, wo sie ungefähr der Norm gleichkam; auch fiel der Mangel der Zwischenkörnerschicht auf. Die Verdünnung geschah durch Schwund eines Theils der Elemente der Körnerschichten, nur zum geringsten Theil schienen die vorhandenen Elemente selbst verkleinert und etwas unregelmässig gestaltet. Das Pigmentepithel war im Bereich der Atrophie erhalten, man bemerkte aber zwischen ihm und der Faserschicht zahlreiche grosse, rundliche, mit braungelbem Pigment erfüllte Zellen eingelagert; auch fanden sich in der rudimentären inneren Körnerschicht einzelne gleichfarbige Pigmentkörner. Auf der anderen Seite der Papille war der Schwund weniger stark und weniger weit verbreitet und trat in etwas unregelmässigerer Weise auf, indem ganz atrophische mit weniger veränderten Stellen abwechselten (Fig. 41).

Von den übrigen Elementen der Retina schienen die Ganglienzellen in entschieden geringerer Zahl vorhanden zu sein als in der Norm.

Der vordere Theil der Retina zeigte nur wenig auffallende Veränderungen, insbesondere war hier die Dicke und Schichtung als normal zu bezeichnen. An der Pars ciliaris fand sich eine circumscripte, hügelige Prominenz durch Wucherung der pigmentirten und pigmentlosen Zellen, mit einem kleinen Hohlraum in der Mitte; da und dort auch leichte cystoide Veränderungen der Zellen.

Die Chorioidea war mässig blutreich, der Choriocapillaris da und dort Lymphkörperchen aufgelagert. Die Suprachorioidea im vorderen Abschnitt aufgelockert. Der an die Papille und markhaltige Retina grenzende Glaskörper war zart wellig fibrillär, anscheinend leicht verdichtet; dieselbe Beschaffenheit zeigte er in der Gegend der Ora serrata. Er bildete hier nur eine dünne, der Retina meistens anliegende Schicht.

In einem anderen Versuch (1880 Vers. 26, am linken Auge desselben Thieres) war die Beobachtung während des Lebens dadurch gestört, dass der Golddraht eine kleine Verletzung der hinteren Linsenfläche bewirkte, wodurch traumatische Katarakt entstand. Die Trübung entwickelte sich übrigens nur allmälig, so dass einige Tage hindurch der Augengrund noch ganz gut zu beobachten und als normal zu erkennen war. Erst nach fast 2 Monaten ging die Trübung auch auf die vordere Corticalis über, blieb aber hier nur sehr gering und noch ehe es zu totaler Kataraktbildung gekommen war, hatte die Resorption der hinteren Corticalis solche Fortschritte gemacht, dass die Augenspiegeluntersuchung wieder möglich wurde. Das Bild des Augengrundes blieb undeutlich, genügte aber um festzustellen, dass auch hier gröbere Veränderungen fehlten und dass der Versuch aseptisch geblieben war, wie auch aus dem völligen Ausbleiben entzündlicher Erscheinungen hervorging. Das Vorkommen feinerer Veränderungen, wie im vorigen Falle, war jedoch nicht sicher zu beurtheilen. Der histologische Befund der Retina stimmte aber mit dem des letzteren vollkommen überein. Da die Untersuchung an Schnittpräparaten über die Veränderungen des Pigmentepithels weniger guten Aufschluss giebt, wurden hier zum Theil auch Flächenpräparate zu Hilfe genommen. Das vollständig gehärtete Auge wurde etwas hinter dem grössten Umfang äquatorial durchschnitten, wobei der ca. 10 mm lange Golddraht ganz in der vorderen Hälfte blieb. Sein hinterer Theil lag frei im Glaskörperraum, von zarten Streifen und Zügen leicht verdichteten Glaskörpergewebes umgeben; das vordere Ende steckte medial und unten im hinteren Theil der Linse; der angrenzende Glaskörper war stärker verdichtet und nach dem Fremdkörper hin zusammengezogen. In der Nähe des vorderen Endes des Fremdkörpers zeigte die Retina eine kleine, etwa 3 mm nach einwärts vorspringende Falte, bis zu welcher der verdichtete Glaskörper sich hin erstreckte. Andere seichte Abhebungen und Fältelungen der Retina schienen eher cadaverösen Ursprungs, da das Auge zwar noch warm, aber nicht unmittelbar post mortem in Müller'sche Flüssigkeit gelegt worden war. Der hintere Abschnitt des Auges wurde nun in horizontaler Richtung durch die Papille getheilt und die untere Hälfte zu Schnitten, die obere zu Flächenpräparaten benutzt. Horizontalschnitte durch die Eintrittsstelle des Sehnerven ergaben ganz dieselben Veränderungen, wie am anderen Auge, nur in etwas geringerer Ausdehnung. Wo der Grad der Atrophie von einer Stelle zur anderen wechselte, sah man besonders klar, wie an den stärker atrophischen Stellen die Stäbchen und äusseren Körner durch die grossen pigmentirten Körnchenzellen ersetzt wurden. Die Stäbchen zeigten stellenweise nur die halbe Höhe, ehe sie vollständig verschwanden. Besonders ausgesprochen war hier die starke Entwickelung des Stützgewebes der Nervenfaserschicht und Papille und die Verdickung der Gefässwände. Beim Ablösen der Retina bleibt das Pigmentepithel grösstentheils auf der Aderhaut sitzen, im Bereich des Markflügels aber auf der Retina;

die Grenze bildet eine horizontal gerichtete dunkler pigmentirte Linie. Das auf der Chorioidea sitzen gebliebene Pigmentepithel zeigt in der Nähe der Papille eine sehr ungleiche Grösse der Zellen, die zum Theil enorm gross, zum Theil auffallend klein sind. Auf der Mosaik der polygonalen sind stellenweise rundliche, mit braunen Pigmentkörnchen dicht erfüllte Zellen aufgelagert. Die Pigmentkörnchen der letzteren sind rund, nicht stäbchenförmig, ebenso auch an manchen der darunter liegenden unregelmässig polygonalen Zellen, während weiterhin, wo die regelmässige Mosaik mit ihren Oeltropfen wieder in normaler Weise auftritt, sich lauter zierliche Pigmentstäbchen in den Zellen finden. Unterhalb des Pigmentepithels erkennt man in der Choriocapillaris vereinzelte Lymphkörperchen. Von der Innenfläche der markhaltigen Retina lässt sich die Gefässausbreitung leicht im Zusammenhang abheben; es gelingt dies, wenn auch weniger leicht, auch an der normalen Retina, was dadurch ermöglicht wird, dass die Hauptverzweigungen der Gefässe der Innenfläche der Retina nur aufgelagert sind. Die Gefässe bilden zierliche, etwas steife Verästelungen, die schon für das blosse Auge dicker als normal erscheinen und in der That die beträchtliche Verdickung ihrer Wandungen bei mikroskopischer Untersuchung noch besser als an den Schnittpräparaten erkennen lassen.

1880 Versuch 17.

20. XII. 1880. Kleines weisses Kaninchen. Am rechten Auge wird ein 7 mm langer, zugespitzter, am dickeren Ende ca. $^2/_3$ mm dicker Silberdraht durch den Rectus superior mit antiseptischen Cautelen in den Glaskörper eingestochen. (Das Silber war, wie die spätere Untersuchung ergab, kupferhaltig.)

Nach $^3/_4$ Stunden ist die Bindehaut an der Einstichsstelle etwas gewulstet. Mit dem Augenspiegel Medien klar, Fremdkörper mit Ausnahme des oberen Endes frei zu sehen.

Nach 2 Stunden kleiner Trübungsstreif in der hinteren Corticalis der Linse. Die Spitze des Fremdkörpers steht schon tiefer, das obere Ende ist noch nicht zu sehen. Gefässe der Retina und Chorioidea ziemlich stark gefüllt.

21. XII. Einstichsstelle geschlossen, nur noch wenig injicirt und gewulstet. Linsentrübung nicht stärker. Silberdraht in seiner ganzen Länge frei, metallisch glänzend sichtbar, nahezu vertical gerichtet. Netzhautgefässe und Augengrund normal.

22. XII. Netzhautarterien eher enger geworden.

24. XII. Netzhautarterien entschieden eng. Der markhaltige Theil der Retina vielleicht eine Spur getrübt.

25. XII. Auge jetzt äusserlich ganz normal. Der Silberdraht ist hinuntergefallen und liegt in der unteren Aequatorialgegend querüber auf der Netzhaut. Schräg über seine Spitze hin zieht sich ein kleines Blutgerinnsel, das sich noch eine Strecke weit in den Glaskörper hineinzieht. Die Trübung der Linse besteht fort.

27. XII. Das Blutgerinnsel entfärbt. Netzhautarterien fortwährend eng.

28. XII. Die Spitze des Silberdrahtes hat ein kleines Loch in die marklose Retina gebohrt, durch welches die Chorioidea deutlich frei zu Tage tritt, die Ränder getrübt.

29. XII. Das Loch innerhalb der getrübten Stelle heute nicht mehr deutlich zu erkennen. Netzhautgefässe sehr eng, fadenförmig. Die Ausstrahlung der markhaltigen Faserbündel erscheint heute auf der lateralen Seite ungleich, fleckig, und tritt noch weniger als sonst beim Albino hervor.

31. XII. Die Netzhauttrübung an der Stelle der Verletzung hat nicht zugenommen. Linsentrübung vermindert.

1. I. 1881. Neben der Spitze des Drahtes zeigt sich eine kleine frische Blutung.

3. I. Die Blutung bis auf einen geringen Rest verschwunden. Am dicken Ende finden sich jetzt einige kleine weisse Fleckchen auf der Retina; vermuthlich ebenfalls Folgen von Verletzung durch den beweglichen Fremdkörper. Sonst unverändert.

8. I. Von den Veränderungen an den beiden Enden des Fremdkörpers aus haben sich zarte Trübungen in den angrenzenden Glaskörper hinein entwickelt. Silberdraht noch immer frei, metallisch glänzend.

12. I. Neben dem oberen und unteren Rande des Silberdrahtes sind allmälig zahlreiche kleine dunkle Fleckchen zum Vorschein gekommen, anscheinend in der Epithelschicht gelegen, jedenfalls die Aderhautgefässe deckend. Die letzteren scheinen stark ausgedehnt, aber äusserlich am Auge keine Injection, nur vielleicht die Iris etwas stärker geröthet. Die Netzhautgefässe eng, die Arterien sogar fadenförmig. Die markhaltigen Fasern der Retina entschieden atrophirt, so dass die Aderhautgefässe abnorm deutlich hervortreten. Am medialen Markflügel neben der Papille eine seichte, umschriebene Abhebung.

2. II. Der Silberdraht an den Enden von etwas Trübung verschleiert, doch noch grösstentheils metallisch glänzend. Die dunklen Fleckchen in seiner Umgebung haben sich noch etwas weiter ausgebreitet und zeigen sich auch in den von den Enden des Fremdkörpers ausgehenden zarten Glaskörpertrübungen. Auch die Veränderungen an der markhaltigen Retina haben eher noch etwas zugenommen. An der Grenze der seicht abgehobenen Partie, wie auch an anderen Stellen des markhaltigen Theiles finden sich einige schmale, nicht sehr dunkle Pigmentfleckchen. Die umschriebene Linsentrübung hat sich erheblich aufgehellt.

14. II. Alle Veränderungen noch etwas stärker ausgesprochen. Thier getödtet. Auge in Müller'sche Flüssigkeit gelegt.

Die makroskopische Untersuchung des gehärteten Auges bestätigt die im Leben gesehenen Veränderungen. Der Fremdkörper liegt auf dem vorderen Theil der Retina querüber und ist in seiner ganzen Ausdehnung und besonders am einen Ende durch etwas dichteres fibrilläres Gewebe mit zum Theil pigmenthaltigen Bindegewebszellen fixirt.

Die mikroskopische Untersuchung geschah hauptsächlich an Celloidinschnitten, die theils parallel dem horizontalen Meridian durch die Papille, theils äquatorial geführt wurden. Eine Atrophie der Nervenfasern war hier ebenfalls mittelst der Weigert'schen Methode nicht nachweisbar, dagegen fanden sich ganz ähnliche Veränderungen wie in den Versuchen mit Golddraht, zum Theil noch ausgesprochener. Das Stützgewebe der Papille ist stärker entwickelt und kernreicher, die Wandungen der Gefässe etwas verdickt; an der Oberfläche der Papille sind sie von fibrillärem Gewebe eingehüllt, das ziemlich reich an Leukocyten ist, welche zum Theil braune Pigmentkörnchen einschliessen; der angrenzende, zart wellig-fibrilläre Glaskörper enthält gleichfalls einzelne Lymphkörperchen. Auch in der Nervenfaserschicht findet sich an den Gefässen etwas grösserer Kernreichthum. Die Gefässschicht nebst Hyaloidea ist arkadenförmig von der Faserschicht abgehoben und der Zwischenraum mit Eiweisstropfen erfüllt. In geringem Abstand von der Papille findet sich eine umschriebene Verdickung der Faserschicht, durch Einlagerung grosser kolbiger Gebilde, die an die verdickten Nervenfasern bei Retinitis albuminurica erinnern, sich aber nicht deutlich in Nervenfasern verfolgen lassen. Bei Weigert'scher Färbung ziehen nur einzelne gut erhaltene Nervenfasern durch den Heerd hindurch; die kolbigen Gebilde haben eine hellere braune Farbe angenommen.

Auch hier fehlen Stäbchenschicht und äussere Körnerschicht in der Umgebung der Papille eine Strecke weit und erlangen erst in grossem Abstand ihre normale Dicke; die atrophischen Stellen wechseln mit besser erhaltenen ab; an ersteren treten wieder die mit braunem Pigment erfüllten Körnchenzellen auf, die sich hier auch entfernter von der Papille,

selbst in mehrfacher Schicht über einander, finden. An den Enden der Markflügel besteht jederseits eine umschriebene Abhebung der Retina in Gestalt einer 1—2 mm hohen Falte.

Viel bedeutendere Veränderungen zeigt der untere Theil der Retina an der Stelle, wo der nach unten gefallene Fremdkörper ein Loch in dieselbe gebohrt und eine kleine Blutung erzeugt hatte. Die Retina zeigt hier in der That eine Lücke, an deren Rändern sie theilweise abgelöst, gefaltet und mehr oder minder hochgradig degenerirt ist. Das Stützgewebe ist stark und unregelmässig gewuchert, die Stäbchenschicht geschwunden und auch die übrigen nervösen Elemente atrophirt. An der Aussenfläche der Retina und Innenfläche des auf der Aderhaut sitzen gebliebenen Pigmentepithels finden sich zahlreiche, mit gelbbraunem Pigment erfüllte rundliche Körnchenzellen. Der angrenzende Glaskörper ist fibrillär und mässig von Leukocyten durchsetzt.

Ueberblickt man die hier geschilderten Befunde, so kann man nicht umhin anzunehmen, dass sich dabei in der Retina und im Glaskörper proliferative und entzündliche Veränderungen, mit Ausgang in partielle Atrophie nervöser Elemente, abgespielt haben. Es ist allerdings auffallend, dass die Atrophie der äusseren Netzhautschichten vorzugsweise in der Umgebung der Papille auftrat, ziemlich weit entfernt von dem Fremdkörper, während im vorderen Theil der Netzhaut diese Schichten ziemlich gut erhalten waren. Ich habe deshalb eine Anzahl normaler Kaninchenaugen auf das Verhalten der äusseren Netzhautschichten im Bereich des markhaltigen Abschnittes vergleichsweise untersucht. Es hat sich dabei gezeigt, dass hinter der Markstrahlung die Dicke der übrigen Schichten der Netzhaut beträchtlich geringer ist als im marklosen Theil der Netzhaut, und dass auch die Stäbchenschicht und äussere Körnerschicht nicht bis unmittelbar an die Papille heranreichen. Ein vollständiges Fehlen aller äusseren Schichten auf solchen Abstand von der Papille habe ich aber niemals gefunden, auch nicht bei Untersuchung eines mehrere Jahre alten Thieres, so dass auch nicht an eine Altersveränderung gedacht werden kann. Es wird dadurch auch die mögliche Annahme hinfällig, dass vielleicht die von der Markstrahlung bedeckten äusseren Netzhautschichten, die wegen der mangelnden Transparenz der ersteren zum deutlichen Sehen weniger brauchbar sind, mit der Zeit durch Nichtgebrauch atrophirten. Auch die zahlreichen, kugeligen, braungelbes Pigment enthaltenden Zellen an der Stelle der äusseren Netzhautschichten in der Umgebung der Papille kommen bei normalen Augen nicht vor, wenn ich auch bei solchen einige Male dicht neben der Papille einzelne derartige Zellen beobachtet habe. Ich muss daher, da keine andere Ursache vorliegt, die peripapilläre Atrophie der Retina ebenfalls der Fremdkörperwirkung zuschreiben.

Aus den vorstehenden Beobachtungen geht hervor, dass selbst chemisch so indifferente Substanzen, wie Gold und Silber, ja sogar chemisch reines Gold, im Auge gewisse pathologische Processe hervorrufen, welche wohl nur durch eine chemische Wirkung derselben zu erklären sind. Wollte man behaupten,

dass an eine solche Wirkung gar nicht gedacht werden könne, weil die genannten Substanzen in den Körpersäften unlöslich seien, so ist hiergegen einzuwenden, dass wenigstens für das Silber die Löslichkeit im thierischen und menschlichen Körper sichergestellt ist. Es wird dies bewiesen durch die Beobachtungen von G. Lewin[1]) und von Blaschko[2]) über locale Argyrie der Haut bei Silberarbeitern, deren Entstehung von B. aufgeklärt wurde. Es handelt sich um Eindringen feiner Silbersplitterchen in die Haut, in deren Umgebung durch theilweise Lösung des Metalls eine Silberimprägnation der Gewebe, besonders der elastischen Fasern, zu Stande kommt. Ferner berichtet Zaleski[3]) über eine sehr weit gediehene Arrodirung und Auflösung einer silbernen Trachealcanüle, welche zwei Jahre hindurch dauernd getragen worden war, und im Anschluss daran über einen Versuch bei einer Katze, bei welcher eine gleiche Canüle von 1,989 Gramm Gewicht um 5,6 Milligramm (= 0,28 %) abnahm. Z. nimmt eine allmälige Lösung des Silbers durch Wirkung von Chloriden in alkalischer Lösung an. Wenn dieselbe für das Silber nachgewiesen ist, kann ihre Möglichkeit auch für das Gold nicht bezweifelt werden, obwohl dieses Metall sicher in weit geringerem Grade der Lösung unterliegt. Hiermit steht auch das viel spätere Eintreten der ophthalmoskopischen Veränderungen bei Fremdkörpern aus Gold im Vergleich mit solchen aus Silber im Einklang. Dass es sich hier nicht um die blosse mechanische Wirkung der Fremdkörper handelt, wird dadurch bewiesen, dass die Veränderungen keineswegs nur an der Berührungsstelle mit den Augenhäuten, sondern auch weit entfernt davon, besonders ausgesprochen in der Umgebung der Sehnervenpapille auftraten. Ob die Wirkungen bei den Glaskörperversuchen der geringen Legirung mit Kupfer zuzuschreiben sind, muss ich dahingestellt sein lassen; jedenfalls beweisen aber die Versuche an der vorderen Augenkammer, dass Proliferation von Endothelien, Riesenzellenbildung und eine geringe Leukocytenemigration auch durch chemisch reines Gold hervorgerufen werden. Der mechanische Druck kann dabei sicher nicht als Ursache angeschuldigt werden, weil dann die Veränderungen sich früher und rascher entwickeln müssten und weil bei dem bedeutenden Druck, den nach dem Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung die Iris auszuhalten hatte, doch auch in ihrem Gewebe irgend welche Wucherungserscheinungen hätten auftreten müssen, wovon aber Nichts zu finden war.

1) G. Lewin. Ueber locale Gewebe-Argyrie. Berl. klin Wochenschr. 1886. No. 26.

2) Blaschko. Ueber das Vorkommen von metallischem Silber in der Haut von Silberarbeitern. Monatsh. f. prakt. Dermatologie. 1886. No. 5.

3) Zaleski. Ueber Unzweckmässigkeit der Silbercanülen nach Tracheotomie. Ein Beitrag zur Aetiologie der Argyrie. Berl klin. Wochenschr. 1888. No. 16.

XVI. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Glas.

1. Versuche an der vorderen Augenkammer.

Gleich indifferent wie gegen Golddrähte verhielt sich das Auge in der ersten Zeit gegen die Wirkung in die vordere Kammer eingeführter Glassplitter. Nach längerem Verweilen derselben machten sich aber doch leichte, stetig weitergehende Proliferationserscheinungen bemerkbar, die ich auch hier nicht anders als durch eine chemische Wirkung glaube erklären zu können.

Ich theile einen solchen, längere Zeit fortgesetzten Versuch etwas ausführlicher mit.

1879 Vers. XXXVb. Ein durch directes Einstechen in die vordere Kammer gebrachter, 6 mm langer, spitzer Glassplitter lag, nach Resorption der Anfangs aufgetretenen zarten Fibringerinnung am Pupillarrande, völlig frei der Iris auf und blieb daselbst Wochen lang ohne Spur von umgebender Exsudation liegen. Die Hornhaut zeigte nur an der Einstichsstelle und am Ende des Fremdkörpers, das sich hier etwas eingespiesst hatte, eine punktförmige Trübung; die Bindehaut frei von Injection. 7 Wochen nach der Einführung fiel der Splitter auf den Boden der vorderen Kammer hinab, wobei er die Hornhaut an einer Stelle leicht streifte, und blieb auf dem unteren Theil der Iris liegen. Von jetzt an entwickelte sich, ohne merkliche Injection, eine zarte Trübung in dem den Fremdkörper deckenden Randtheil der Hornhaut und an deren hinterer Fläche, obwohl der Fremdkörper festsass und seine Lage nicht mehr änderte. 5 Monate nach der Operation war diese Trübung schon sehr deutlich entwickelt; nach 8 Monaten konnte der Glassplitter nur bei seitlicher Beleuchtung mit der Lupe noch gesehen werden und erschien zart irisirend; auch fand sich oben eine feine hintere Synechie. Ein Jahr nach der Operation war die Hornhaut von unten her bis zur Mitte diffus getrübt, aber vollkommen glatt und glänzend, am unteren Rande eine zarte Verlängerung der Gefässe und sehr leichte Conjunctivalinjection. Der Fremdkörper war selbst bei Focalbeleuchtung kaum mehr zu sehen. Die Pupille leicht vertical oval, durch Schrumpfung der bindegewebigen Producte etwas nach unten gezogen; am oberen Pupillarrand eine kleine Pigmentwucherung. Zwei Monate später, also 14 Monate nach Einführung des Fremdkörpers, nachdem die Hornhauttrübung noch opaker geworden war und den Fremdkörper gar nicht mehr durchblicken liess, wurde das Auge frisch zur anatomischen Untersuchung gebracht, die folgendes Ergebniss lieferte.

Die Hornhaut wird ringsum abgeschnitten und zurückgeklappt und zeigt sich dabei im unteren Abschnitt, soweit die Trübung reicht, durch ein zartes, zum Theil pigmentirtes

Bindegewebe mit der Iris verwachsen. Die Verwachsung lässt sich durch Zug mit der Pincette lösen. Durch dieses Gewebe ist auch der Glassplitter an die Vorderfläche der Iris angeheftet und grösstentheils verdeckt, so dass nur seine beiden Enden etwas vorstehen. Er lässt sich mit der Pincette aus der ihn bergenden Tasche leicht herausziehen. An der Iris zeigt sich nirgends eine Lücke oder sonstige Spur von gröberer Verletzung, der Fremdkörper war ihr einfach aufgelagert.

Die Cornea ist im Bereich der Trübung von einer dünnen, zum Theil ablösbaren Gewebsschicht bedeckt; unter dieser erscheint aber ihre Substanz selbst ebenfalls getrübt und stärker fibrillär. Die Auflagerung besteht, wie auch das die Iris deckende Gewebe, aus feinen, in verschiedener Richtung sich kreuzenden Fibrillenzügen, die theilweise areolär angeordnet sind, mit Kernen dazwischen; es macht den Eindruck, als ob die Fibrillen aus Ausläufern platter, endothelartiger Zellen hervorgegangen wären. Das Endothel ist am durchsichtigen Theil der Hornhaut erhalten und erstreckt sich auch noch zum Theil auf die der vorderen Kammer zugekehrte Seite der Auflagerung.

Der Glassplitter erscheint glatt und bietet keine deutlichen Spuren von Arrosion dar.

Obiger Versuch scheint mir, trotz dem Mangel einer sichtbaren Veränderung des Glases, doch dafür zu sprechen, dass eine chemische Einwirkung stattgefunden hat, die natürlich eine, wenn auch noch so geringe, Lösung voraussetzt. Da der Fremdkörper viele Monate lang im unteren Kammerwinkel fixirt war und dennoch die Gewebsproliferation stetig weiter ging, reicht die Annahme einer blossen mechanischen Wirkung nicht aus. Es ist übrigens bekannt, dass Glas, besonders in schwach alkalischen Flüssigkeiten, nicht ganz unlöslich ist, wenn auch merkliche Mengen nur durch längeres Kochen in Lösung gehen.

Um über die Möglichkeit der Resorption eine Vorstellung zu bekommen, habe ich in einigen Versuchen fein zerriebenes Glas aseptisch in die vordere Kammer gebracht.

Es diente dazu braunes Flaschenglas, das im Achatmörser zermahlen, in Wasser aufgeschwemmt, eine gelbliche Milch bildete, deren feinste Partikel lange suspendirt blieben. Das Pulver wurde zur möglichsten Befreiung von etwaigen Spuren fremder, organischer Beimengungen mit Salpetersäure behandelt, gut gewaschen und geschlämmt, der Schlamm mit destillirtem Wasser gekocht, das Wasser verdampft, der Rückstand mit frischem Humor aqueus vom Kaninchen angerührt und zur Injection in die vordere Kammer benützt.

Die Versuche (1880 Vers. 2 a und b, 1881 Vers. 55 und 56) hatten auch den Zweck, zu prüfen, ob durch die vielfache mechanische Reizung seitens der feinen, eckigen Glaspartikelchen ein stärkerer entzündlicher Zustand entstehen würde. Bei mikroskopischer Untersuchung des Glasschlamms erschienen alle Partikelchen eckig und mit scharfen Kanten und Spitzen versehen. Es erwies sich als nicht ganz leicht, eine grössere Menge dieses Glaspulvers frei auf die Iris zu bringen. Wenn ich mich, um möglichst viel Material einzuführen, zur Injection einer weiten Stichcanüle bediente, floss das Kammerwasser ab und das in reichlicher Menge zurückbleibende Glas-

pulver wurde in eine Fibringerinnung eingeschlossen. Ich musste daher eine feinere Stichcanüle benutzen, die sich zwar leicht verstopfte, so dass weniger von der Substanz in das Auge eindrang, durch welche ich aber doch einen Theil des Pulvers frei auf die Iris und Pupille bringen konnte. Es trat nur ziemlich geringe Injection auf, die nicht stärker war und nicht länger anhielt, als bei Zinnoberinjection, und der eingebrachte Glasstaub verminderte sich ziemlich rasch. Nach 14 Tagen war schon das Meiste resorbirt, nach 4 Wochen nur noch einige Pünktchen auf der Iris und geringe, im unteren Kammerwinkel zusammengeballte Reste übrig geblieben.

Den Vorgang der Resorption habe ich nicht weiter verfolgt, und kann daher nicht angeben, ob auch hier die Partikelchen von Lymphkörpern aufgenommen und fortgeführt wurden. Jedenfalls ergiebt sich aber daraus, dass eine noch so vielfältige mechanische Reizung, wie sie durch die feinen Glassplitter bewirkt werden musste, zur Entstehung einer nennenswerthen, zumal eitrigen Entzündung nicht genügt, und dass in der That eine Resorption des Glases möglich ist.

Besonders zahlreiche Versuche habe ich an der vorderen Kammer des Kaninchens mit kleinen Glasröhrchen angestellt, die 5—6 mm lang, abgerundet und am einen Ende geschlossen, theils mit Luft, theils mit destillirtem Wasser, theils mit natürlichem oder künstlichem Humor aqueus ($^3/_4$ % Chlornatrium mit 1 p. m. kohlensaurem Natrium) gefüllt waren[1]).

Dieselben dienten zunächst als Controle bei einer im XXXIV. Abschnitt mitzutheilenden Reihe von Versuchen, bei denen gleiche Röhrchen mit verschiedenen chemischen Substanzen gefüllt, zur Prüfung der entzündungerregenden Wirksamkeit der letzteren in das andere Auge desselben Thieres eingebracht wurden. Sie gaben aber auch besonders guten Aufschluss über die Wirkungen, welche Fremdkörper aus Glas für sich allein hervorbringen, weil geringfügige Entzündungsproducte im Lumen zurückbleiben und der Beobachtung im Leben dadurch besser zugänglich sind, besonders aber weil die Röhrchen, ähnlich wie die Glaskammern Ziegler's, nach Beendigung des Versuchs bequem der mikroskopischen Untersuchung unterworfen werden können.

Die Glasröhrchen liessen sich bei ihrer gerundeten Oberfläche mit Leichtigkeit in die vordere Kammer einschieben, der Verlust an Kammerwasser war nicht sehr beträchtlich und der Eingriff an sich höchst geringfügig. Von 16 derartigen Versuchen fällt einer wegen Wundinfection, die durch einen Versuchsfehler bedingt war, aus, die übrigen ergaben im Wesentlichen völlig übereinstimmende Resultate. Die Röhrchen wurden wiederum mit der Iris durch Fibrin

1) 1883 Vers. LXXXIV b bis LXXXVII b (mit Luft), 1886 Vers. 46 b bis 48 b, 51 b bis 54 b, 62 a, 63 a (mit destillirtem Wasser), 1886 Vers. 62 b, 63 b (mit natürlichem Humor aqueus), 1883 Vers. L b (mit künstlichem Humor aqueus).

verklebt, das auch in der Pupille eine zarte Membran bildete; letztere verschwand nach 1—2 Tagen, während das Röhrchen in der Regel etwas länger an der Iris haften blieb; nur selten fiel es schon nach 3 Tagen, meistens erst nach 5—6, zuweilen auch nicht früher als nach 10—13 Tagen auf den Boden der vorderen Kammer hinunter; man bemerkte dabei, dass das Fibrin eine Art nach vorn offener Tasche bildete, aus welcher der Fremdkörper sich löste und herausfiel. Nach Resorption des Fibrins blieb an den Enden, wo das Röhrchen gesessen hatte, in der Regel eine kleine Auflagerung auf der Iris zurück. Die Conjunctivalinjection verschwand nach wenigen Tagen, trat aber zuweilen späterhin, wenn das Röhrchen unten lag, an dem entsprechenden unteren Theil des Hornhautumfanges in leichtem Grade wieder auf. Während nun in den ersten Tagen der Inhalt der mit destillirtem Wasser oder Humor aqueus gefüllten Röhrchen sich völlig rein und klar dem Beobachter darbot, trat nach 5 Tagen, seltener schon früher, im Grunde des Röhrchens ein geringer weisslicher Absatz von nicht mehr als $^1/_1$—$^1/_3$ mm, seltener $^1/_2$ mm Höhe auf, der mit der Lupe deutlich zu erkennen war, und, wie die mikroskopische Untersuchung später ergab, aus einer Ansammlung von Eiterkörperchen bestand. Abgesehen von der etwas wechselnden Menge des Absatzes war dieser Befund der gleiche, mochten die Röhrchen mit destillirtem Wasser oder mit natürlichem oder künstlichem Humor aqueus gefüllt sein; nur zweimal, wo das Röhrchen frühzeitig hinuntergefallen und unten horizontal gelagert war, wurde der Absatz ganz vermisst. Lag das Röhrchen schräg, so erschien der Absatz als zarter, eben merklicher Belag der Innenwand. Offenbar musste die Ansammlung der Eiterkörperchen im Grunde des Röhrchens bei gleicher Menge derselben im Kammerwasser begünstigt werden, wenn die Oeffnung hoch stand, dagegen gestört, wenn sie im gleichen Niveau oder gar tiefer stand als der Grund. Doch konnte auch bei schräger oder horizontaler Lage des Röhrchens der Absatz sich am unteren Ende desselben befinden, was sich durch die wechselnde Lage des Röhrchens und die Klebrigkeit der Zellen erklärt.

Späterhin vermehrte sich der Absatz nicht noch weiter, sondern blieb unverändert bestehen, oder nahm sogar durch Lageveränderung des Röhrchens wieder ab. Die Beobachtung wurde bis zu 3 Wochen fortgesetzt, wobei, abgesehen von gelegentlichen, durch Verletzung des Endothels bedingten, geringfügigen Hornhauttrübungen, wie sie früher beschrieben wurden, die Augen sich völlig reizlos verhielten. Dies trifft mit den Beobachtungen bei Glassplittern überein, in deren Umgebung erst nach noch längerer Zeit eine zarte Bindegewebsneubildung zu Stande kam. Nach Beendigung des Versuchs (nach 5 Tagen bis 3 Wochen) wurden die Röhrchen, zur Prüfung auf ihre Reinheit von Mikrobien, aseptisch dem Auge entnommen, ohne Anwendung chemischer

Desinfectionsmittel, nur mit Benutzung durch Hitze sterilisirter Instrumente, und in einem Gelatinerohr bei 20—22° C. der Cultur unterworfen. Dabei wurde durch vorsichtiges Schmelzen der Gelatine in der Hand das Röhrchen in die erstere eingebettet, so dass es bald tiefer von ihr umhüllt, bald dicht unter der Oberfläche gelagert war, bald noch etwas darüber hervorragte. In keinem Falle wurde ein positives Resultat der Cultur beobachtet.

Nachträglich kamen die Röhrchen noch zur mikroskopischen Untersuchung. Sie waren dünn genug, um in einer mit $^3/_4$ % NaCl-Lösung gefüllten Zelle in toto mit schwachen Vergrösserungen untersucht zu werden, zuweilen liess sich selbst eine 300malige Vergrösserung verwenden. Die Ergebnisse wurden später nach Behandlung mit Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol noch bestätigt, wobei besonders Fuchsinfärbung gute Dienste leistete; auch durch vorsichtiges Zerdrücken der Röhrchen oder Herausholen des Inhaltes wurden Präparate erhalten, die die Anwendung beliebig starker Vergrösserungen gestatteten, wobei die Abwesenheit von Mikrobien auch noch auf diesem Wege bestätigt wurde. Es ergab sich hierbei, dass, wie schon bemerkt, der weissliche Absatz in der That aus einer lockeren Anhäufung von Eiterkörperchen bestand. Darüber befand sich ein Fibrinnetz, das zuweilen noch einzelne Eiterkörperchen einschloss und öfters in der Axe des Röhrchens zu einem Strang zusammengezogen war; nach dem freien Ende hin ging dieser Strang mehrmals in ein kleines, die Oeffnung einnehmendes Pfröpfchen über. Die Innenwand des Röhrchens zeigte constant, von der Oeffnung an beginnend und mehr oder minder weit nach dem Grunde hin sich erstreckend, einen nicht continuirlichen Belag zarter, platter, endothelartiger Zellen. Dieselben waren spindel- oder sternförmig oder sonst unregelmässig gestaltet, hatten zarte, in feine Fibrillen auslaufende Fortsätze, vielfach von bogigem, areolärem Verlauf und ziemlich grosse, ovale, bläschenförmige Kerne. Diese Zellen lagen theils vereinzelt, theils in Züge oder Streifen geordnet, die mit ihren Fortsätzen rundliche Lücken umgrenzten. Sie waren so zart, dass sie ohne besondere Aufmerksamkeit leicht zu übersehen gewesen wären, und erst nach Färbung an der Innenfläche des Röhrchens deutlicher zum Vorschein kamen. An der Aussenfläche wurde ein Zellenbelag, wie auch eine sonstige Auflagerung, stets vermisst. Constant vorhanden waren dagegen das zarte Fibrinnetz im Lumen und der Endothelbelag der Innenwand, dessen Nachweis nur in einem Falle etwas mangelhaft blieb.

Bei zwei Thieren wurde am einen Auge das Röhrchen mit destillirtem Wasser, am anderen mit frischem Humor aqueus vom Kaninchen gefüllt; beide Male war bei dem Humor-aqueus-Röhrchen der Belag im Grunde merklich stärker als bei dem anderen. Es kann sich dabei um einen Zufall gehandelt haben; bei einem Versuch mit künstlichem Humor aqueus, wo das Röhrchen

horizontal im unteren Theil der vorderen Kammer lag, wurde kein Absatz im Lumen beobachtet.

In vier Fällen, wo die Röhrchen mit Luft gefüllt waren, habe ich nur einmal einen geringen, mit blossem Auge sichtbaren Eiterzellenbelag der Röhrchenwand gesehen, in den übrigen Fällen erschien der Inhalt völlig klar. Die mikroskopische Untersuchung erwies indessen, dass auch hier der gleiche Endothelbelag und das zarte Fibrinnetz im Lumen nicht fehlten und dass in letzteres wenigstens vereinzelte Eiterkörperchen eingelagert waren. Während des Aufenthaltes der Röhrchen in der vorderen Kammer nahm die Luft von der Mündung an zuerst rasch, dann langsamer ab; wenn sie wegen Tiefstandes der Oeffnung nicht entweichen konnte, waren 14 Tage bis 3 Wochen erforderlich, ehe die letzte Luftblase im Grunde verschwunden war. Es liegt auf der Hand, dass durch die Luft der Diffusionsverkehr zwischen Röhrcheninhalt und Umgebung gestört war, und dass hierdurch ein Unterschied in der Wirkung entstehen konnte.

Die Einflüsse, welche die in die vordere Augenkammer eingeführten Fremdkörper aus Glas auf die Wandungen derselben ausüben, sind zum Theil sicherlich einfach mechanische. Bei der freien Beweglichkeit, welche den von der Iris gelösten Glasröhrchen zukommt, wird es trotz ihrer glatten Oberfläche leicht vorkommen, dass der zarte Endothelbelag der Hornhaut oder auch der Iris stellenweise abgestreift wird, was dann das Auftreten von Regenerationsvorgängen bewirkt und, wenn dies sich mehrfach wiederholt, auch wohl zu Wucherung des Endothels führen kann; zugleich hat die Entblössung der Hornhaut Quellungstrübung derselben und davon abhängige Veränderungen zur Folge. In der That konnte ich mich von dem Vorkommen von Endotheldefecten direct überzeugen.

In einem Fall, wo das Röhrchen am 3. Tag heruntergefallen war und von da an seine Lage mehrfach änderte, trat im unteren Theil der Hornhaut eine leichte diffuse Trübung mit zarter Verlängerung des Randschlingennetzes auf. Die anatomische Untersuchung der frischen Hornhaut von der inneren Fläche her ergab nach 14 Tagen einen grossen Endotheldefect im Bereich der Trübung, der auch bei Behandlung mit Silberlösung sehr klar hervortrat. Ein Theil der Stelle, wo der regelmässige Endothelbelag fehlte, war von unregelmässig übereinander geschichteten platten Zellen bedeckt, die aus einer Wucherung des Endothels entstanden zu sein schienen.

In einem anderen Falle wurde erst nach einem Monat eine geringe und wenig ausgedehnte Trübung am unteren Hornhautrand bemerkt. Das Röhrchen hatte sich etwas verschoben, und die Stellen, wo es mit seinen Enden aufgelegen

hatte, waren durch eine saturirtere Trübung bezeichnet. Die sogleich vorgenommene anatomische Untersuchung ergab hier keinen Endotheldefect, sondern eine ganz ausgesprochene locale Endothelwucherung. Die Descemet'sche Membran war von einer zarten Auflagerung aus über einander geschichteten platten Zellen bedeckt, die an Flächenpräparaten continuirlich in das die übrige Oberfläche deckende Endothel überging. An letzterem war zu bemerken, dass in der Nähe der Auflagerung die Zellen sich vergrösserten und mit ihren Rändern über einander schoben, so dass sie, von der Fläche gesehen, weit in das Bereich der Nachbarzellen hineingriffen und sogar die Kerne zu durchschneiden schienen. Weiterhin lagerten sich die Zellen noch stärker über einander, sie wurden grösser, ihre Contouren unregelmässiger, sie erhielten Fortsätze, zum Theil von areolärem Verlauf; die Kerne wurden sehr gross, oval oder unregelmässig gelappt und sonst in ihrer Form verändert. Dazwischen fanden sich kleine Zellen, mit stark gekerbten, lebhafter gefärbten Kernen, denen der Eiterzellen ähnlich, aber ohne den deutlichen Protoplasmaleib. Trotzdem die Behandlung mit Müller'scher Flüssigkeit den Nachweis von Kerntheilungsfiguren nicht gestattete, konnte an der Auffassung des Befundes als einer Endothelproliferation kein Zweifel sein.

Die angrenzende Hornhautsubstanz zeigte eine deutlicher fibrilläre Beschaffenheit und im Vergleich zur Umgebung eine entschiedene Vermehrung der fixen Zellen, die zahlreicher und unregelmässiger angeordnet waren, als in der Norm; auch fand sie sich von langen schmalen Zellen mit ähnlich geformten Kernen und spärlichen Lymphkörperchen durchsetzt. Die Iris bot, entsprechend der Lage des Röhrchens, eine leistenartige Prominenz, die sich an Dickendurchschnitten als ein geschichtetes Gewebe erwies, das aus abwechselnden Lagen einer hyalinen Substanz und dazwischen eingeschlossenen Zellen bestand; auch von der Fläche her zeigten sich hyaline Membranen mit ziemlich grossen Kernen ohne deutliches Zellprotoplasma.

In diesem Falle tritt schon ein Missverhältniss zwischen der sicherlich nur geringen mechanischen Einwirkung und den objectiv nachgewiesenen Veränderungen hervor, indem die Zellenproliferation weit über den Ersatz der etwa durch mechanische Einwirkung entstandenen Defecte hinausgeht. Da aber der Versuch über die Intensität und Häufigkeit der mechanischen Schädigung des Gewebes keinen bestimmten Aufschluss giebt, so lässt er sich zu einem sicheren Schluss nicht wohl verwerthen. Dagegen scheint mir in dem zuerst angeführten Versuch mit dem Glassplitter die mechanische Wirkung deshalb zur Erklärung nicht zu genügen, weil der Splitter zwar Anfangs frei beweglich war, aber weiterhin vollkommen festsass und an seiner Stelle durch die umgebende Bindegewebsproliferation fixirt wurde. Von da an konnte von einer mechanischen

Wirkung desselben keine Rede mehr sein; da aber trotzdem die einkapselnde Bindegewebswucherung stetig weiter ging, muss zu ihrer Erklärung eine, wenn auch noch so schwache, chemische Einwirkung des Fremdkörpers angenommen werden. Zur Stütze dieser Ansicht werde ich weiter unten noch zahlreiche Erfahrungen von anderen chemisch indifferenten und anscheinend unlöslichen Substanzen beizubringen in der Lage sein.

Die Röhrchenversuche sind aber deshalb besonders werthvoll, weil sie an der Einlagerung in das Lumen die chemische Fernwirkung des Fremdkörpers, mit der grössten Deutlichkeit und zum Theil selbst für das blosse Auge, zu erkennen gestatten.

Es geht daraus hervor, dass auch ein so indifferenter Fremdkörper, wie ein mit Humor aqueus gefülltes Glasröhrchen, eine vermehrte Auswanderung und Ansammlung von Leukocyten am Orte des Reizes, und eine bis weit auf die Oberfläche des Fremdkörpers ausgedehnte, wenn auch nur sehr zarte Zellenproliferation bewirken kann. Die Ansammlung der Leukocyten im Grunde des Röhrchens kann auch nicht so gedeutet werden, dass ein Theil der im Kammerwasser normaler Weise vorhandenen Leukocyten ihrer spec. Schwere nach in das Röhrchen gerathen seien und sich da angesammelt hätten; die geringe Menge derselben im normalen Kammerwasser würde dafür nicht ausreichen, abgesehen davon, dass die Einwanderung auch bei schräger oder horizontaler Lage des Röhrchens erfolgt, so dass an eine einfache Senkung nicht gedacht werden kann. Ohne eine specifische Einwirkung chemischer Art auf die Eiterzellen würde auch nicht zu erklären sein, warum diese nur in dem Röhrchen sich ansammelten und nicht auch am Boden der vorderen Kammer, wo sie doch sonst als Hypopyon sich absetzen, wenn eine grössere Menge davon im Kammerwasser vorhanden ist.

Auf die Erklärung im Einzelnen kann ich erst weiter unten eingehen und begnüge mich vorläufig hier mit dem Nachweis, dass die mechanische Einwirkung des Fremdkörpers allein die Erscheinungen nicht in befriedigender Weise zu erklären, vermag und dass ein chemischer Einfluss desselben anzunehmen ist. Dass die beschriebenen Vorgänge nicht durch Verunreinigung mit Mikrobien bedingt waren, wird schon durch deren geringe Intensität sehr wahrscheinlich und durch das negative Ergebniss der Culturversuche sicher erwiesen. Es bleibt also nur noch die Annahme einer Verunreinigung mit minimalen Mengen lebloser entzündungerregender Substanzen übrig, die trotz aller auf die Versuche verwendeten Sorgfalt nicht ohne Weiteres für unmöglich gehalten werden kann. Ich glaube aber diese Vermuthung aus folgenden Gründen zurückweisen zu können. Mit den Röhrchen selbst kann kaum etwas von fremder Substanz eingeführt worden sein, da sie frisch durch Ausziehen

eines Glasrohrs an der Flamme hergestellt und bis zum Gebrauch zwischen zwei sorgfältig gereinigten und sterilisirten Uhrschalen trocken aufbewahrt wurden. Eher könnte in dem destillirten Wasser eine Spur fremder organischer Substanz enthalten gewesen sein; doch habe ich auch mit Wasser, das ich mit Sorgfalt selbst destillirt hatte, gleiche Resultate erhalten, und da sogar bei Benutzung von frisch dem lebenden Thier entnommenem Humor aqueus das Ergebniss dasselbe war, fällt diese Möglichkeit ebenfalls hinweg. Die Spritze, die zum Abziehen des Kammerwassers und zur Füllung der Röhrchen diente, war sehr gut gereinigt und längere Zeit in destillirtem Wasser gekocht; zur Füllung mit destillirtem Wasser bediente ich mich überhaupt keiner Spritze, sondern die Röhrchen wurden in einer reinen Glasschale mit destillirtem Wasser bis zur Verjagung der Luft erhitzt. Endlich wird die Annahme zufälliger Ursachen auch durch die Constanz der erhaltenen Resultate widerlegt.

2. Versuche mit Fremdkörpern aus Glas im Corpus vitreum.

Ganz ähnlich der Wirkung, welche Golddrähte im Glaskörper ausüben, ist die von Glassplittern, sowohl in Bezug auf das Ausbleiben von Entzündung als auf die allmälige Entwickelung leichter, mit dem Augenspiegel nachweisbarer Degenerationserscheinungen an der Retina und auf den pathologisch-anatomischen Befund, wie aus folgendem Versuche hervorgeht.

1879 Versuch XXXVa. 15. X. 1879. Mittelgrosses, grau und weiss gescheckes Kaninchen. Rechtes Auge. Ein ca. 8 mm langer, $^1/_2$ mm breiter, spitzer Glassplitter wird in den hinteren Bulbusraum eingeführt, indem Rectus superior und Augenhäute möglichst weit nach hinten mit seinem spitzen Ende durchstochen werden, wobei ein Tropfen Glaskörper ausfliesst. Nach $^1/_2$ Stunde wird der Glassplitter mit dem Augenspiegel in seiner ganzen Länge frei gesehen, mit silberglänzendem Reflex. Netzhautgefässe etwas ausgedehnt. Einstichsstelle geschlossen.

17. X. Noch etwas Injection und Schwellung der Bindehaut. Glassplitter frei im Corpus vitreum. Das breitere hintere Ende ruht dem Augengrund auf; dicht darüber sieht man die Einstichsstelle als kleinen runden weissen Fleck mit leichtem rothen Saum und minimalem dunklen Pünktchen in der Mitte. Augengrund sonst normal.

20. X. Bindehautinjection fast verschwunden. Das stumpfe Ende des Glassplitters etwas gesenkt.

27. X. Auge äusserlich normal. Glassplitter in seiner ganzen Länge vollkommen frei im klaren Glaskörper zu sehen. Die Einstichsstelle erscheint nur als kleiner glänzend weisser Fleck (in Folge der Lücke in der Aderhaut.) Sonst Augengrund völlig normal.

4. XII. Der Glassplitter hat sich etwas mehr gesenkt; sonst unverändert.

30. IV. 1880. Der Glassplitter liegt jetzt im vorderen unteren Theil des Corpus vitreum, schräg von oben hinten nach unten vorn, das spitze Ende nach oben, völlig frei; im Augengrund keine Veränderung.

20. VII. Unverändert.

30. X. Desgleichen.

16. XII. Ebenso.

12. I. 1881. Das breite Ende des Glassplitters mehr gesenkt, ruht auf dem Augengrund auf; in seiner Umgebung ein weisslicher Trübungsstreif, der sich um das Ende herumschlingt; nach sonstigen Beobachtungen wohl ein entfärbtes Blutgerinnsel. Die markhaltige Retina erscheint heute eigenthümlich wellig, wie gefaltet, wobei die Abhänge der Fältchen seidenartig glänzen. Netzhautgefässe gut gefüllt.

23. I. Auch das obere Ende des Fremdkörpers mehr gesenkt, aber frei von Trübung; der weissliche Streif am unteren Ende noch vorhanden. An verschiedenen Stellen des Augengrundes kleine, heller rothe Fleckchen, vielleicht in Folge leichter Verletzungen durch den Glassplitter. Die wellige Beschaffenheit der markhaltigen Retina unverändert.

14. II. Die Retina am unteren Ende des Glassplitters zeigt eine umschriebene Trübung, der weissliche Streif an letzterem tritt eher deutlicher hervor. Die wellige Beschaffenheit des markhaltigen Theils der Retina ist noch stärker geworden. Der marklose Theil erscheint jetzt, besonders dicht unterhalb der Papille und der Markflügel, graulich getrübt, fein punktirt und gefleckt; weiter nach unten, wo die Trübung geringer ist, schimmert etwas dunklere Punktirung des Pigmentepithels hindurch.

25. III. Bei inzwischen mehrfach wiederholter Beobachtung keine merkliche Veränderung zu verzeichnen.

1. VII. Glassplitter noch immer frei; das untere Ende, stärker gesenkt, kommt nicht zum Vorschein. Die wellige Beschaffenheit der markhaltigen Retina noch ebenso stark ausgesprochen wie früher, hell glänzende mit dunkleren Stellen abwechselnd; die Gefässe stark geschlängelt. Das Ende des vorderen Markflügels erscheint heute etwas atrophisch; die weissen Strahlen sind nicht so scharf gezeichnet, sondern etwas mehr punktirt, auch bemerkt man da und dort einige heller glänzende Fleckchen. Der marklose Theil der Retina weniger getrübt; man sieht jetzt eine zarte weissliche oder gelbliche Punktirung. Die Einstichsstelle des Fremdkörpers erscheint als kleine weiss glänzende Narbe mit schmalem Pigmentsaum, oberhalb des vorderen Markflügels.

29. IX. Glassplitter wieder in seiner ganzen Länge frei im klaren Glaskörper zu sehen. Die Atrophie der markhaltigen Faserbündel der Retina ist weiter fortgeschritten, tritt an den Enden des Markflügels sehr deutlich hervor; hie und da zeigen sich hinter den atrophischen Faserbündeln kleine hellweisse Fleckchen. Die wellige Beschaffenheit wie früher. Im Bereich des marklosen Theils zeigen sich jetzt gelblich-weisse feine Züge und Netze, weiter nach unten dicht gedrängte blasse Fleckchen mit feinsten Pigmentfleckchen dazwischen.

14. X. Atrophie weiter fortgeschritten. Auch die Sehnervenpapille macht einen atrophischen Eindruck und ist stärker excavirt als früher. Die kurzen, oberen Markstrahlen fehlen fast ganz, die unteren sind verdünnt und ungleichmässig; auch die Enden der Markflügel atrophisch. Die fleckige Beschaffenheit des übrigen Augengrundes hat gleichfalls zugenommen. Das Sehvermögen des Thieres scheint nicht gestört. (Das andere Auge ist bei einem früheren Versuche enucleirt worden.)

28. XI. Glassplitter wie früher frei im durchsichtigen Corpus vitreum zu sehen. Die Atrophie der markhaltigen Retina nicht merklich weitergegangen. Dagegen ist die marmorirte Fleckung im Bereich der marklosen Retina stärker ausgesprochen, die Trübung der letzteren wieder viel deutlicher und erstreckt sich weiter nach abwärts. Noch weiter nach unten tritt das Pigmentepithel deutlicher hervor, von feinen hellen Pünktchen und gelblichen, hie und da auch braunen bis rothbraunen Fleckchen durchsetzt.

24. I. 1882. Das Thier heute zufällig gestorben. Auge in Müller'sche Flüssigkeit gelegt. Der gehärtete Bulbus wurde dicht hinter der Sclerocornealgrenze aufgeschnitten. Der hintere Theil zeigte nach Entfernung der Linse den normal beschaffenen, vielleicht ein wenig verdichteten Glaskörper und darin den Glassplitter ohne jede umgebende Exsudation eingebettet. Der hintere Abschnitt wurde nun noch durch einen Horizontalschnitt in eine obere und untere Hälfte zerlegt und beide nach Einbettung in Celloidin geschnitten. Nachdem in der unteren Hälfte die Schnitte bis zu dem Fremdkörper vorgedrungen waren, wurde derselbe glatt extrahirt, die Lücke mit Celloidin ausgefüllt und darauf der übrige Theil ebenfalls in Schnitte zerlegt. An diesen sieht man den von dem Fremdkörper gebildeten Canal, auf dem Querschnitt, als eine wandungslose Lücke, von normalem Glaskörper umgeben, der nur bei starker Vergrösserung eine zarte fibrilläre Beschaffenheit eben erkennen lässt. Nur ganz in der Nähe der Stelle, wo der Glassplitter der Augenwand aufruhte, ist die Lücke von einer zarten Schicht fibrillären Gewebes mit endothelartigen, theilweise pigmentirten Zellen umgeben. Die entsprechende Stelle der Retina selbst ist sehr stark degenerirt, durch Wucherung des Stützgewebes um das Vielfache verdickt, stellenweise unterbrochen, die nervösen Elemente geschwunden und die äusseren Schichten von Pigmentzellen infiltrirt. Auf beiden Seiten davon ist die Retina schon ganz in der Nähe wieder gut erhalten, nur dünner als in der Norm, dann aber wieder nach der Papille zu in einer Falte abgehoben und stärker verändert, entsprechend der Stelle, wo der Glassplitter dicht vor ihrer Innenfläche hinzog. Offenbar hatte der Fremdkörper, wo er mit der Retina in Berührung kam, eine ganz locale Zerstörung derselben bewirkt, die durch Proliferation der Neuroglia mit partieller Abhebung durch Narbenschrumpfung zur Heilung kam.

An der markhaltigen Retina und Papille ist eine etwas stärkere Entwickelung des reticulären Stützgewebes und ein etwas grösserer Kernreichthum zu bemerken; die Gefässe haben mässig verdickte Wandungen und enthalten auffallend viele Leukocyten; in geringerer Menge finden sich diese auch im umgebenden Gewebe und angrenzenden Glaskörper, der deutlicher fibrillär ist als in der Norm. Eine Atrophie der Nervenfasern ist mit der Weigert'schen Färbungsmethode nicht nachweisbar. Dagegen sind die äusseren Netzhautschichten in der Nähe der Papille entschieden atrophirt; die Körnerschichten auf eine dünne Lage unregelmässig angeordneter Körner reducirt, an welche eine mehrfache Lage kugeliger Pigmentzellen, mit gelben, nicht stäbchenförmigen Pigmentkörnchen, grenzt, mit Resten der Stäbchenschicht dazwischen. Weiterhin sind die Stäbchen erhalten und nur cadaverös verändert (da das Auge erst nach $^1/_2$ Tag in die Härtungsflüssigkeit gelegt war.) Dagegen ist das Retinaepithel, wie auch Flächenpräparate zeigen, noch sehr abnorm, die Form und Grösse der Zellen unregelmässig und ihr Pigmentgehalt ungleich. Das Ganze bildet ein unregelmässiges Netzwerk von Pigmentzügen; die Pigmentmoleküle sind aber hier stäbchenförmig, wie in der Norm. Auf dem Durchschnitt zeigen die Zellen franzen- oder papillenähnliche Vorsprünge und arkadenähnliche Bildungen.

Die Chorioidea ist stark mit Blut gefüllt und verdickt, die Suprachorioidea aufgelockert, aber frei von zelliger Infiltration.

Der Glaskörper bildet nur eine dünne Schicht eines sehr zarten Gewebes, an der Innenfläche der Retina, die vorn, in der Gegend, wo der Fremdkörper durch sie hindurchzieht, etwas dicker ist, weiter hinten nur etwa 1 mm Dicke besitzt; ausserdem ziehen nach innen davon noch einige zarte Stränge durch den Raum hindurch, der Oberfläche annähernd parallel; die fibrilläre Streifung ist kaum, an manchen Stellen gar nicht zu erkennen.

Wie mir scheint, lassen die angeführten Beobachtungen keinen anderen Schluss zu, als dass auch die in das Corpus vitreum eingeführten Glassplitter chemisch nicht als völlig indifferent zu betrachten sind und dass sie, wenn auch erst nach langer Zeit, die Integrität des Netzhautgewebes schädigen. Die Entstehung der dabei beobachteten histologischen Veränderungen bedarf noch genauerer Erforschung, namentlich auch im Zusammenhalt mit dem ophthalmoskopischen Befunde; doch wurden auch hier, wie bei den Golddrähten, Wucherung der Neuroglia und des Pigmentepithels, Verdickung der Gefässwände und Atrophie nervöser Elemente beobachtet, welche Veränderungen hier zum Theil noch in ausgesprochenerem Grade auftraten als bei Fremdkörpern aus edlen Metallen. Auch hier erstreckten sich die Veränderungen weit über die Retina und waren keineswegs auf die Berührungsstelle des Fremdkörpers mit den Augenhäuten beschränkt. Sie waren sogar in der Umgebung der Papille besonders stark entwickelt, was schon einen etwaigen Versuch, ihre Entstehung auf eine bloss mechanische Wirkung beziehen zu wollen, von vorn herein zurückweisen lässt.

XVII. ABSCHNITT.

Versuche und Beobachtungen über die Wirkung von Fremdkörpern aus Eisen oder Stahl.

1. Versuche an der vorderen Augenkammer.

Stücke von Nähnadeln von 5—6 mm Länge, die in der angegebenen Weise aseptisch in die vordere Augenkammer des Kaninchens gebracht wurden, riefen daselbst durch ihr Verweilen nur eine ganz leichte, vorübergehende Gefässinjection und höchst geringfügige Gewebsveränderungen entzündlicher Natur hervor; sie wurden lange Zeit hindurch ohne nennenswerthe schlimme Folgen für das Auge vertragen. (1879 Vers. XXIV, XXV, 1882 Vers. XL.)

Da in der Regel bei der Einführung nur wenig Kammerwasser verloren ging, kam es oft gar nicht zu einer sichtbaren Fibrinausscheidung in der Pupille oder in der weiteren Umgebung des Fremdkörpers. War das Nadelstück am folgenden Tag von etwas Fibrin umgeben, so zeigte dieses eine, wohl durch Einlagerung von Eisenoxydhydrat bedingte, schwach rostgelbe Farbe. Im weiteren Verlauf zog sich das Fibrin zu einer dünnen Hülle um den Fremdkörper zusammen und nahm eine immer dunklere, rostbraune Farbe an, während sich die Verklebung mit der Iris mehr und mehr lockerte.

War am Tag nach der Einführung keine flächenhaft ausgedehnte Fibrinschicht in der Umgebung vorhanden, so zeigte sich zuerst am dicken, abgebrochenen und daher rauhen Ende des Fremdkörpers eine rostgelbe Färbung, die bald auch am spitzen Ende und weiterhin auch in der Mitte desselben auftrat und im Anfang wohl ebenfalls aus einer dünnen Fibrinschicht bestand, in welche Eisenoxydhydrat abgelagert wurde. Mit zunehmender Längenausdehnung nahm diese Incrustation allmälig auch an Dicke etwas zu und färbte sich gleichfalls rostbraun. Sie pflegte aber nach Wochen oder Monaten noch nicht die ganze Länge des Fremdkörpers einzunehmen, wobei die übrigen Stellen schwärzlich und glanzlos erschienen.

Die Injection war von Anfang an nur gering, und wenn sich der Fremdkörper in den unteren Theil der vorderen Kammer gesenkt hatte, gewöhnlich auf den unteren Umfang der Hornhaut beschränkt. Nach kurzer Zeit pflegte

sie sogar vollständig zurückzugehen, trat aber zeitweise aufs Neue wieder hervor, wie es schien, in Folge von Lageveränderungen des spitzen Fremdkörpers und besonders durch Andrängen desselben gegen die Hornhaut oder Iris. Solche Lageveränderungen wurden durch Bewegungen des Thieres veranlasst, sei es, dass das Nadelstück gleich Anfangs in der vorderen Kammer beweglich geblieben war oder dass es durch nachträgliche Lösung seiner Verklebungen mit der Iris durch Resorption und Schrumpfung des Fibrins beweglich wurde. Doch fehlten, wie die aufmerksame Beobachtung der Hornhaut lehrte, entzündliche Gewebsveränderungen nicht ganz. Die Hornhaut war in den ersten Tagen gegenüber dem Fremdkörper in gewisser Ausdehnung leicht diffus getrübt, was sich später allmälig verlor, indem nur an denjenigen Stellen, wo die Nadel direct mit ihr in Berührung war, eine umschriebene Trübung bestehen blieb. Es kam dabei auch zur Entwickelung eines kleinen Gefässbüschels, der sich vom Rande aus gerade bis vor den Fremdkörper hinzog, und zu einer leichten, umschriebenen Verbreiterung und Lockerung des Pigmentsaums am Hornhautrande, die ebenfalls genau dem anliegenden Ende des Fremdkörpers entsprach.

Es ist dies die bei der Schilderung der mykotischen Keratitis von mir beschriebene Veränderung, die ich auf eine Wucherung des Epithels und Hineinschieben neuer, nicht pigmentirter Zellen zwischen die pigmentirten und Vorschieben der letzteren gegen die Hornhautmitte erklärt habe. Sie erreichte übrigens hier nur einen ziemlich geringen Grad.

Das Kammerwasser zeigte keine Trübung und es wurde niemals eine Spur von Hypopyon beobachtet. Auch erwiesen sich die tieferen Theile des Auges bei ophthalmoskopischer Untersuchung als normal.

Kam die Nadelspitze gegen die Hornhaut zu stehen, so wurde die betreffende, etwas getrübte und vascularisirte Stelle mit der Zeit hervorgebuchtet, und die Nadel konnte sich sogar allmälig ihren Weg durch die Hornhaut nach aussen bahnen. Ich habe in mehreren Fällen solche Augen, die sich dabei im Uebrigen ganz wohl befanden, Monate, selbst über ein Jahr lang, beobachtet und namentlich in einem Falle (1879 Vers. XXV) die allmälige Ausstossung der Nadel genau verfolgt. Es kam zuerst die Spitze und dann allmälig ein grösserer Theil des Nadelstücks an der Hornhautoberfläche zum Vorschein, so dass ich, 527 Tage nach der Einführung des Nadelstückes, dasselbe leicht mit der Pincette fassen und durch die von ihm selbst gebahnte Oeffnung vollends ausziehen konnte, wobei das Kammerwasser abfloss. Die Heilung kam hiernach sehr rasch zu Stande. Der Fremdkörper, welcher somit fast $1^1/_2$ Jahre im Auge verweilt hatte, war von einer rostbraunen Kruste umgeben, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als amorph erwies.

Ich habe nun noch einige Versuche mit Einführung möglichst feinen Eisenpulvers in die vordere Kammer angestellt, um darüber ein

Urtheil zu gewinnen, ob die geringfügige Wirkung von Eisenstücken der chemischen Natur des Eisens als solcher zuzuschreiben ist, oder ob sie vielleicht mehr auf Nebenumständen beruht, wie auf rascher Bildung einer dünnen, für das blosse Auge vielleicht nicht überall erkennbaren Oxydschicht, welche die weitere Einwirkung des Fremdkörpers auf die Umgebung hindert. Da zur Entstehung einer solchen neutralisirenden Schicht doch eine gewisse Zeit erforderlich ist, so musste sich die Wirkung durch Einführung des Eisens in fein vertheiltem Zustande sehr erheblich steigern lassen, indem hierdurch die Oberfläche enorm vergrössert wird und in kurzer Zeit eine viel bedeutendere Menge des Metalls zur Lösung gelangen muss. Die Wirkung war in der That eine stärkere, es kam aber gleichwohl nicht zu eitriger Entzündung, und der Process ging so schnell in Rückbildung über, dass das Eisen hiernach in Bezug auf die Erregung von Entzündung als fast indifferent betrachtet werden muss.

Ich bediente mich zu den angegebenen Versuchen (1881 Versuch 57 und 58) des Ferrum hydrogenio reductum, das zuerst mit destillirtem Wasser aufgekocht und ausgewaschen, dann in $^3/_4\%$ sterilisirter NaCl-Lösung suspendirt, mittelst Spritze in die vordere Augenkammer injicirt wurde. Das Kammerwasser floss ab, Iris und Pupille blieben aber von zahllosen grau glänzenden Eisenpartikelchen bedeckt. Nach $^1/_4$ Stunde zeigte sich die Pupille von einer zarten Fibrinschicht eingenommen, welche die hier sitzenden Eisenstäubchen einschloss. Der Verlauf war in zwei Versuchen, von einem kleinen Gradunterschiede abgesehen, ganz derselbe. Die Augen fanden sich am nächsten Tage ziemlich stark injicirt. Die Eisenstäubchen sahen nicht mehr grau, metallisch aus, sondern erschienen als feine weissliche Pünktchen, indem sie sich mit einer feinen Exsudathülle umgeben hatten. Dabei war aber die sie einschliessende Fibrinhaut schon im Begriff, sich von einem Theil der Pupille zurückzuziehen und zu resorbiren. Nach 6—7 Tagen war die Injection schon ziemlich verschwunden, die Pupille grösstentheils frei geworden und auch die Mehrzahl der Pünktchen, die inzwischen eine mehr gelbliche Farbe angenommen hatten, verschwunden. Nach 3 Wochen war auf der Iris nur noch eine unregelmässige schwärzliche Zeichnung zurückgeblieben; mit der Resorption des Exsudates war somit auch ein erheblicher Theil des eingeführten Metallstaubes aus dem Auge verschwunden.

Die jetzt vorgenommene anatomische Untersuchung zeigte, dass die erwähnte schwärzliche Zeichnung von einer der Iris aufliegenden dünnen Schicht eines zellenreichen Bindegewebes herrührte, in welches noch reichliche Mengen von Eisen eingelagert waren. Dieselbe war nahe dem Kammerwinkel mit der Hornhaut verwachsen; die Descemet'sche Haut blieb bei der Trennung eine Strecke weit auf der Iris sitzen. Dies Gewebe enthielt schwarze, eckige oder rundliche Körner von metallischem Eisen, theils vereinzelt, theils in Klumpen beisammen liegend und durchweg umgeben von Aggregaten kleiner braungelber Körnchen, die sich leicht in Säuren lösten und mit gelbem Blutlaugensalz Blaufärbung gaben. Offenbar war auch hier, wie bei grösseren Eisenstücken, ein Theil des Metalls durch Einwirkung der Kohlensäure zunächst in kohlensaures Eisenoxydul verwandelt und dann durch weitere Oxydation in Eisenoxydhydrat übergegangen, welches sich in der Umgebung des metallischen Eisens in körniger Form ausschied.

Das neugebildete Bindegewebe, in welches diese Massen eingelagert waren, enthielt zahlreiche dicht gedrängte Zellen von sehr verschiedener Form und Grösse. Viele derselben

hatten Eisen aufgenommen und zwar vorzugsweise Körnchen von Eisenoxydhydrat, aber auch viel gröbere Partikel von metallischem Eisen. Letztere waren dann in der Zelle zum Theil wieder von Körnchen von Eisenoxydhydrat umgeben. Es fanden sich grosse Klumpen so von Rost umhüllter Eisenkörner, nur von einer dünnen protoplasmatischen Hülle eingeschlossen, in welcher durch Haematoxylin zahlreiche Kerne zum Vorschein kamen, so dass das Gebilde als vielkernige Riesenzelle anzusprechen war; daneben kamen deutlicher ausgebildete Riesenzellen vor, die nur eine geringere Menge Eisen, selbst nur einzelne Körner davon einschlossen; zwischen diesen, Uebergänge zu den kleineren Zellen mit einem oder wenigen Kernen. Ob alles Eisen in Zellen enthalten war, liess sich schwer ermitteln; doch schien es, als ob noch freie Massen vorhanden seien, die nur von dicht gedrängten Zellen umhüllt waren.

Die Oxydation des metallischen Eisens zu Eisenoxydhydrat fand vermuthlich zunächst ausserhalb der Zellen statt, und es wurden dann die Theilchen, sei es aus Eisenmetall, sei es aus Oxyd, sei es aus beiden zugleich, in Zellen aufgenommen. Ob die Oxydation auch innerhalb der Zelle weiter ging, kann ich nicht angeben; es scheint dagegen zu sprechen, dass Zellen vorkamen, welche nur Partikel metallischen Eisens ohne Oxyd enthielten.

Nicht wesentlich verschieden in ihren Folgen erwies sich die directe Einführung von Eisenoxydhydrat in die vordere Augenkammer.

Es diente dazu fein gepulverter Rost von eisernen Instrumenten, der, mehrmals ausgekocht und ausgewaschen, in $^3/_4\%$ NaCl-Lösung suspendirt, zur Einspritzung benutzt wurde, (1879 Versuch XXXIVb). Da das Kammerwasser vor der Injection abgeflossen war, trat wieder eine Fibringerinnung auf, welche die ganze Iris und Pupille deckte und durch die eingeschlossenen Rostpartikel gleichmässig braun gefärbt war. Die Resorption derselben erfolgte unter geringer, bald vorübergehender Injection und leichter Hornhauttrübung schon nach wenigen Tagen soweit, dass die Pupille frei wurde, worauf die auf der Iris aufgelagerte braune Masse langsamer abnahm. Nach 3 Wochen waren an dem sonst völlig normalen Auge nur noch einzelne Streifen und Flecke vorhanden, besonders am Pupillarrand und in dessen Nähe, die sich wie braune Pigmentflecke ausnahmen. Von jetzt an war die Resorption sehr verlangsamt und der letzte Rest schien überhaupt nicht mehr abzunehmen; es wurden noch nach zwei Jahren geringe Ueberbleibsel der braunen Fleckung auf der Iris gefunden.

2. Versuche mit Fremdkörpern aus Stahl in der Hornhaut.

An die Beobachtungen über Fremdkörper aus Eisen in der vorderen Kammer schliesse ich die Mittheilung einiger Versuche mit gleichen Fremdkörpern in der Hornhaut an, bei denen ich Stücke von Nähnadeln in das Hornhautgewebe einführte. Diese Fremdkörper bewirken auch hier nur sehr geringe entzündliche Erscheinungen und können sehr lange liegen bleiben, wobei sie sich mit einer Oxydschicht umgeben, und die angrenzende Hornhautsubstanz eine von Eisengehalt herrührende gelbliche Farbe annimmt. Zuletzt werden sie durch Infiltration und Erweichung des umgebenden Gewebes gelockert und abgestossen, in der Regel nach aussen, bei tiefem Sitz auch in die vordere Kammer.

Eine hierher gehörige Beobachtung hat schon vor längerer Zeit G. Stromeyer [1]), der unter meiner Leitung arbeitete, mitgetheilt. Es wurde ein 1,5 mm langes Stück einer Nähnadel schief in die Hornhaut eingestochen und soweit vorgeschoben, dass sich die äussere Wunde darüber schloss. Am 4. Tage war das Stück in der Mitte von etwas Rost bedeckt, die Hornhaut vor dem Fremdkörper und in seiner Umgebung zart getrübt, die Gefässe am Hornhautrande leicht injicirt. Bis zum 7. Tage breitete sich der Rost an der Nadel noch weiter aus, unter gleichzeitiger Zunahme der Ciliarinjection und der centralen Hornhauttrübung. Am 10. Tage hatte sich die mediale Hälfte der Nadel durch Abstossung der sie deckenden dünnen Hornhautschicht frei gemacht und drohte herauszufallen; die entzündlichen Erscheinungen waren bedeutend zurückgegangen. Am 12. Tage ist die Nadel herausgefallen, das Auge vollkommen reizlos, an der Hornhaut ein geringer Substanzverlust und mässige Trübung in dessen Umgebung zu bemerken. Von da an begiebt sich, unter Aufhellung der Trübung, der kleine Substanzverlust rasch zur Heilung.

Bemerkenswerther ist der folgende Versuch, wegen der grösseren Länge des Fremdkörpers und der Zeit, während deren er in der Hornhaut vertragen wurde, sowie wegen der Art und Weise der endlich erfolgenden Ausstossung.

Es wurde (1882 Versuch XLI) bei einem Kaninchen ein ca. 7 mm langes Nähnadelstück etwas oberhalb der Mitte in horizontaler Richtung in die Hornhaut eingestochen und soweit zwischen den Lamellen vorgeschoben, bis das stumpfe Ende eben unter der Einstichsöffnung lag und die Spitze an der gegenüberliegenden Stelle ein wenig über die Oberfläche vorragte. Die Nadel schien in der Mitte an einer kleinen Stelle in die vordere Kammer eingedrungen zu sein, da hier die Hornhaut vor derselben eine ganz umschriebene kleine Trübung darbot, während sonst die Nadel ganz klar und glänzend zu sehen war. Erst nach zwei Tagen erschien die Hornhaut vor ihr allenthalben leicht getrübt und an ihren Enden etwas gelb gefärbt. Die geringe Injection hielt nur etwa eine Woche an. Iris, Pupille und vordere Kammer normal. Nach fast 3 Monaten fand ich das Nadelstück noch immer in der Hornhaut, welche im Uebrigen klar, nur vor dem Fremdkörper einen ziemlich breiten Trübungsstreifen darbot, nach welchem vom oberen Rande her einige Gefässe hinzogen. Die Nadel hatte ihre Lage etwas geändert, indem das stumpfe Ende gesenkt war und in die vordere Kammer vorzuragen schien, während die Spitze gegen die vordere Fläche der Hornhaut drängte. Bald nachher, 100 Tage nach der Einführung, war der Fremdkörper in die vordere Kammer durchgebrochen und lag frei im unteren Theil derselben. Die vordere Fläche der Hornhaut war unversehrt, die Trübung im Bereich des Stichcanals geringer und verschmälert. Die Nadel erschien zum Theil schwarz, zum Theil rostgelb gefärbt, nirgends blank, metallisch. An dem jetzt mit ihr in Berührung stehenden Theil der Hornhaut war keine Trübung, ebenso wenig in der vorderen Kammer und in der Pupille eine Spur von Exsudation zu bemerken. Einige Wochen später konnte man sehen, wie der weiter nach unten gesenkte Fremdkörper mit der Spitze die Hornhaut berührt und durch Verletzung ihrer hinteren Fläche eine ganz umschriebene kleine Trübung bewirkt hatte. Die Trübung um den Stichcanal hatte sich weiter vermindert und liess jetzt einen, offenbar von Rosteinlagerung herrührenden, braunen Streifen hindurchschimmern.

Die soeben mitgetheilte Beobachtung zeigt, dass die allmälige Lockerung und Ausstossung des Fremdkörpers, welche durch eine umschriebene Leuko-

1) G. Stromeyer. Ueber die Ursachen der Hypopyon-Keratitis. v. Graefe's Arch. XIX. 2. (1873).

cyteninfiltration und Erweichung des Gewebes bewirkt wird, ebensowohl nach innen als nach aussen erfolgen kann, und lässt demnach schliessen, dass sie von den an der Aussenfläche der Hornhaut wirkenden Nebenumständen, insbesondere einer von da ausgehenden Infection, unabhängig ist. Wären solche Einflüsse mit im Spiele gewesen, so würde der Fremdkörper sich seinen Weg viel eher nach aussen als nach innen gebahnt haben.

Einen zweiten, in gleicher Weise angestellten Versuch (1882 Versuch XLII), der durch eine Kokkeninfection verunreinigt war, habe ich zur Untersuchung der Hornhaut auf Eisengehalt benutzt. Nachdem der Verlauf zwei Tage lang mit dem des soeben beschriebenen Versuches übereingestimmt hatte, traten am dritten Tage stärkere Entzündungserscheinungen auf, die offenbar von einer Infection der Einstichsstelle ausgingen. In der That zeigte die sogleich vorgenommene anatomische Untersuchung daselbst Kokkencolonien und einen Beginn von ringförmiger Eiterinfiltration. Nachdem das Nadelstück herausgezogen war, sah man in der ganzen Länge des Stichcanals eine auf dessen Umgebung beschränkte rostgelbe Färbung, die an den Enden am intensivsten war. Zusatz von Ferridcyankalium und Essigsäure bewirkte blaue, in derselben Ausdehnung wie früher die gelbe Färbung. Die Tinction ist diffus; die Hornhautgrundsubstanz erscheint fein fibrillär und lässt Nichts von Zellen erkennen; weiter nach der Peripherie finden sich zerstreut liegende Eiterkörperchen.

Bei den so häufigen Verletzungen der menschlichen Hornhaut durch glühende Eisentheilchen, sog. Stahlfunken, ist wohl wegen der hohen Temperatur anzunehmen, dass die kleinen Fremdkörper aseptisch auf das Auge gelangen. Bleiben sie längere Zeit sitzen, so entsteht in ihrer Umgebung ein schmaler gelblicher Ring von eitriger Infiltration, der nach Beseitigung des Fremdkörpers rasch zu verschwinden pflegt, hie und da auch ein kleines Hypopyon. Wie weit bei diesem Vorgang nachträglich angesiedelte Mikrobien mitwirken, bleibt noch näher zu untersuchen; in einigen wenigen, darauf untersuchten Fällen habe ich theils positive, theils negative Resultate erhalten.

3. Beobachtungen über die Wirkungen von Fremdkörpern aus Eisen oder Stahl in der Krystalllinse.

Einschlägige Thierversuche habe ich nicht angestellt, da hinreichende Beobachtungen am menschlichen Auge darüber vorliegen. Es ist bekannt, dass in die Linse eingeschlossene Eisensplitter vom Auge dauernd ohne Schaden vertragen werden. Die nie fehlende Linsentrübung ist durch die Verletzung an und für sich bedingt und nicht als Folge der Fremdkörperwirkung zu betrachten. Es kommt aber auch hier zu einer theilweisen Lösung des Metalls und nachträglichen Ausscheidung auf einen gewissen Abstand von dem Fremdkörper, die sich bei längerer Dauer schon während des Lebens durch eine rostgelbe Verfärbung der Katarakt kundgiebt. Wie A. v. Gräfe in seinen klinischen Vorträgen hervorhob, ist diese Färbung so characteristisch, dass sie mit Bestimmtheit einen Eisensplitter in der Linse annehmen lässt, auch wo derselbe direct nicht gesehen werden kann. Die Färbung beruht auf Einlagerung feinster Körnchen von Eisenoxydhydrat, wie dadurch bewiesen wird, dass die betreffenden

Theile durch gelbes Blutlaugensalz und Salz- oder Salpetersäure eine blaue Färbung annehmen, wie ich wiederholt an frisch extrahirten Katarakten, die einen Eisensplitter bargen, gefunden habe[1]). Mikroskopisch zeigte die Linsensubstanz eine eigenthümliche olivenbraune Farbe und wohl erhaltene, nur feinkörnig getrübte Linsenfasern.

Da die Färbung sich auf einen gewissen Abstand von dem Fremdkörper erstreckt, muss zunächst eine Weiterverbreitung des in Form von doppeltkohlensaurem Salz gelösten Eisens auf dem Wege der Diffusion stattfinden, worauf dasselbe durch weitere Oxydation als Eisenoxydhydrat gefällt und festgehalten wird. Es wäre interessant zu untersuchen, ob auch die grünliche Färbung, welche ich die vorher blaue Iris in solchen Fällen habe annehmen sehen, durch dieselbe Ursache entsteht.

4. Versuche mit Fremdkörpern aus Eisen oder Stahl im Glaskörper.

In starkem Contrast zu der verhältnissmässigen Unschädlichkeit des Verweilens selbst grosser Eisenstückchen in der vorderen Augenkammer und in der Hornhaut stehen die schweren Veränderungen, welche diese Fremdkörper bei Einführung in den Glaskörperraum schon nach kurzer Zeit hervorrufen, indem es dabei ganz acut zu Ablösung und Zerreissung der Netzhaut durch Glaskörperschrumpfung und zu einer eigenthümlichen Form von Atrophie der Netzhaut kommt.

Indessen sind die entzündlichen Vorgänge, welche die genannten Veränderungen begleiten, kaum stärker als bei Sitz des Fremdkörpers im vorderen Theil des Auges, und sind auch nicht als die eigentliche Ursache der letzteren zu betrachten; diese beruhen vielmehr, der Hauptsache nach, auf einer chemischen und physikalischen Einwirkung des Fremdkörpers auf die zarten und leicht veränderlichen Gewebe des Glaskörpers und der Netzhaut.

Ich will zunächst die Erscheinungen schildern, wie ich sie in 6 Fällen ganz übereinstimmend mit dem Augenspiegel verfolgt habe, bei denen die Beobachtung verschieden lange Zeit, zwischen 4 und 31 Tagen, fortgesetzt wurde. (Zwei weitere Fälle scheiden aus, wegen zufälliger Complication mit infectiöser Glaskörpereiterung).

Ich schicke voraus, dass die äusserlich sichtbaren Entzündungserscheinungen sich stets nur auf die directen Wirkungen der Stichverletzung beschränkten, dass die dem Eingriff folgende Gefässinjection und Wulstung der Bindehaut an der Einstichsstelle schon nach wenigen Tagen verschwunden war

1) Th. Leber. Beobachtungen über die Wirkung in's Auge eingedrungener Metallsplitter. v. Graefe's Arch. XXX. 1. S. 256—258. (1884.)

und die Stichöffnung auch bei der später vorgenommenen anatomischen Untersuchung sich als primär verheilt erwies.

Das eingeführte Nadelstück senkte sich im Verlauf einiger Tage, ganz allmälig, bis in den unteren Theil des Glaskörperraums, um sich hier der Augenwand, annähernd horizontal oder bei grösserer Länge schief, aufzulagern. Am zweiten Tag pflegte es noch mehr oder minder senkrecht, etwa gegenüber der Linse, im Glaskörper zu schweben; öfters kam es auch zu einer leichten Verletzung der hinteren Linsenfläche und dadurch bewirkter umschriebener Trübung der hinteren Corticalis, die aber nicht constant vorkam und daher für die Entstehung der stets vorhandenen Veränderungen der Retina ohne Bedeutung ist. War keine Verletzung der Linse erfolgt, so trat an dem Fremdkörper eine zuerst umschriebene, später auf seine ganze Länge verbreitete Umhüllung durch opakes, weisses Exsudat auf. In einem Fall, wo dessen Entstehung besonders genau verfolgt werden konnte, sah man am Tage nach der Einführung die Einstichsstelle als kleines dunkles Fleckchen; von derselben zogen zarte weissliche Exsudatstreifen nach dem Fremdkörper hin, in dessen Umgebung sie sich stärker verdichteten, um besonders seinen mittleren Theil zu umhüllen, während das obere Ende nur unvollständig bedeckt und die Spitze ganz frei war. In den oberhalb des Fremdkörpers befindlichen Theil des Exsudates waren einige feine Rostpartikelchen eingeschlossen, die durch das Erhitzen des Fremdkörpers entstanden und beim Einstechen abgelöst waren. Die Trübungsstreifen reichten von der Nadel noch ein wenig in den benachbarten Theil des Glaskörpers hinein, wodurch das Bild des Augengrundes leicht verschleiert wurde. Am folgenden Tag erstreckt sich die opake Umhüllungsschicht schon fast auf die ganze Länge der Nadel, ist aber noch immer in der Mitte am stärksten; auch nach der Einstichsstelle hin haben die Trübungen zugenommen. Soweit die Nadel reicht, hat das Exsudat eine deutlich rostgelbe Farbe angenommen, die bei dem albinotischen Kaninchen schon bei Tageslicht aus der Pupille hervorleuchtet, während der übrige Theil rein weiss ist. Die Trübung ist aber doch so wenig ausgedehnt, dass der grösste Theil des Augenhintergrundes mit dem Augenspiegel zu übersehen ist.

Dies bleibt auch so im weiteren Verlauf, indem sich späterhin die Trübung um den Fremdkörper dichter zusammenzieht, wobei sie eine immer stärker rostbraune Farbe erhält.

Hatte eine Verletzung der Linse stattgefunden, so wurde das betreffende Ende des Fremdkörpers von der getrübten und vorquellenden Corticalsubstanz verhüllt, während sein übriger Theil frei blieb. Auch diese Linsentrübung blieb wieder nur partiell und nahm die gleiche rostbraune Färbung an wie die Trübung des Glaskörpers.

Die ersten Veränderungen an der Retina, Erweiterung und Schlängelung ihrer Gefässe, und eine leichte weisse Fleckung der markhaltigen Substanz, traten schon einen Tag nach der Einführung des Fremdkörpers auf. Gewöhnlich kam es schon am zweiten oder dritten Tag zu Ablösung der Retina, mitunter auch erst nach 1—2 Wochen, in welchem Falle sich inzwischen ausgesprochene Zeichen von atrophischer Degeneration dieser Membran einstellten. Die Netzhautablösung begann in der Regel an einem der beiden Markflügel, dehnte sich, zugleich tiefer werdend, allmälig aus, trat dann oft auch am anderen Markflügel auf und betheiligte mitunter auch wohl den marklosen Theil der Retina. Dabei erschien die letztere an der Grenze der Ablösung in grosser Ausdehnung eingerissen und oft förmlich gefetzt, die Bündel markhaltiger Fasern aus einander gezogen und atrophirt. Einmal fanden sich, getrennt von dem grösseren Riss, zwei kleine klaffende Rissstellen, mit nach innen umgeklappten Rändern; durch die Lücken hindurch konnte man die unveränderte Aderhaut mit ihren Gefässen wahrnehmen. Die Netzhautarterien waren in diesem Stadium mehr oder minder verengert; die Venen und Capillaren mitunter noch erweitert, meistens aber stärker geschlängelt und durch die Faltung zusammengeschoben, zuweilen geradezu korkzieherartig gewunden. Späterhin waren sie, wie die Arterien, erheblich verengert. In manchen Fällen traten in der Retina auch kleine Blutungen auf.

Kam es nicht zur Ablösung, so wurde die Streifung der markhaltigen Faserbündel stärker fleckig, verwischt und später atrophirt; der marklose Theil der Retina zart weisslich getrübt. Nach dem Zurückgehen der Trübung trat bei nicht-albinotischen Augen eine schwarze Pigmentirung in der Schicht des Retinaepithels auf, theils als zahlreiche feine Pünktchen, theils als grössere Pigmentflecke. Die Netzhautgefässe, Arterien wie Venen, waren in diesem Stadium stark verengt. Auch jetzt konnte es noch zu Entstehung von ausgedehnter Netzhautablösung kommen.

Der marklose Theil der Retina zeigte, besonders im unteren Abschnitt, eine grössere Zahl von graugelblichen, meist runden Fleckchen, welche der Innenfläche aufzusitzen schienen und deren Entstehung und Zunahme von der ersten Woche an stetig verfolgt werden konnte.

Ein ähnliches Fleckchen wurde auf der Innenfläche der Chorioidea beobachtet, da wo sie durch einen grossen Netzhautriss freigelegt war, während sonst der Augenspiegel an ihr selbst keine Veränderungen nachwies.

Schon die aufmerksame Beobachtung der Vorgänge mit dem Augenspiegel führte mich zu der Ueberzeugung, dass die Ablösung und Zerreissung der Netzhaut keinen anderen Grund haben könne, als eine Schrumpfung des verdichteten Glaskörpergewebes durch die Einwirkung des Fremdkörpers und den dadurch ausgeübten Zug an der mit dem Glaskörper zusammenhängenden

Retina. Ich habe schon an anderer Stelle[1]) ausführlicher auseinandergesetzt, dass eine acut, etwa innerhalb eines Tages, auftretende Ablösung der Netzhaut, wie sie am menschlichen Auge nicht selten vorkommt, und bei der, ebenso wie bei meinen Versuchen, der Augendruck normal bleibt, durch eine primäre Flüssigkeitsabsonderung hinter der Netzhaut nicht erklärt werden kann. Da das vermuthete subretinale Exsudat im Bulbus keinen Raum fände, so würde dieser nur geschafft werden können durch Resorption eines entsprechenden Theiles des Glaskörpers; diese würde aber voraussetzen, dass der Secretionsdruck den Glaskörperdruck erheblich überträfe, was mit dem Umstande, dass der Augendruck seine normale Höhe behält, unvereinbar ist. Von dieser Erwägung ausgehend, habe ich die Ansicht aufgestellt, dass bei acuter Netzhautablösung die Quelle der subretinalen Flüssigkeit nicht in einer primären Exsudation zu suchen sei, sondern in dem Inhalt des Glaskörperraums, welcher in Folge einer vorhergegangenen Schrumpfung des Glaskörpergewebes theilweise mit tropfbarer Flüssigkeit erfüllt ist; indem der Zug des schrumpfenden Glaskörpers einen Riss in der Netzhaut erzeugt, kann die Flüssigkeit hinter dieselbe gelangen und so deren Ablösung bewirken.

In der That ergaben mir pathologisch-anatomische Untersuchungen beim Menschen, dass der in solchen Fällen ganz nach vorn zusammengezogene und verdichtete Glasköper sehr wohl geeignet ist, einen Zug auf den mit ihm zusammenhängenden vorderen Theil der Retina auszuüben. Das bei dieser Erklärung bei acuter Ablösung als nothwendig vorausgesetzte Vorhandensein eines Netzhautrisses konnte ich durch den Augenspiegel in so zahlreichen Fällen bestätigen, als es bei der oft schwierigen Untersuchung nur irgend erwartet werden kann. Seitdem hat Nordenson[1]) durch sorgfältige pathologisch-anatomische Untersuchungen bei einer Reihe mit Netzhautablösung behafteter menschlicher Augen für meine Ansicht so umfassendes weiteres Beweismaterial beigebracht, dass diese nunmehr als völlig sichergestellt betrachtet werden darf. Dieser beim Menschen gelieferte Nachweis dient auch wieder als Bestätigung derselben Erklärung für die Entstehung der Netzhautablösung bei den hier beschriebenen Thierversuchen.

War, dem Gesagten zufolge, wegen der normalen Höhe des Augendruckes die, sozusagen unter meinen Augen entstehende, Ablösung und Zerreissung der Netzhaut bei Stahlsplittern im Glaskörper nicht auf eine primäre Flüssigkeitsabsonderung von der Chorioidea zu beziehen, so konnte sie aus anderen Gründen auch nicht auf eine directe mechanische Einwirkung des Fremdkörpers zurückgeführt werden. Die Nadelstücke waren verhältnissmässig zu leicht und zu wenig

1) Th. Leber. Ueber die Entstehung der Netzhautablösung. Bericht über die XIV. Vers. d. ophth. Ges. 1882. S. 18—34. Zehend. M.-Bl. XX. Beilageheft.

2) E. Nordenson. Die Netzhautablösung. Untersuchungen über deren pathologische Anatomie und Pathogenese. Wiesbaden 1887. Mit XXVII Tafeln.

beweglich, als dass man von ihnen, etwa durch mitgetheilte Bewegungen der Augen oder des Kopfes, erhebliche Verletzungen der Augenwand erwarten konnte; zudem habe ich bei chemisch indifferenten losen Fremdkörpern mehrfach kleine Stichwunden der Retina, zuweilen sogar in grosser Zahl an einem und demselben Auge, beobachtet, aber auch bei fortgesetzter Ueberwachung keine Netzhautablösung daraus hervorgehen sehen. Die Beobachtung der Erscheinungen bei dem Auftreten der letzteren deutet vielmehr ganz entschieden auf einen von innen her wirkenden Zug hin, insbesondere auch die Form der Netzhautrisse mit ihren nach innen umgeklappten Rändern und der Auffaserung und Zerfetzung ihrer Umgebung. Diese Veränderungen erklären sich auf die einfachste Weise durch die Annahme, dass die Netzhaut, bei einer gewissen Stärke des von innen her auf sie einwirkenden Zuges, nachgab und zerrissen wurde, und dass dann die einen Theil des Glaskörperraumes einnehmende Flüssigkeit hinter sie gelangte und sie von der Aderhaut abhob. Ich will dabei nicht in Abrede stellen, dass auch das Gewicht des sich im Glaskörper senkenden Fremdkörpers einen gewissen Antheil an der Entstehung der Ablösung haben könne, indem es den auf den oberen Theil der Netzhaut ausgeübten Zug vermehrt; dasselbe ist aber keineswegs ein wesentlicher Factor, wie aus folgender Beobachtung hervorgeht. In einem Falle (1889 Versuch 23) war der Fremdkörper dadurch oben fixirt, dass sein Ende in den oberen Theil der Linse eingespiesst war; es kam daher nicht zur Senkung. Hier war der Einfluss der Schwere, wie auch jede directe mechanische Wirkung des Fremdkörpers auf die Netzhaut ausgeschlossen. Trotzdem trat nach 16 Tagen Netzhautablösung auf. Der markhaltige Theil der Retina war zugleich stark nach oben gezerrt, in der Richtung des Zuges, welchen die den Fremdkörper umgebende Glaskörperverdichtung auf ihn ausüben musste. Das gleiche Verhalten habe ich auch bei Fremdkörpern aus Kupfer und Blei beobachtet, die gleichfalls in der Regel Netzhautablösung hervorrufen; so in einem Falle, wo ein Kupferdraht von der Seite her in die Linse eingespiesst war (XVIII. Abschnitt. 3. Beobachtung 3), und bei einem Bleidraht, der ohne die Linse zu verletzen, dauernd in der Einstichsstelle stecken blieb und wo der nach aufwärts, gegen den Sitz des Fremdkörpers hin, gerichtete Zug sich in der überzeugendsten Weise in dem Befunde aussprach. (XIX. Abschnitt. 2. Beobachtung 4.) Es verdient noch Erwähnung, dass in einem Falle (1879 Versuch XXXII) sich das Nadelstück aus der umgebenden Hülle löste und sich nach unten senkte, wo es in seiner ganzen Länge rein metallisch zu sehen war, wobei zugleich eine jetzt erst aufgetretene Netzhautablösung beobachtet wurde.

Die hier gegebene Erklärung für die Entstehung der Netzhautablösung findet eine weitere Bestätigung in der mehrfach von mir gemachten Erfahrung, dass beim Kaninchen Netzhautablösung durch Glaskörperschrumpfung auch aus anderen

Ursachen entstehen kann, wo ein Fremdkörper gar nicht im Spiele ist, so nach Injection von $^3/_4$% Na Cl-Lösung in den Glaskörper, die unter constantem Druck eine Zeit lang fortgesetzt wird. Es entstehen dadurch als unmittelbare Folge der Injection der an sich indifferenten Flüssigkeit ziemlich ausgedehnte flockig-membranöse und weisse wolkige Trübungen im Glaskörper, zu welchen dann nach 5—8 Tagen sehr ausgedehnte Ablösung und fetzige Zerreissung der Retina hinzutritt, mit einem ganz ähnlichen ophthalmoskopischen Bilde wie bei den Fremdkörperversuchen. Die Schrumpfung konnte hier mit der Zeit einen so hohen Grad erreichen, dass der markhaltige Theil der Netzhaut zu einem compacten Strang zusammengezogen und weit nach vorn gegen den Ciliarkörper hin gezerrt war. Die anatomische Untersuchung ergab Anfangs eine feine moleculare Trübung des Glaskörpers und netzförmige Fibringerinnung mit mässig zahlreichen Lymphkörperchen, etwas später Fettkörnchenzellen, zum Theil von bedeutender Grösse. Der Glaskörper war für das blosse Auge zu membranösen Lagen verdichtet, welche theils der Innenfläche der Retina, theils der Hinterfläche der Linse anlagen und durch gleichartige Gewebszüge verbunden waren, während sich der grösste Theil des Glaskörperraumes von klarer, eiweissreicher Flüssigkeit eingenommen zeigte.

Das Fehlen aller äusserlich sichtbaren Entzündungserscheinungen und die Beschaffenheit der Glaskörpertrübung thun dar, dass es sich hier nicht um eine infectiöse Entzündung und deren Folgen, sondern nur um die Wirkung der Injection einer sonst so indifferenten Flüssigkeit auf das zarte Glaskörpergewebe handelt, die allerdings dadurch gesteigert wurde, dass die mit einem Hg-Manometer in Verbindung stehende Stichcanüle einige Zeit, $^1/_4$—2 Stunden lang, in der Sclera stecken gelassen und die Injection bei Abfall des Druckes durch ein verschliessbares Seitenrohr mehrfach wiederholt wurde. Indessen tritt eine gleich aussehende Glaskörpertrübung auch schon bei einmaliger Injection von $^1/_{10}$—$^1/_5$ cbcm derselben Flüssigkeit ein, wobei ich aber keine Netzhautablösung entstehen sah. Nach Einspritzung concentrirterer Na Cl-Lösungen in den Glaskörper hat schon früher Rählmann[1]) Netzhautablösung beobachtet, deren Entstehung er durch geänderte Diffusionsverhältnisse erklären wollte, die aber nach meinen Versuchsergebnissen wohl ebenfalls auf Glaskörperschrumpfung zurückzuführen ist.

Auch nach Einführung eines Stückchens Gliomgewebe aus dem Auge eines Kindes in den Glaskörper vom Kaninchen, wo dies Stückchen, ohne Entzündung zu erregen, allmälig zusammenschrumpfte, habe ich eine gleiche Form von Ablösung und strangförmiger Zusammenziehung der Netzhaut sich entwickeln sehen, was ich deshalb noch anführen will, weil hier wenigstens eine directe Verletzung der Retina durch den weichen Fremdkörper

1) v. Graefe's Arch. XXII. 4. S. 248—250. (1876).

sicher ausgeschlossen war. Ich werde auf diesen Versuch im XXX. Abschnitt zurückkommen.

Es muss indessen bemerkt werden, dass das Auge des Kaninchens mehr als das des Menschen zur Entstehung von Netzhautablösung disponirt zu sein scheint, was zum Theil schon an seiner geringeren Grösse liegen mag, in Folge deren Schrumpfungsprocesse im Glaskörper stärker auf die Netzhaut wirken können. Wenigstens rufen fremde Körper aus Eisen oder Kupfer im Glaskörperraum des Menschen bei weitem nicht so leicht und rasch Netzhautablösung hervor, als ich dies bei meinen Versuchen am Kaninchen gesehen habe. Bei letzterem war aber auch die Grösse der eingeführten Fremdkörper verhältnissmässig sehr viel bedeutender, als in der Mehrzahl der zufälligen Verletzungen beim Menschen. Grosse Fremdkörper können auch bei diesem Netzhautablösung und ausgebreitete, durch die chemische Wirkung bedingte Degenerationen im Auge hervorrufen.

Die im Vorstehenden auseinandergesetzte Anschauung über die Entstehung der Ablösung und Zerreissung der Netzhaut wurde nun auch durch das Ergebniss der anatomischen Untersuchung der Augen mit Stahldrähten im Glaskörper, zu deren Mittheilung ich jetzt übergehe, vollkommen bestätigt. Dieselbe gab zugleich über die Natur der zur Schrumpfung führenden Vorgänge im Glaskörper und über die sonstigen Veränderungen, besonders der Netzhaut, Aufschluss.

In einem Versuch, der nach 4tägigem Verweilen eines Nadelstückes im Glaskörper abgebrochen wurde (1880 Vers. 21), war am horizontalen Durchschnitt des in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Auges die im Leben gesehene Ablösung und Zerreissung der Retina sehr schön zu erkennen. Die Netzhaut war total, bis zum Ciliarkörper, abgelöst, der subretinale und der Glaskörperraum grossentheils mit Flüssigkeit erfüllt. Hinter der Linse fand sich eine geringe Menge eines rostgelbgefärbten, trüben Gewebes, der verdichtete und nach vorn gezogene Glaskörper, welcher das Corpus alienum umschloss und innig mit der abgelösten Retina zusammenhing, so dass er beim Abziehen sich membranartig hinüberspannte. Das Nadelstück liess sich glatt aus dem umgebenden trüben Glaskörper herausziehen, wobei es auffiel, zu einer wie geringen Menge von Substanz dieser zusammengeschrumpft war. Er zeigte weder zellige Infiltration, noch Bindegewebswucherung, sondern bestand nur aus einer feinkörnig getrübten, zart fibrillären Substanz. Nur gegendie abgelöste Netzhaut hin war das Gewebe von grossen Körnchenzellen durchsetzt. (Einen ähnlichen Befund, nach Einführung eines Kupferstückchens, stellt Fig. 46 auf Tafel VII dar.)

In einem nach 8 Tagen abgebrochenen Versuche (1880 Vers. 19) wurde das Verhalten des verdichteten Glaskörpergewebes am frischen Auge genauer untersucht. Dasselbe ist, wie auch die angrenzende hintere Linsenkapsel, von

eigenthümlicher, blass olivenbrauner Färbung, welche von Eisengehalt herrührt, indem die betreffenden Theile mit gelbem Blutlaugensalz und Salpetersäure eine intensiv blaue Färbung annehmen. Auch die in Folge von Verletzung der hinteren Kapsel vorgetretenen Theile der Linse, deren Faserung noch gut erhalten ist, haben die gleiche Färbung.

Die so veränderte Glaskörpersubstanz ist von feinen Körnchen und eigenthümlichen, gegliederten Fäden, oft von beträchtlicher Länge, durchsetzt, die wegen ihrer Feinheit nur bei starker Vergrösserung deutlich erkennbar sind und auf den ersten Blick an Pilze erinnern. (Taf. VII Figur 44.) Sie sind vielfach hin und her gebogen, winklig geknickt und durch einander gewirrt, scheinen aber auch wirklich verzweigt; stellenweise verlaufen sie in grosser Zahl annähernd parallel; im Verlauf eines Fadens wechseln Körnchen und Stäbchen mannichfach mit einander ab. Kalilauge und Essigsäure löst sie nicht, auch nicht verdünnte Salpetersäure; sie färben sich mit Jodviolett und Haematoxylin. Mit gelbem Blutlaugensalz und Salpetersäure geben sie starke Blaufärbung. Dass es sich nicht um Pilze handeln konnte, wurde mir durch das eigenthümlich starre Aussehen der Gebilde und die sonderbare Abwechselung von Körnchen und Stäbchen bald klar; ihr Eisengehalt wies darauf hin, dass sie der chemischen Wirkung des Fremdkörpers ihre Entstehung verdankten. Es konnte sich um eine organische Eisenverbindung, etwa um ein Eisenalbuminat handeln, das in dieser eigenthümlichen, auch an krystallinische Bildungen erinnernden Form auftrat, und an oder in den präexistirenden zarten Glaskörperfibrillen, oder vielleicht auch an Fibrinfäden, ausgeschieden wurde.

Nach 16tägiger Dauer des Versuchs (1879 Vers. XXXII) fand ich im Glaskörper auch Fibrinnetze, die ebenfalls von den mehrerwähnten Körnchen durchsetzt waren. In das Gewebe waren jetzt auch grosse, mit braungelben Körnchen erfüllte Zellen eingelagert, deren Inhalt, ebenso wie die Fibrinnetze, Eisenreaction gab. Der geschrumpfte Glaskörper hing mit der abgelösten Retina innig zusammen.

Der Fremdkörper hatte sich, wie schon im Leben bemerkt worden war, aus der verdichteten Stelle gelöst und war weiter nach unten gesunken, wo er in einer Art Tasche von weniger getrübter und nur leicht verdichteter Glaskörpersubstanz eingebettet war. Der durch die Schrumpfung frei gewordene Raum war mit klarer, schwach eiweisshaltiger Flüssigkeit erfüllt.

Auch ein nach 31 Tagen untersuchtes Auge (1880 Vers. 23), wo der Fremdkörper, wie schon erwähnt, im oberen Theil der Linse feststeckte und erst nach 16 Tagen Ablösung und starke Verziehung der Retina nach oben hervorrief, liess die Zugwirkung des den Fremdkörper umgebenden Gewebes auf die Retina erkennen. Die obere Hälfte des Bulbus wurde, nachdem das Nadelstück aus dem rostgelb verfärbten, leicht verdichteten Glaskörper aus-

gezogen worden war, in Celloïdin eingebettet und geschnitten. Die kleine Lücke, welche den Fremdkörper beherbergt hatte, war von dichtem, kernhaltigem Bindegewebe umringt, die abgelöste Retina in spitzem Winkel nach der Stelle hingezogen und damit verwachsen; der angrenzende Glaskörper stärker fibrillär, mit nach dem Orte des Corpus alienum hinstrebenden Faserzügen. Im Uebrigen war die Glaskörpersubstanz auf eine dünne Schicht feinfaserigen Gewebes an der Innenfläche der Retina zusammengezogen.

Um weiteren Aufschluss über die Entstehung der hier beschriebenen Veränderungen des Glaskörpers zu erhalten, untersuchte ich die Einwirkung von Stahldrähten auf den letzteren beim frischen todten Auge und fand, dass dabei ganz ähnliche Veränderungen auftraten wie im Leben.

Die Versuche wurden an Kaninchen-, Schweins- und Kalbsaugen angestellt. Begünstigt durch die niedrige Temperatur der Jahreszeit gelang es mir, durch Benutzung dem eben getödteten Thiere entnommener Augen und sterilisirter Gefässe und Instrumente, sowie durch Bestreuen der Augen mit Thymolpulver, während der etwa 3tägigen Dauer der Versuche die Fäulniss völlig zu verhüten. Die Einführung der Nadelstücke geschah ganz wie beim lebenden Auge und die gleich nachher vorgenommene ophthalmoskopische Untersuchung liess sie frei im Glaskörper schwebend erkennen. In allen Fällen entstand nun in der näheren Umgebung des Nadelstückes eine gelblich-weisse Trübung und Verdichtung des Glaskörpers und eine beträchtliche Schrumpfung des letzteren in weiterem Umfang, jedoch ohne Ablösung der Netzhaut, indem sich, wie dies bei der Section cadaveröser Augen stets der Fall ist, der Glaskörper in Verbindung mit der Linse leicht als Ganzes aus dem Auge herausnehmen liess. Die durch die partielle Schrumpfung entstandene Formveränderung des Glaskörpers war besonders bei einem Versuch an einem Kaninchenauge sehr ausgesprochen.

Die mikroskopische Untersuchung der gelblich verfärbten, opaken Glaskörpersubstanz ergab sowohl am frischen Object, als nach Härtung in Müllerscher Flüssigkeit, wiederum denselben Befund wie am lebenden Auge. Es finden sich feinste, opake Körnchen und Stäbchen, in langen Reihen dicht neben einander geordnet, auch scheinbar verzweigt und netzförmig gruppirt. Streckenweise bemerkt man auch nur eine zarte fibrilläre Streifung in der gleichmässig körnigen, gelbbräunlichen Masse; wo die Trübung schwächer und feinkörniger wird, treten aber zierliche rosenkranzförmige Fäden- und Stäbchenketten hervor, die auch netzförmig verbunden zu sein scheinen. Die Substanz färbt sich mit HCl und Ferrocyankalium lebhaft blau, mit Schwefelammonium grünschwarz; die Färbung scheint hauptsächlich in den Körnchen und Stäbchen ihren Sitz zu haben. Auch finden sich zahlreiche blasse Kügelchen von $^1/_3$—$^1/_2$ des Durchmessers eines rothen Blutkörperchens, die gleichfalls Eisen-

reaction geben. Essigsäure lässt die Fäden und Stäbchen deutlicher hervortreten, Kali macht sie blasser.

Eine ganz ähnliche Beschaffenheit nimmt der Glaskörper an durch Einlegen in eine schwache Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydul. Er trübt sich rasch und zieht sich zu einer weichen, gelblich-weissen Masse zusammen, welche sich mit Nadeln leicht zerfasern lässt. Mikroskopisch findet man wieder feinste, grossentheils parallel laufende Fibrillen, die durch Körnchen unterbrochen sind und zum Theil ganz ähnliche Bilder geben wie bei den Nadelversuchen.

Diese durch Einführung von Eisenstücken bewirkten Veränderungen des todten Glaskörpers sind gewiss in der oben angegebenen Weise zu erklären, dass die sein Gewebe durchtränkende schwache Lösung von kohlensaurem Eisenoxydul mit dem darin enthaltenen Eiweiss eine Verbindung eingeht, die sich vorzugsweise an den Fibrillen des Glaskörpergerüstes ausscheidet, wodurch sich die Stäbchenform der mikroskopischen Körnchen erklärt. Nach der braunen Farbe zu schliessen, kommt es dabei wohl auch zu einer Oxydation zu Eisenoxydhydrat. Bei der Uebereinstimmung des histologischen Befundes mit dem bei den Versuchen am lebenden Thier darf danach angenommen werden, dass es sich auch bei diesen zunächst um eine chemische Veränderung des Glaskörpers handelt, welche auch dessen Schrumpfung zu Grunde liegt. Trat doch am todten Glaskörper die Retraction in der Umgebung der Nadel auf das Deutlichste hervor und liess sich doch bei den Versuchen am Lebenden an dem frisch herausgenommenen Auge der von dem verdichteten Glaskörper auf die Retina ausgeübte Zug ganz evident demonstriren.

Der Vorgang ist somit als ein rein passiver aufzufassen und hat mit der beim menschlichen Auge bekannten Glaskörperschrumpfung durch Bindegewebsretraction nur eine äussere Aehnlichkeit. Es erklärt sich dadurch sein rapides Auftreten, nach Verlauf von wenigen Tagen, wo es noch nicht zu Bindegewebsneubildung, geschweige denn zu Schrumpfung durch diesen Vorgang, gekommen sein kann. Das in etwas späteren Stadium von mir nachgewiesene Auftreten von Fibrinnetzen im Glaskörper weist auf eine andere mögliche Ursache der Schrumpfung hin. In der That kann die Retraction der Fibrinnetze, wo diese vorkommen, die durch die chemische Wirkung des Fremdkörpers hervorgerufene Schrumpfung unterstützen. Ich will auch nicht in Abrede stellen, dass sie schon Anfangs in geringem Grade mitwirken kann, doch ist sie hier gewiss unerheblich, da Fibrinfäden noch nicht sicher nachweisbar sind. Erst viel später, wo sich in der Umgebung des Nadelstückes eine abkapselnde Bindegewebsschicht entwickelt hatte, kann auch diese die Retraction weiter vermehrt haben; hier ist es aber schon lange zuvor zu vollständiger Ablösung der Netzhaut gekommen. Die Menge des neugebildeten

Bindegewebes ist auch höchst gering, überhaupt ist es auffällig, wie wenig Substanz der Glaskörper bei der von ihm ausgeübten Zugwirkung besitzt. Doch erklärt sich die Möglichkeit einer solchen Wirkung genügend, wenn man dagegen die grosse Zartheit und Weichheit der Retina in Betracht zieht.

Ebenso bemerkenswerth wie der makroskopische Befund der Retina erwiesen sich deren histologische Veränderungen.

Vier Tage nach Einführung des Fremdkörpers (1880 Vers. 21), wo es bereits zu Ablösung und Zerreissung der Retina gekommen war, fand sich bei mässiger Kernvermehrung in der Papille und Nervenfaserschicht eine sehr weit gediehene Atrophie sämmtlicher nach aussen von der letzteren gelegenen Schichten der Retina, und zwar nicht nur im Bereich der Netzhautablösung, sondern auch in der Umgebung des Sehnerveneintrittes, wo die Netzhaut noch anlag. Auf weite Strecken hin waren diese Schichten ganz oder bis auf geringe Reste geschwunden. An ihrer Stelle fanden sich grosse rundliche oder polygonale, mosaïkartig angeordnete Zellen, welche Detritus der zerfallenen Retina und vorzugsweise die Elemente der Stäbchenschicht in sich aufgenommen hatten. Dies eigenthümliche Verhalten bemerkte ich zuerst an Flächenpräparaten der Chorioidea, auf welcher das Retinaepithel (des albinotischen Thieres) sitzen geblieben war. (Taf. VII, Fig. 45.) Die schon in der Norm beim Kaninchen ungleich grossen Epithelzellen erschienen zum Theil vergrössert und ihre Mosaïk dadurch noch unregelmässiger; auch war die Zahl ihrer Kerne etwas vermehrt, indem viele Zellen 2—3 oder mehr, oft nahe beisammen liegende Kerne enthielten; daneben sah man im Inneren die bekannten hellen oder gelblichen Oeltropfen. Alle diese Zellen waren nun von dicht gedrängten und durcheinander gewirrten stäbchenförmigen Gebilden auf das Dichteste durchsetzt. Wie an günstigen Stellen zu sehen, waren die Stäbchen ziemlich fein, lang und annähernd gleich gross, am Ende oft umgebogen oder knopfförmig angeschwollen. Sie färbten sich nicht mit Haematoxylin, dagegen mit Jodviolett und wurden (am erhärteten Präparat) durch Essigsäure, Kalilauge und Ammoniak nicht gelöst; sie verschwanden zwar vorübergehend durch verdünnte Kalilauge, kamen aber nachher durch Auswaschen und Essigsäure wieder zum Vorschein. Dass es sich um Netzhautstäbchen handelte, erkannte man besonders daran, dass gleich aussehende, aber noch besser erhaltene Stäbchen auch zerstreut zwischen den Zellen gefunden wurden, und dass an manchen Zellen die Stäbchen noch nach aussen vorragten. Die frei liegenden zeigten vielfach noch die Theilung in Innen- und Aussenglieder und waren auch ihrer sonstigen Form nach unzweifelhaft als Netzhautstäbchen anzusprechen.

Auf der beschriebenen Zellenmosaïk waren nun noch zahlreiche andere, dickere Zellen, von abgerundeter Form und erheblicherer Grösse aufgelagert,

welche gleichfalls von Stäbchen dicht durchsetzt waren und zwischen denen sich noch viele, oft büschelförmig beisammen liegende freie Stäbchen vorfanden. Letztere zeichneten sich, im Vergleich mit den in den polygonalen Zellen enthaltenen, durch ihre merklich grössere Dicke aus. Das beschriebene Verhalten liess sich auch an durch Zupfen isolirten Zellen leicht bestätigen.

Die genauere Durchmusterung von Dickendurchschnitten nach Celloïdineinbettung (Taf. VI, Fig. 42 und 43) ergiebt nun Folgendes.

In dem am wenigsten veränderten Abschnitt, wo die Netzhaut anliegt und die Stäbchenschicht noch erhalten ist, sieht man an der Innenfläche der Aderhaut in regelmässigen Abständen die farblosen Oeltropfen und Kerne der (pigmentlosen) Zellen des Retinaepithels des albinotischen Thieres. Vom Protoplasma dieser Zellen ist kaum etwas zu erkennen; die zuweilen leicht wellig umgebogenen Enden der Stäbchen verlaufen in gerader oder schräger Richtung bis zu den Oeltropfen und Kernen der Retinaepithelien; dazwischen reichen sie anscheinend bis zur Glaslamelle der Aderhaut, sind also nach aussen nur von einer sehr zarten Protoplasmaschicht bedeckt.

Die Retina ist hier dünn, feinkörnig getrübt; die Kerne der beiden Körnerschichten mit Haematoxylin nicht zu färben; die der äusseren Körnerschicht dicht gedrängt, schwer zu unterscheiden, aber stellenweise mit noch erkennbaren Querstreifen; die Structur der übrigen Schichten ganz verwischt. Nur in einem kleinen Bezirk, in der Nähe der Ora serrata, ist noch Kernfärbung zu Stande gekommen.

In diesem Abschnitt der Retina treten nun in der Stäbchenschicht rundliche oder ovoïde Zellen mit dicht von Stäbchen durchsetztem Protoplasma auf. Sie liegen Anfangs vereinzelt, mitten zwischen den Stäbchen und getrennt von der Schicht des Retinaepithels, welches noch ganz das soeben beschriebene Verhalten zeigt, nehmen dann erheblich an Menge und auch an Grösse zu und liegen bald in mehreren, selbst vielen Schichten über einander und ersetzen dadurch die Stäbchenschicht vollständig, zum Theil auch die Körnerschichten. Sie enthalten einen bis mehrere, meist rundliche, wegen des Stäbchengehaltes der Zelle nicht überall deutlich hervortretende Kerne, die Haematoxylinfärbung annehmen; ausserdem zuweilen eine Anzahl sehr kleiner, nur mit Eosin sich färbender Kerne, die an den feinen Querlinien als von den Zellen aufgenommene Kerne der Stäbchenkörner zu erkennen sind, wie solche auch daneben frei im Gewebe liegen; manche schliessen auch ein oder mehrere farblose Kügelchen ein, die vollkommen den Oeltropfen der Retinaepithelien gleichen. Diese stäbchenhaltigen Zellen schieben sich auch zwischen Aderhaut und Retinaepithel ein, bald nur vereinzelt, bald zu mehreren und sind dann von den hügelig emporgehobenen Zellen des Retinaepithels überdeckt. Letztere stellen hier dünne, häutchenartige Platten dar, deren Kerne meist ungefärbt sind, deren Oeltropfen

aber deutlich hervortreten. Wo die stäbchenhaltigen Zellen in grosser Menge über einander geschichtet liegen, sind die Retinaepithelzellen sämmtlich von ihrer Stelle verschwunden, während sich ihre Oeltropfen in den ersteren eingeschlossen finden.

An anderer Stelle scheinen dagegen die Zellen des bis dahin nicht weiter veränderten Retinaepithels selbst an Dicke zuzunehmen und hügelige Hervorragungen zu bilden, deren Protoplasma ebenfalls von durcheinander gewirrten Stäbchen durchsetzt ist. (Fig. 43.) An Rissstellen der Präparate ragen die inneren Enden der Stäbchen aus der Zelle wie lange Wimpern hervor. Die Kerne sind mit Haematoxylin gefärbt und entsprechen in ihrem Aussehen denen des Retinaepithels. An diese mehr platten Zellen schliessen sich dann nach innen die oben beschriebenen dicken, rundlich begrenzten in grosser Menge an. Diese Bilder entsprechen denen der oben beschriebenen Flächenpräparate. Der hier geschilderte Befund kann nur so gedeutet werden, dass durch die chemische Wirkung des Fremdkörpers eine tiefgreifende Nekrotisirung gewisser Theile der Netzhaut stattfand, und dass die abgestorbenen Stäbchen und sonstigen Retinaelemente von Zellen aufgenommen wurden.

Welche Zellen dabei die Rolle der Phagocyten spielen, bedarf jedoch noch weiterer Aufklärung; ich habe darüber trotz wiederholter Untersuchung keine mich völlig befriedigende Vorstellung erlangen können. Es hat dies zum Theil darin seinen Grund, dass die zu den Versuchen benutzten Thiere, an welchen sich diese Veränderungen fanden, sämmtlich albinotische waren, an welchen das Verhalten des Retinaepithels weniger gut als bei pigmentirten Augen zu beurtheilen ist. Von vornherein hat es gewiss die grösste Wahrscheinlichkeit, dass hier, wie auch sonst, die Leukocyten als Fresszellen auftreten und in die grossen, stäbchenhaltigen Zellen übergehen. Es spricht hierfür unter Anderem die Aehnlichkeit mit den grossen Körnchenzellen bei Entzündung der markhaltigen Nervensubstanz, welche nachgewiesenermassen aus Leukocyten durch Aufnahme von Nervenmark entstehen, wie auch die Fettkörnchenzellen bei Retinitis albuminurica ohne Zweifel einen ähnlichen Ursprung haben. Diese Erklärung wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass die fraglichen Zellen zuerst getrennt von dem Retinaepithel auftraten, welches an dieser Stelle keine Proliferationserscheinungen zeigte; ferner durch den Umstand, dass neben ihnen an der Innenfläche der Chorioidea und in der Stäbchenschicht kleinere, mit mehrfachen oder vielgestaltigen Kernen, vorkamen, die wohl nur für Leukocyten gehalten werden konnten, denen da und dort Stäbchen anhafteten, die mitunter auch schon mit ihren Enden in das Protoplasma hineinzureichen schienen. Wenn obige Annahme richtig ist, so würden die Leukocyten nicht nur Elemente der Stäbchenschicht und Kerne der äusseren Körnerschicht,

sondern auch Zellen des Retinaepithels aufnehmen, da auch die Oeltropfen der letzteren in ihrem Protoplasma vorkamen.

Andererseits habe ich aber auch Befunde erhalten, welche ganz den Eindruck machten, als ob die Zellen des Retinaepithels ebenfalls stäbchenhaltig wären. Insbesondere war dies der Fall an den oben geschilderten Flächenpräparaten, die noch durch Zerzupfen controlirt wurden, da ich eine Ueberlagerung der mosaikartig neben einander liegenden, mit Oeltropfen versehenen platten Zellen durch eine Schicht von abgeplatteten stäbchenhaltigen Leukocyten nicht zu erkennen vermochte, ebensowenig wie an Dickendurchschnitten dieser Partie, und da dieselbe auch kaum eine so regelmässige Mosaik hätte hervorbringen können. Da die Zellen des Retinaepithels Contractilität besitzen und mit ihren Fortsätzen mehr oder minder weit zwischen die Elemente der Stäbchenschicht vorragen, so ist es wohl denkbar, dass die Stäbchen auch in das Innere dieser Zellen aufgenommen werden, wenn ihre Verbindungen mit den äusseren Körnern gelöst sind. Hieraus würde sich aber eine doppelte Entstehungsweise stäbchenhaltiger Zellen in der Retina ergeben, welche Annahme, gerade weil sie die complicirtere ist, mir noch weitere Bestätigung zu erfordern scheint.

In auffallendem Contrast zu der weit gediehenen atrophischen Degeneration der übrigen Netzhautschichten stand das Verhalten der Papille und Nervenfaserschicht, welche normale Dicke und gut erhaltene Nervenfasern zeigten, während ihr interstitielles Gewebe eine deutliche Vermehrung der gut tingirten Kerne erkennen liess. An der Innenfläche der Papille lag eine mässige Menge etwas grösserer, einkerniger Rundzellen. Dabei waren gerade in ihrer Umgebung alle Schichten der Retina, mit Ausnahme der Faserschicht, bis auf eine ganz dünne Lage der stäbchenhaltigen Zellen geschwunden. Somit hatten die gefässlosen Schichten der markhaltigen Retina, wie auch der gefässlose Theil der letzteren, der Einwirkung der Schädlichkeit weit geringeren Widerstand geleistet, als die vascularisirte Nervenfaserschicht, was man wohl auf den regeren Stoffwechsel in der letzteren zurückführen darf.

Zu erwähnen ist noch, dass auch in der Chorioidea die Kerne der Gewebszellen auffallend zahlreich waren und stellenweise zu zwei oder mehreren dicht beisammen lagen.

Nach 8 Tagen (1880 Versuch 19) hatte die Degeneration der Retina weitere Fortschritte gemacht und auch die Faserschicht stärker betheiligt. Der markhaltige Theil zeigte, frisch, von der Fläche her untersucht, eine Anzahl kleiner Blutungen. Sein Gewebe war bedeckt und durchsetzt von zahlreichen Rundzellen von der Grösse der Leukocyten bis zu viel bedeutenderem Durchmesser, sämmtlich mit gelblich-braunen Körnchen erfüllt, die theilweise Eisenreaction gaben; die markhaltigen Fasern waren von diesen grossen Körnchenzellen ganz auseinander gedrängt. Die übrigen Schichten fanden sich im

höchsten Grade atrophirt; die marklose Retina liess nur ein im Zerfall begriffenes Gewebe mit sehr zahlreichen gleichen Körnchenzellen erkennen. Auch an der Innenfläche der Chorioidea und besonders des Ciliarkörpers waren diese angelagert. Nachträglich habe ich noch gefunden, dass die Zellen des Retinaepithels auch hier in der oben beschriebenen Weise von Stäbchen durchsetzt waren.

Auf dem unteren Theil der Retina fanden sich schon im Leben bemerkte grauliche Pünktchen; sie bestanden aus Anhäufungen einkerniger Rundzellen, die gleichfalls Eisenreaction gebende Körnchen einschlossen.

Ganz ähnlich war der Befund an einem nach 16tägiger Dauer des Versuches (1879 Vers. XXXII) in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Auge. In der Nähe des Sehnerveneintrittes waren die markhaltigen Fasern noch ziemlich gut erhalten, erstreckten sich aber weniger weit nach der Peripherie hin. Alle übrigen Schichten waren nur durch eine dünne Lage eines kernreichen reticulären Gewebes mit zahlreichen grossen Körnchenzellen vertreten. Schon in mässigem Abstand von der Papille war diese Schicht auf ein zartes, durchscheinendes Häutchen reducirt. Die Stäbchen und Zapfen waren wiederum in der oben geschilderten Weise von den Zellen des Retinaepithels aufgenommen, auch in einem Theil der grossen rundlichen Zellen waren noch Stäbchen zu erkennen. An einer Stelle, wo der Fremdkörper der Innenfläche der Retina nahe gekommen war, bestand eine Verwachsung zwischen ihr und der Chorioidea; hier lagen in dem verdickten Gewebe der Retina und besonders in dem angrenzenden Glaskörper Haufen von Zellen, welche dicht mit braunen, intensive blaue Eisenreaction gebenden Körnchen erfüllt waren. Auch sonst war der veränderte Glaskörper in grosser Menge von gleichen Zellen, wie auch von gewöhnlichen Lymphkörperchen durchsetzt.

Nach 31 Tagen war der Befund wesentlich geändert, indem es zur Rückbildung der stäbchenhaltigen Zellen und zur Proliferation von reticulärem Bindegewebe an der Stelle der äusseren Netzhautschichten gekommen war.

Das betreffende, schon oben erwähnte (pigmentirte) Auge (1880 Vers. 23) liess bei Untersuchung an Celloidinschnitten keine stäbchenhaltigen Zellen mehr erkennen. Es fanden sich nur, soweit die Netzhaut abgelöst war, zahlreiche blasse Körnchenzellen mit schwach gefärbten Kernen und kernlose Körnchenkugeln. Die Stäbchenschicht und äussere Körnerschicht fehlten in der ganzen Netzhaut vollständig. Hiervon abgesehen zeigte der an die Papille grenzende Theil der Retina ein wesentlich verschiedenes Verhalten von dem peripherisch gelegenen, und zwar unabhängig davon, ob eine Ablösung an der Stelle bestand oder nicht. Während der periphere Theil mehr eine einfache Atrophie der äusseren Netzhautschichten zeigte, trat in dem centralen Theile eine ausgesprochene Proliferation reticulären Bindegewebes an der äusseren Fläche der Retina auf, die von der inneren Körnerschicht ausgegangen, zu einer nicht unbeträchtlichen Dickenzunahme derselben, mit welliger Oberfläche, geführt hatte.

Die so gewucherte innere Körnerschicht war hier ausser der der Nervenfasern die einzige noch erkennbare Schicht der eigentlichen Retina, auch von Ganglienzellen Nichts mehr zu bemerken. Im peripheren Theil dagegen waren innere Körner-, Molecular- und Ganglienzellenschicht in anscheinend normaler Weise, mit zahlreichen, schön gefärbten Kernen, erhalten. Die Grenze zwischen centralem und peripherem Theil schien noch jenseits des Randes der Markflügel zu liegen, da ich Gefässe nicht so weit verfolgen konnte, als die Proliferation der Neuroglia sich erstreckte.

Die Papille und Faserschicht zeigten gut erhaltene Nervenfasern, etwas Kernreichthum und besonders in der Umgebung der Gefässe Infiltration mit kleinen Rundzellen, auch etwas Bindegewebsneubildung im Grunde der physiologischen Excavation.

Das Verhalten des Pigmentepithels ist ebenfalls verschieden. Neben der Papille sind eine Strecke weit Retina und Chorioidea verwachsen. Hier fehlt das Pigmentepithel vollständig; man sieht nur rundliche Pigmentzellen, vereinzelt an der Grenze beider Membranen und reichlicher in das gewucherte reticuläre Gewebe der Retina, stellenweise bis in die Faserschicht, eingelagert. Im Bereich der Ablösung dagegen und wo die Verwachsung nicht besteht, ist das Pigmentepithel erhalten; die Zellen sind aber unregelmässig, stärker nach innen vorragend, kolbig oder papillenähnlich gestaltet, auch zum Theil gewuchert; daneben liegen spärliche runde, pigmenthaltige Zellen von verschiedener Grösse, zum Theil mit zahlreichen Kernen. Aehnliche Pigmentzellen treten auch mehr vereinzelt in dem nicht gewucherten Theil der abgelösten Retina in ihrer ganzen Dicke, besonders aber zwischen den inneren Körnern, auf. Ein Theil der abgelösten Retina, der weit nach vorn gezogen ist, hat noch eine viel stärkere Veränderung erfahren und besteht nur noch aus einem sehr dünnen, faserigen Häutchen mit zahlreichen, rundlichen Pigmentzellen. Endlich findet sich an der Grenze zwischen gewuchertem und nicht gewuchertem Abschnitt eine Stelle, wo die Schichtung ganz unterbrochen ist und eine stärkere locale Gewebsproliferation mit zahlreichen Pigmentzellen auftritt, die für eine geheilte Zerreissung der Netzhaut angesprochen werden muss.

Ich habe noch auf einem anderen Wege Stahldrähte in den Glaskörper eingeführt, indem ich die Nadel in sagittaler Richtung durch die Hornhautmitte und Pupille in die Linse einstach und soweit vorschob, bis das stumpfe Ende nicht mehr in der Hornhaut steckte und die Spitze in den Glaskörper eingedrungen war. (1883 Versuch III und IV.) Der Eingriff war von keiner äusseren Entzündung gefolgt, die Trübung der Linse sogar eine Zeit lang sehr gering, so dass man die Lage des Fremdkörpers und selbst den Augenhintergrund beobachten konnte. Man sah Anfangs die Nadel die zum grössten Theil noch völlig klare vordere Corticalis der Linse durchsetzen; nur an der Austrittsstelle befand sich eine umschriebene Trübung der hinteren Corticalis; auch die eine Strecke weit in den Glaskörper vorragende Nadel war von einer Trübung umhüllt. Späterhin nahm diese und die Quellung der Linse erheblich zu, ich habe aber in einem Falle noch 4 Tage nach der Einführung die Papille und Retina ganz deutlich als normal gesehen und die Abwesenheit von Netzhautablösung festgestellt; die anatomische Untersuchung der nach 10 Tagen in Müller'sche Flüssigkeit gelegten Augen bestätigte die Abwesenheit von Netzhautablösung. Die Drähte ragten aus der Linse bis in den Glas-

körperraum vor, der mit eiweissreicher, durch die Härtung geronnener Flüssigkeit und Linsendetritus erfüllt war.

Hieraus erklärt sich wohl zur Genüge das Fehlen der Ablösung, da durch den reichen Eiweissgehalt der in den Glaskörper vorquellenden und den Fremdkörper umgebenden Linsenmassen die geringen zur Lösung kommenden Eisenmengen sofort gebunden wurden und nicht auf das Gewebe des Glaskörpers und der Retina einwirken konnten. Die mikroskopische Untersuchung der Augen konnte leider noch nicht vorgenommen werden, so dass ich über das Vorhandensein oder Fehlen von atrophischer Degeneration Nichts aussagen kann.

Hängt die Schädlichkeit der in den Glaskörper eingeführten Eisensplitter von einer theilweisen Lösung derselben und von chemischer Wirkung dieser Lösung auf den Glaskörper und die Netzhaut ab, so lässt sich erwarten, dass die Einführung einer möglichst unlöslichen Eisenverbindung von viel geringerer Wirkung sein werde. Ein Versuch mit Injection von fein vertheiltem Eisenoxydhydrat in den Glaskörper hat dies in der That bestätigt, indem hier die Ablösung der Retina vollständig ausblieb und es nur zu einer sehr langsam sich entwickelnden partiellen Atrophie derselben kam, welche sich ophthalmoskopisch erkennen liess. Ich gebe die Einzelnheiten des interessanten Versuches etwas genauer an.

Einem mittelgrossen gelben Kaninchen (1879 Versuch XXXIVa) wurde etwa $^1/_{10}$ Cubcm. einer Suspension von in der früher angegebenen Weise gereinigtem Rostpulver in $^3/_4$ % NaCl-Lösung in den Glaskörper injicirt. Gleich nachher fand sich mit dem Augenspiegel nach unten vorn ein scharf begrenzter Tropfen im Glaskörper, dessen Oberfläche mit feinen braunen Körnchen dicht bestreut aussah und von dem noch Fortsätze nach oben ausgingen; daneben einige kleinere, braunpunktirte Flöckchen. Am nächsten Tag hatte sich der Tropfen zu einer Art Strang zusammengezogen; nach unten hin war dem Augengrund in ziemlicher Ausdehnung eine braune Punktirung aufgelagert, die streckenweise von einer weissen Exsudatschicht bedeckt war. Der Augengrund im Uebrigen ziemlich gut zu sehen, und ohne auffallende Veränderung. Auge frei von äusserer Entzündung. An den beiden folgenden Tagen entwickelte sich nun stärkere Glaskörpertrübung, welche die Rostpartikel verhüllte und auch den Augengrund, besonders den vorderen Markflügel, mehr verschleierte, aber schon 4 Tage nach der Injection wieder abzunehmen begann, so dass die Rosttheilchen deutlicher hervortraten. Nach 14 Tagen war die Trübung, welche den Eindruck einer zarten Fibringerinnung machte, schon so weit verschwunden, dass die Papille und markhaltige Retina fast völlig klar zum Vorschein kamen. Der rosthaltige Strang war mehr geschrumpft und durchscheinender geworden, die weisse Auflagerung auf dem unteren Theil der Retina verkleinert. An der letzteren, abgesehen von etwas engen Arterien, nichts Bemerkenswerthes.

Im weiteren Verlaufe hellten sich die noch gebliebenen Trübungen im Glaskörper vollständig auf, so dass nach einem halben Jahre das eingebrachte Pulver, auf zarten durchsichtigen Membranen und Flocken oder frei auf dem Augengrunde selbst aufgelagert erschien. Der Glaskörper bot ein sehr merkwürdiges Bild, indem er in grosser Ausdehnung von röthlich glänzenden Pünktchen, Klumpen und grösseren Anhäufungen des Eisenoxyds durchsetzt war.

Im Vergleich mit dem anderen Auge erschienen jetzt die Netzhautgefässe stark verengt und die Ausstrahlung der markhaltigen Fasern der Retina deutlich atrophirt.

Die Atrophie betraf den ganzen markhaltigen Theil; besonders auffallend war aber, dass am vorderen Markflügel nahe dem oberen Rande ein fast vollständig markloser Streifen auftrat, auf den nach oben noch ein schmaler Zug markhaltiger Bündelchen folgte; die Netzhautgefässe verliefen hier theilweise auf dem rothen Grund der freigelegten Chorioidea. Die Papille erschien stärker excavirt als normal.

Die Beobachtung wurde fast zwei Jahre lang fortgeführt, während deren die Atrophie nur noch sehr langsame und geringe Fortschritte machte, während die dem Augengrund aufgelagerten Rostpartikelchen, nicht aber die im Glaskörper, sich etwas zu vermindern schienen.

Die nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol vorgenommene Section des Auges bestätigte zunächst den im Leben gesehenen Befund. Das Eisenoxyd war theils in Gestalt feiner Pünktchen zarten Häuten im Glaskörper aufgelagert, theils in grösserer Menge in eine Art Tasche seines Gewebes eingebettet. Das Mikroskop zeigte etwas grössere eckige Theilchen oder feine rundliche Körnchen von verschiedener Grösse; alle, wenigstens soweit sie im Glaskörper lagen, völlig frei und nirgends in Zellen eingeschlossen. Das Glaskörpergewebe war überhaupt sehr zart und liess nur eben eine äusserst feine, dichte, fibrilläre Streifung erkennen; nur in der unmittelbaren Umgebung der gröberen Partikelchen war diese fibrilläre Beschaffenheit ein wenig deutlicher und die gleichmässige Haematoxylinfärbung etwas stärker. Das Gewebe war zellenarm und enthielt nur da und dort vereinzelte Lymphkörperchen.

Obwohl mir leider die histologische Untersuchung der Netzhaut noch fehlt, so ist doch das Ergebniss der hier mitgetheilten Beobachtung im Vergleich mit den obigen schlagend genug. Das Ausbleiben der Netzhautablösung und die so überaus langsame Entwickelung einer nur partiellen Atrophie contrastiren stark mit den Wirkungen der Stahlsplitter, schliessen sich dagegen ganz an die oben beschriebenen Folgen der Einführung von Gold- und Silberdrähten und Glassplittern an. Besonders bemerkenswerth ist auch das Ausbleiben von Einkapselungsvorgängen an den im Glaskörper suspendirten Partikelchen, was auf eine sehr geringe Intensität der chemischen Wirkung hinweist. Die gleichwohl aufgetretene partielle Atrophie der Netzhaut kann trotzdem auf chemische Einflüsse bezogen werden, da die Retina in dieser Beziehung äusserst empfindlich zu sein scheint und da die Möglichkeit einer geringen Lösung des Eisenoxydhydrats doch wohl nicht von der Hand zu weisen ist.

Zum Vergleich habe ich auch noch einige Versuche beim Frosch angestellt, welche ergaben, dass bei diesem Thier Fremdkörper aus Stahl im Glaskörper verhältnissmässig sehr gut vertragen werden.

Ich bemerkte allerdings, einige Tage nachdem ich den Fremdkörper (eine $1^1/_2$—2 mm lange Nähnadelspitze) eingebracht hatte (1881 Vers. 27 A, 28 und 29), im unteren Theil des Augengrundes mit dem Spiegel eine grosse Menge von silberglänzenden Fleckchen, die der Retina aufgelagert schienen und deren Zahl während der folgenden Tage noch etwas zunahm, deren Deutung mir aber erst durch die anatomische Untersuchung geliefert wurde. Es handelte sich nämlich um Gruppen von Netzhautstäbchen und Pigmentepithelien, welche durch den

Fremdkörper gelockert und nach unten gefallen waren, also nur um einen einfach traumatischen Vorgang. In einem Falle war sonst ophthalmoskopisch keine Veränderung zu bemerken, in einem anderen, durch eine geringe Verletzung der Linse complicirten, Fall trat etwas Glaskörpertrübung auf, auch erschien die Vena hyaloidea von weissen Streifen begleitet und die Circulation in ihren Verzweigungen verlangsamt. Die Netzhaut war, 14 Tage bis 3 Wochen nach Einführung des Fremdkörpers, im ersten Falle etwas, im zweiten stärker gefaltet, aber ohne auffallende histologische Veränderungen. Die Einstichsstelle zeigte sich von etwas Exsudat umgeben, welches Trümmer von Stäbchen, freies Eisenoxyd und Rundzellen enthielt, von denen viele Körnchen aus Eisenoxyd einschlossen, wie die Blaufärbung mit Blutlaugensalz und Säure ergab. Im anderen Falle waren der Hyaloidea neben den Stäbchenhaufen etwas zahlreichere Rundzellen aufgelagert.

XVIII. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Kupfer.

Das Kupfer erwies sich im Auge als weit stärker entzündungerregend als das Eisen und rief unter gewissen Umständen ausgesprochene Eiterbildung hervor. Dabei kamen aber sehr merkwürdige Verschiedenheiten des Grades der Wirkung, je nach dem Sitz des Fremdkörpers vor, welche zu der Annahme führen, dass eine ausgesprochene eitrige Entzündung nur dann zu Stande kommt, wenn der Fremdkörper direct mit gefässhaltigen Theilen in Berührung ist und seine chemische Wirkung auf das Gewebe nicht durch stärkeren Eiweissgehalt des umgebenden Mediums abgeschwächt wird.

1. Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Kupfer in der vorderen Augenkammer.

Kupferdrähte von ca. 5—6 mm Länge, welche mit einer scharfen Spitze versehen, durch Erhitzen sterilisirt, durch die Hornhaut in die vordere Kammer durchgestochen wurden und auf den unteren Theil der Iris zu liegen kamen, riefen ausnahmslos in ihrer Umgebung eitrige Exsudation hervor, welche, allmälig zunehmend, den Fremdkörper zuletzt völlig verdeckte. Dieses Verhalten contrastirt sehr auffallend gegen die geringfügige entzündungerregende Wirkung gleich grosser und in gleicher Weise eingeführter Stahldrähte, noch mehr natürlich gegen das völlig reizlose Verhalten bei Fremdkörpern aus edlen Metallen oder Glas.

Bei der angegebenen Art der Einführung, wo der Fremdkörper, mit einer Pincette gefasst, direct durch die Hornhaut durchgestossen und in die vordere Kammer nachgeschoben wurde, kam es nur zu geringem Verlust von Kammerwasser, die kleine Stichwunde schloss sich rasch und es trat daher gar keine Fibringerinnung in der Umgebung des Fremdkörpers auf, welcher völlig frei, schön metallisch glänzend, dem unteren Theil der Iris auflag. Ich bemerke dies, weil in einem Versuch, wo ich den Fremdkörper durch eine kleine Schnittwunde einführte, und derselbe zunächst von etwas Fibrin verhüllt ward, die

Eiterbildung viel langsamer und weniger reichlich auftrat als sonst, während in allen übrigen Fällen die Erscheinungen auch dem Grade nach ganz übereinstimmten.

Die Eiterbildung begann schon 15 Stunden nach der Einführung des Fremdkörpers, welcher zunächst an seinen Enden und dann in seiner ganzen Länge von Eiter umsäumt und nach 24 Stunden oft schon ganz davon verhüllt wurde. Dabei waren die sonstigen entzündlichen Erscheinungen verhältnissmässig gering. Die Conjunctivalgefässe waren unten, wo das Stückchen lag, nur mässig, oben sogar nur leicht injicirt, die Conjunctiva bulbi unten etwas oedematös. Der Process hatte einen ausgesprochen localen Character; der von Eiter freie Theil der Iris war, abgesehen von einer bei albinotischen Thieren erkennbaren Hyperämie, nicht merklich verändert, und höchstens an einem Theil des Pupillenrandes ein feiner Fibrinsaum vorhanden. Dabei nahm die Menge des Eiters allmälig zu; derselbe überlagerte den unteren Theil der Iris in Gestalt eines scharf begrenzten rundlichen Hügels, der sich später auch seitlich ausbreitete und mitunter schon nach drei Tagen den grössten Theil der Pupille bedeckte; dabei war der frei bleibende Theil der letzteren völlig rein und schwarz. Von da an nahm die Eiterbildung nur noch langsam zu, und erstreckte sich nicht weit über den oberen Rand der Pupille hinaus. Dagegen entwickelten sich vom unteren Hornhautrande aus Gefässe, welche allmälig den ganzen vor dem Hypopyon gelegenen Bezirk mit einem dichten Pannus überziehen konnten. Auch kam es zu der schon mehrfach erwähnten Verbreiterung und Lockerung des Pigmentsaumes am Hornhautrande, deren Beginn ich schon nach zwei Tagen beobachtet habe.

Wurde der Eiter sammt Fremdkörper durch einen Schnitt entleert, so heilte das Auge nach kurzer Zeit mit geringer Trübung der Hornhaut und leichter Unregelmässigkeit der Pupille.

Der am 11. Tage (1882 Vers. XVIII) entleerte Eiter war dickflüssig, nicht geronnen und enthielt stark körnige Eiterkörperchen, dazwischen einzelne grosse Körnchenzellen, welche zwischen den farblosen, fettartig glänzenden, mehr oder minder zahlreiche braune Körnchen enthielten. Die dem Kupferdraht unmittelbar anliegende Schicht war gelblich und undeutlich structurirt, sie schien aus zusammengebackenen, durch Einwirkung des Kupfers nekrotisch gewordenen Zellen zu bestehen.

Durch chemische Reactionen war in der That Kupfergehalt des Exsudates nachzuweisen. Schwefelammonium bewirkte Bräunung; durch gelbes Blutlaugensalz und Salpetersäure entstand eine schöne rothe Färbung von der bekannten Nuance der Kupferreaction. Ein Trockentinctionspräparat mit Fuchsin von dem Eiter liess keine Mikroorganismen erkennen.

Der locale Charakter der eitrigen Entzündung trat auch sehr klar an Totalschnitten des Auges hervor, die von einem am 7. Tage abgebrochenen Versuch (1889 Vers. 6) nach Härtung in Flemming'scher Lösung angefertigt wurden. Um die Schnitte durch die Stelle des Fremdkörpers durchlegen zu können, wurde das Auge neben dem letzteren vertikal durchschnitten, von der betreffenden, in Celloidin eingebetteten Hälfte zunächst Schnitte bis zum Anfang des Fremdkörpers geführt, hierauf der Fremdkörper vorsichtig herausgezogen und die Oeffnung mit Celloidin ausgefüllt. Auf diese Art wurden sehr gute Situationsschnitte durch den Randtheil des Fremdkörpers erhalten. Die Eiterung war durchaus auf die Umgebung des Kupferstückchens beschränkt und alle Veränderungen in dessen Nähe unverhältnissmässig stärker entwickelt. 2–3 mm vom Kammerwinkel entfernt fand sich eine umschriebene Verklebung zwischen Iris und Cornea durch eitriges Exsudat, in deren Ausdehnung beide Membranen eine Verdickung um mindestens das Dreifache erhalten hatten. Dieselbe nahm nach beiden Seiten, nach der Mitte, wie auch nach dem Rande der Hornhaut hin, wieder ab. An der Hornhaut beruhte sie der Hauptsache nach auf seröser Durchtränkung des Gewebes; nur die tiefste Schicht zeigte, entsprechend dem Sitze des Fremdkörpers, eine etwa $^1/_8$ der Dicke einnehmende, sehr dichte, gitterförmige Eiterinfiltration, die ziemlich scharf begrenzt aufhörte und nur nach dem Hornhautrande zu allmälig wieder etwas zunahm. Das Hornhautgewebe war hier stark aufgelockert, die Lamellen verdickt, die Fibrillen deutlicher; stellenweise fanden sich auch geringe Einlagerungen von Fibrinfäden. Auch die Hornhautkörperchen erschienen auf dem Dickendurchschnitt im Vergleich mit dem normal gebliebenen Theil der Cornea dicker und traten stärker hervor. Gefässe zogen vom Rande her bis vor die Gegend des Fremdkörpers hin. Auch die Iris war hier in gleichem Maasse verdickt und aufgelockert; an der Stelle der Adhäsion fanden sich in ihrem Gewebe an der äusseren Fläche zahlreiche mit braunen Körnchen erfüllte Rundzellen. Der Pigmentbelag der hinteren Fläche war gelockert und anscheinend gewuchert. Der Eiter zeigte die oben angegebene Beschaffenheit; zwischen den mit multiplen, kleinen, lebhaft gefärbten Kernen versehenen Eiterzellen lagen stellenweise viele grosse Körnchenkugeln mit einfachen, schwach sich färbenden Kernen. Fibrin fand sich in dem Eiter selbst nicht; im übrigen Theil der vorderen Kammer traten auch nur wenig ausgedehnte lockere Fibrinnetze auf, die zum Theil wie in Auflösung begriffen schienen, mit vereinzelten Eiterkörperchen in den Maschen. Im angrenzenden Kammerwinkel war die Einlagerung von Eiterkörperchen nur gering, auf der anderen Seite fehlte sie völlig. Dagegen war die Conjunctiva am entsprechenden Hornhautrand stark hyperämisch, ödematös und zellig infiltrirt. Im hinteren Theil des Auges fand sich nichts Abnormes.

Sehr bemerkenswerth gestaltete sich nun der weitere Verlauf, wenn der Fremdkörper im Auge blieb, indem es zum Stillstand und zur allmäligen Rückbildung des Entzündungsprocesses kam. Der etwa die Hälfte der vorderen Kammer erfüllende Eiter nahm von der zweiten bis dritten Woche an nicht weiter an Menge zu; die ihn deckende Hornhaut wurde von einem dichten Gefässnetz durchzogen, erweicht und von dem Fremdkörper vorgebuchtet. Hierauf verminderte sich der Eiter allmälig, schrumpfte zusammen und nahm eine schmutzig graugelbe Farbe an; die Pupille und ein Theil des Fremdkörpers kamen wieder zum Vorschein, die erstere entweder frei oder durch eine Exsudatmembran verschlossen, welche sich aber weiterhin ebenfalls noch resorbirte. Die Gefässe in der Hornhaut blassten ab und die Bindehautinjection ging voll-

ständig zurück. Der Fremdkörper drängte mit seiner Spitze stärker gegen die Hornhaut an, und konnte sich allmälig durch dieselbe durcharbeiten und zuletzt herausfallen.

Dieser Vorgang, den ich in einem Falle sehr genau verfolgt habe (1882 Vers. XXIII), begann hier etwa 7 Wochen nach Einführung des Fremdkörpers. Die Spitze ragte eben merklich über die Oberfläche der getrübten Hornhaut hervor, ohne dass an dem Auge irgend eine Gefässinjection oder Zeichen frischer Entzündung zu bemerken waren. Sein weiteres Vorschieben erfolgte ganz langsam und allmälig, so dass er zwei Monate später etwa 2 mm weit in schräger Richtung nach aussen getreten war. 5 Monate nach der Einführung fand er sich spontan ausgestossen, nachdem er kurz vorher noch stärker vorgeragt hatte. Hierauf erfolgte die Heilung, innerhalb einiger Wochen, mit Hinterlassung eines grossen adhärenten Leukoms am unteren Hornhautrande, bei völliger Resorption des Exsudates in der vorderen Augenkammer und freier, nur nach unten verzogener Pupille.

In einem anderen Falle (1882 Vers. XXIV) wurde 4 Monate nach der Einführung des Fremdkörpers die anatomische Untersuchung vorgenommen, als das Ende eben an der Hornhautoberfläche zum Vorschein gekommen war. Der Kupferdraht liess sich an dem frisch untersuchten Auge leicht vollends aus der Hornhaut ausziehen. Er war von einer dünnen Schicht einer bröckeligen, bräunlich gefärbten Substanz bedeckt, die unter dem Mikroskop als amorphe, durchscheinende, zum Theil radiär gestreifte oder zerklüftete Masse erschien, deren gelbliche Farbe nach dem Fremdkörper hin allmälig in ein dunkles Braun überging. Die braune Färbung wurde durch Säuren, selbst durch concentrirte Salpetersäure nicht aufgehoben; bei Zusatz von Schwefelammonium wurde sie intensiver; durch gelbes Blutlaugensalz und Salzsäure trat ein röthlicher Ton auf. Doch waren diese Reactionen nur schwach und entschieden weniger ausgesprochen, als bei der schon nach 11tägigem Verweilen des Fremdkörpers im Auge vorgenommenen Untersuchung. Die braune Farbe schien daher von Schwefelkupfer herzurühren, dessen Bildung durch den Schwefelgehalt des Eiweiss ermöglicht war. Die schwachen Kupferreactionen mochten durch eine geringe Menge von beigemischtem Kupferoxydul bedingt gewesen sein. Da die braune Färbung ein organisches Substrat hatte, so war wohl anzunehmen, dass das den Fremdkörper Anfangs umgebende Exsudat von zur Lösung gekommenem Kupfer durchsetzt und zu einer homogenen Masse coagulirt wurde, welche dann durch langsame Imprägnation mit einer Kupferverbindung eine immer dunklere Farbe annahm.

Nachdem die Hornhaut ringsum abgeschnitten und zurückgelegt war, fand sich an der Stelle des Fremdkörpers eine ziemlich feste Verbindung zwischen ihr und der Iris durch das eingelagerte Exsudat. An Durchschnitten, welche durch die Hornhaut, quer zur Richtung des Fremdkörpers, gelegt wurden, zeigte sich eine beträchtliche Verdickung derselben, welche grösstentheils durch eine zellige Infiltration, zum kleineren Theil durch aufgelagertes zellenreiches Bindegewebe bedingt war. Etwa zwei Drittel der Hornhautdicke waren von einer in mehrere Abtheilungen zerfallenden Zellenmasse eingenommen und nur das äussere Drittel einigermaassen intact erhalten. Am Rande der betreffenden Stelle war die Descemet'sche Membran zurückgezogen und in Falten gelegt, das sie bedeckende neugebildete Bindegewebe setzte sich auch auf das Hornhautinfiltrat fort. In diesem, aus dichtgedrängten Eiterkörperchen bestehenden Infiltrat waren Trümmer der um den Kupferdraht gebildeten gelblich-braunen Schale eingebettet, die an ihrer früher beschriebenen, eigenthümlichen, strahligen Structur leicht zu erkennen waren. Sie zeigten die zur Oberfläche senkrechte, radiäre Streifung und Spaltenbildung und die von der äusseren nach der inneren Fläche zunehmende Intensität der Braunfärbung und waren an letzterer Stelle auch von dunkelbraunen Körnchen durchsetzt. Die

Stücke waren von verschiedener Grösse, ganz in die Zellenmassen eingebettet und vertheilt, und zwischen ihnen eine dem Fremdkörper entsprechende Lücke nicht vorhanden, während sich eine solche gleich daneben vorfand. Es musste daher angenommen werden, dass durch eine Lageveränderung des Fremdkörpers schon im Leben Stücke von der ihn umgebenden Schale sich losgelöst hatten und dann von Zellenmassen umhüllt worden waren. Die Stücke waren ringsum von dicht gedrängten Kernen umgeben, die sich vielfach als grossen Riesenzellen angehörig erkennen liessen. Die Zellen und Kerne reichten mehr oder minder tief in die Spalten der Substanz hinein; daneben sah man kleinere, von den Zellenmassen eingeschlossene Stücke, so dass es sich um einen Auflösungsprocess zu handeln schien. Weiterhin fanden sich grosse Mengen von Fettkörnchenzellen angehäuft, deren Fettgehalt durch Löslichkeit in Aether, Bräunung durch Osmiumsäure etc. bewiesen wurde. Ein Theil der Zellen enthielt auch gelblich-braune Körnchen, welche sich mit Salpetersäure und Ferrocyankalium blau färbten, welches Vorkommen von hämatogenem Pigment durch die gleichzeitige Anwesenheit ziemlich vieler freier rother Blutkörper im Gewebe seine Erklärung findet. Kupferreaction gab dieser, die Hauptmenge bildende, Theil des Exsudates nicht.

Auch hier hatte sich also um den Fremdkörper eine Art Schale aus verändertem und mit Kupferverbindungen imprägnirtem Exsudat gebildet, welche ein bedeutendes Hinderniss für die weitere chemische Wirkung des Fremdkörpers abgeben musste, und deren Vorhandensein erklärt, warum es nach einiger Zeit zu einer Rückbildung des entzündlichen Processes kommen konnte.

Die Ausstossung des Fremdkörpers wird offenbar herbeigeführt durch ein Fortschreiten der im früheren Stadium gefundenen eitrigen Infiltration der tiefsten Hornhautschicht, an der Stelle, wo der Fremdkörper der Hornhaut anliegt. Dieselbe setzt sich allmälig durch die ganze Dicke der letzteren fort und bewirkt eine locale Erweichung des Gewebes, so dass der Augendruck genügt, um den Fremdkörper allmälig auszutreiben.

War die Entzündung, wie ich annehme, durch eine theilweise Lösung des Kupfers entstanden, so musste sie eine viel grössere Intensität erreichen, wenn das Kupfer in fein vertheilter Form in das Auge gebracht wurde. Ich habe daher, wie bei den Eisenversuchen, auch die Wirkung von Kupferstaub geprüft, der sich in der That als bedeutend stärker entzündungerregend erwies. Dieselben Versuche lieferten aber zugleich einen sehr schlagenden Beweis für die Lösung und Resorption des Metalles.

Das Kupferpulver stellte ich mir aus vorher blank polirten und durch Erhitzen sterilisirten Kupferstücken mit einer sorgfältig gereinigten und ebenso desinficirten Feile her; dasselbe wurde, in $^3/_4$ % NaCl-lösung suspendirt, nach Ablassen des Humor aqueus in die vordere Kammer eingespritzt (1882 Versuch XXVIII). Obwohl beim Herausziehen der Canüle das Kammerwasser abfloss, blieb doch eine grosse Menge der feinen Partikelchen auf den Wänden der vorderen Kammer zurück. Nach einer halben Stunde erschien, bei dem albinotischen Thier, die Iris verfärbt und sammt der Pupille von einer zarten Fibrinschicht bedeckt, welche die Kupfertheilchen einschloss. Bis zum nächsten Tag entwickelte sich lebhafte

Entzündung, mit starker Injection und Chemosis der Bindehaut und mit Thränen. Die Iris ist von zahllosen, gelblich-weissen Pünktchen bedeckt, indem sämmtliche Kupfertheilchen von einer Eiterhülle umgeben sind; auf der Hinterfläche der Hornhaut liegen dagegen noch kupferglänzende Partikelchen zerstreut, welche erst nach 4 Tagen sich ebenfalls in Eiterpünktchen verwandelt haben. Die auf der Iris haben sich inzwischen vergrössert und sind theilweise confluirt; sie beginnen aber jetzt an Zahl und Grösse abzunehmen. Die Hornhaut wird dabei wieder vom Rande her vascularisirt, doch reichen die Gefässe nicht sehr weit hinein; die Iris ist eine Zeit lang ganz enorm hyperämisch. Nach 8 Tagen sind auf ihrem oberen Theil nur noch wenige Knötchen vorhanden; an der Stelle der anderen sind aber die Kupfertheilchen nicht wieder zum Vorschein gekommen, sondern gleichfalls durch Resorption verschwunden. Auf der Hornhaut bemerkt man bald nur noch wenige Knötchen, dagegen nimmt die Resorption des Exsudates auf dem unteren Theil der Iris weit längere Zeit in Anspruch. Nach drei Wochen ist die Injection der Bindehaut schon fast verschwunden, auch die Vascularisation der Hornhaut in der Rückbildung. Auf dem oberen Theil der letzteren sitzen noch drei kleine gelbliche Knötchen, auf der unteren Hälfte der Iris deren 8—10, welche theilweise confluiren. Die Pupille ist frei, leicht unregelmässig, die Hyperämie der Iris im Verschwinden, aber ihr Gewebe, besonders neben dem Pupillenrand, stellenweise verdünnt und atrophisch. Nach vier Monaten sind alle Knötchen sammt Kupfertheilchen spurlos verschwunden, nur die Iris noch etwas mehr geröthet und stärker atrophisch.

In 4 derartigen Versuchen (1882 Vers. XXVIII, XLIX, L, 1883 Vers. II) war, abgesehen von Gradunterschieden, welche von der Menge des eingeführten Kupferstaubes abhingen, das Ergebniss in allen wesentlichen Punkten genau dasselbe. War weniger Kupfer zurückgeblieben, so waren dem entsprechend die Knötchen auf der Iris weniger zahlreich und die Veränderungen kamen schon in zwei Monaten zu fast völliger Rückbildung. Bei besonders reichlicher Kupfermenge flossen die Knötchen im unteren Theil der vorderen Kammer zu einer gleichmässigen Eitermasse zusammen. In einem solchen Falle wurde nach 9 Tagen die anatomische Untersuchung vorgenommen. Der Eiter der vorderen Kammer enthielt zwischen den Eiterkörperchen einzelne grosse Körnchenzellen, und als Reste der Kupfertheilchen dunkelbraune Körper von eigenthümlicher Structur. Mit Ferrocyankalium und Essigsäure nahm der Eiter, besonders wo diese Körperchen in grösserer Menge lagen, eine schwache röthliche Färbung an. Letztere bestanden aus einem opaken, oft eckigen Kerne, dem Rest des Kupferstückchens, und aus einer braunen Rindenschicht, die an der Oberfläche mit Einkerbungen versehen war und verschiedenartig gestaltete, kolbig angeschwollene, balken- oder franzenförmige Hervorragungen zeigte. Ein ähnliches Aussehen hatte auch die braune Rindenschicht des Fremdkörpers in dem oben genauer beschriebenen Versuche mit einem lange liegen gebliebenen Kupferdrahte dargeboten. Es handelte sich um eine braun gefärbte organische Substanz, die mit einer

Kupferverbindung imprägnirt zu sein schien; mit Eosin nahm sie eine rothe Färbung an. Die Reste des Kupfers waren nur noch minimal, da das ganze Körperchen einschliesslich des Kernes sich auf dem Objectträger zerdrücken liess, wonach die Reste des metallischen Kupfers unter dem Mikroskop sich als solche an ihrem Metallglanz erkennen liessen. Salpetersäure löste die letzteren unter lebhafter Gasentwickelung, während die braune Rinde ungelöst blieb und nur eine etwas hellere, mehr gelbe Farbe annahm. Die bleibende Färbung war vermuthlich durch eine geringe Menge von Schwefelkupfer bedingt, während die anfänglich dunkler braune Farbe durch Kupferoxydul verursacht gewesen sein kann.

Schon nach dem ganzen Verlauf der geschilderten Entzündungsvorgänge ist die Annahme zurückzuweisen, dass die Eiterung durch eine zufällige Mikrobieninfection trotz der bei Einführung des Fremdkörpers sorgfältig beobachteten antiseptischen Vorsichtsmassregeln entstanden sei. Doch habe ich auch die nachträgliche Untersuchung auf Mikroorganismen nicht unterlassen und habe das negative Ergebniss der mikroskopischen Untersuchung an Färbungspräparaten auch durch die Erfolglosigkeit von Culturen des der vorderen Kammer entnommenen Eiters bestätigt gefunden.

Zu diesen Versuchen (1885 Vers. LVII u. LVIII) habe ich, um mit möglichst reinem Material zu arbeiten, reducirten Kupferstaub benutzt, welchen ich mir aus einer verdünnten Lösung von Kupfersulfat durch Einlegen von arsenfreiem Zinkmetall darstellte. Derselbe wurde ausgewaschen, in destillirtem Wasser suspendirt und vor der Injection längere Zeit im strömenden Dampf erhitzt. Die Wirkung war ziemlich stark, und schon am 3. Tag die Iris zum grössten Theil von eitrig-fibrinösem Exsudat bedeckt, welches durch den eingeschlossenen Kupferstaub eine gelbbräunliche Farbe hatte. Die Cultur auf Gelatine mit dem eitrigen Inhalt der vorderen Kammer blieb in zwei Versuchen völlig negativ. Die frisch untersuchte Hornhaut zeigte in diesen Fällen, abgesehen von vesiculärer Veränderung der Hornhautkörperchen und Infiltration, besonders der Randzone, mit Leukocyten, eine Einlagerung sehr zahlreicher, feiner krystallinischer Gebilde und eine eigenthümliche Veränderung der Nerven, besonders im unteren Abschnitt, welcher von dem nach unten gesenkten Kupferstaub am meisten geschädigt worden war. Es fanden sich sehr kleine, strahlige oder garbenförmige Krystalldrusen, deren Grösse die eines Zellkernes nicht übertraf, aber vielfach darunter blieb; daneben sehr zahlreiche krystallinische Körnchen und Stäbchen bis zu eben erkennbarer Feinheit herab. Die Unlöslichkeit in Alkohol und Aether zeigte, dass es sich nicht um Fett handeln konnte; dagegen waren die Einlagerungen löslich in Kalilauge und Schwefelsäure, auch zum Theil, wie es schien, in heissem Wasser. Die Körnchen hielten sich vielfach an die Hornhautkörperchen, so dass vielleicht sämmtliche Einlagerungen in diesen entstanden waren. Gleichzeitig traten die Verzweigungen der Hornhautnerven durch eine eigenthümliche krümelige Beschaffenheit auffallend deutlich hervor, und zwar auch an Stellen, wo sie in der Norm nicht mehr markhaltig gefunden werden, so dass es sich nicht um eine Veränderung des Nervenmarks handeln konnte. Die Fasern erschienen als hinter einander liegende Reihen glänzender Körnchen und Stäbchen, die gleicher Natur zu sein schienen, wie die eben erwähnten krystallinischen Einlagerungen. Es musste sich um eine Substanz handeln, die sich in Folge der Nekrose ausgeschieden hatte, vielleicht Tyrosin. Ich habe auch einige Male in der frisch ausgeschnittenen und bei Körpertemperatur gehaltenen Hornhaut schon nach zwei Tagen zahl-

reiche kleine Krystalldrusen auftreten sehen, für das blosse Auge eben als weisse Pünktchen erkennbar, die ich wegen ihres mikroskopischen Aussehens, ihrer Unlöslichkeit in Aether und Alkohol und Löslichkeit in Kali für Tyrosin halten möchte und deren Entstehung von Fäulniss unabhängig zu sein schien. Vielleicht handelte es sich um ein Product der neuerdings von Salkowski[1]) untersuchten fermentativen Processe, die bei Ausschluss von Mikrobien durch dem Organismus eigene Enzyme in den Geweben hervorgerufen werden.

Der Nachweis von Kupferverbindungen in dem eitrigen Exsudat der vorderen Augenkammer liefert den Beweis, dass wirklich eine theilweise Lösung des Kupfers stattfindet, wie sie angenommen werden muss, wenn die Entzündung der umgebenden Theile durch die Wirkung gelöster Kupferverbindungen auf deren Gefässe und Gewebe entsteht. Auch das Verschwinden zahlreicher kleiner Kupfertheilchen aus dem Auge kann meines Erachtens nicht anders erklärt werden, als dass eine allmälige Auflösung derselben und Weiterverbreitung des Gelösten auf dem Wege der Diffusion stattfindet. Die Theilchen waren durchweg viel zu gross, um direct von Lymphkörperchen aufgenommen zu werden, so dass höchstens bei etwa beigemengten staubförmigen Partikelchen davon die Rede sein konnte, und überdies waren sie in den Eiterknötchen von einer Schicht nekrotischen Exsudates umhüllt und abgekapselt, so dass eine Fortführung durch Leukocyten gewiss unmöglich war. In der That wird metallisches Kupfer von schwach alkalischen Salzlösungen nicht unerheblich angegriffen. Kupfermünzen bedecken sich in künstlichem Humor aqueus (Chlornatrium $^3/_4$ %, kohlens. Natr. $^1/_{10}$ %) schon nach 1—2 Tagen mit einem theils rothen, theils schwärzlichen, irisirenden Anflug, der dann noch allmälig zunimmt. Dabei entsteht am Boden des Becherglases ein kupferrother Belag, der sich stellenweise als zartes Blättchen abhebt. In der Flüssigkeit konnte ich weder mit Schwefelwasserstoff, noch mit sonstigen Reagentien Kupfer in Lösung nachweisen.

Etwas verschieden von den oben geschilderten waren die Folgen der Injection einer verdünnten Kupferlösung in die vordere Kammer, indem die nekrotischen Veränderungen, deren Grad im Verhältniss zu der geringen Concentration der Lösung ein recht bedeutender war, gegenüber den entzündlichen weit mehr hervortraten. Dies erklärt sich dadurch, dass die direct injicirte, wenn auch sehr verdünnte Lösung doch sicher weit concentrirter war, als diejenige, welche durch Lösung metallischen Kupfers im Auge entstand, dass sie aber durch Diffusion sehr rasch wieder aus dem Auge verschwand; zur Entstehung von Nekrose genügt aber eine nur kurz dauernde Wirkung einer hinreichend intensiven Schädlichkeit, während zur Entstehung von Entzündung eine etwas anhaltendere Wirkung einer weniger concentrirten Noxe nothwendig ist, welche schwach genug sein muss, um die Lebensfähigkeit der betroffenen Gebilde nicht zu zerstören.

1) E. Salkowski. Verhdl. d. physiol. Ges. zu Berlin 1890 Nr. 12.

Einem mittelgrossen Kaninchen (1882 Vers. XXXIII und XXXIV) wurde an beiden Augen nach Ablassen des Kammerwassers $^3/_4\%$ NaCl-Lösung mit Zusatz von $^1/_{10}\%$ Kupfersulfat mit feinster Stichcanüle in die vordere Kammer bis zur prallen Füllung derselben injicirt. Am rechten Auge, wo ein Tröpfchen wieder ausfloss, war die Wirkung von Anfang an geringer als am linken, wo alle Flüssigkeit zurückblieb. Unter starken Entzündungserscheinungen kam es an beiden Augen zu einer Hornhautaffection, die ganz den Eindruck der Nekrose machte. Die Hornhaut war diffus getrübt, matt, unempfindlich, in der Mitte vorgetrieben und für das Kammerwasser durchgängig, indem ein aufgelegter Fliesspapierstreif, auch wenn man das Herüberfliessen von Bindehautflüssigkeit verhinderte, befeuchtet wurde (was in der Norm nicht der Fall ist); der Augendruck herabgesetzt. Im Anfang beschränkte sich die Exsudation in der vorderen Augenkammer auf eine der Pupille aufgelagerte Fibrinschicht, nach deren Verschwinden am rechten Auge kein Exsudat weiter auftrat; hier fing in der dritten Woche die Trübung an sich vom Rande her aufzuhellen, bildete sich aber doch sehr langsam zurück; bei der anatomischen Untersuchung nach 4 Wochen war die Hornhaut noch beträchtlich verdickt.

Am linken Auge, wo diffuse Trübung und Ektasie der Hornhaut weit stärker waren und das Auge sich ganz weich anfühlte, entstand zunächst am Rande ein breiter Saum von neugebildeten Gefässen, dann in der Mitte eitrige Infiltration oder Exsudation bei intacter Oberfläche, worauf in der vierten Woche der ganze mittlere ektatische Theil der Hornhaut abgestossen wurde. Die anatomische Untersuchung wies keine Eiterung in der Tiefe nach; die Linse war bei der Perforation entleert, die Netzhaut in grossen Falten abgelöst, was aber vielleicht nur als Folge der ausgedehnten Perforation zu betrachten war.

Sehr überraschend war für mich nach den hier mitgetheilten Erfahrungen die Beobachtung, dass Kupferstücke, welche ich durch die Hornhautmitte direct in die Linse einstach, so dass ihr äusseres Ende noch in die vordere Augenkammer vorragte, gar keine Entzündung erregten, sondern im Auge vertragen wurden, ohne auch nur eine totale Trübung der Linse zu bewirken. Ich habe den Versuch oft genug und zu sehr verschiedenen Zeiten wiederholt, um sicher zu sein, dass es sich um keinen zufälligen Unterschied handelt. Bei der ersten Versuchsreihe im Jahre 1882 wurden gleiche Kupferdrähte, in ganz derselben Weise behandelt, bei drei Augen durch die Hornhaut in die vordere Kammer gebracht (Versuch XVIII, XXIII, XXIV) und bei zwei Augen in die Linse eingestochen (Versuch XXX und XXXI); im ersteren Fall, wo das Kupferstück auf die Iris zu liegen kam, wurde regelmässig Eiterung in der oben beschriebenen Weise, im anderen keine Entzündung beobachtet. Bei drei Versuchen im Jahre 1888 war der Erfolg wiederum derselbe (Vers. 25, 26, 28); ebenso bei einem vergleichenden Versuch an beiden Augen desselben Thieres vom Jahre 1889 (Vers. 5 und 6). Höchst auffallend war die Geringfügigkeit der den Fremdkörper umgebenden Linsentrübung und Exsudation; von der durch ein wenig Fibrin verschlossenen Stichwunde der Hornhaut sah man Anfangs einen dünnen Strang durch die vordere Kammer nach dem Ende des Fremdkörpers ziehen, welcher eine Strecke

weit aus der Linse hervorragte. An der Eingangsstelle in die Linse war der Fremdkörper von einer leichten ringförmigen Trübung umgeben und steckte weiterhin in völlig durchsichtiger Linsensubstanz.[1]) Der Exsudatstrang zwischen Hornhautnarbe und Fremdkörper kam bald zur Resorption, und das Kupferstück ragte nach einiger Zeit völlig frei, metallisch glänzend, in die vordere Kammer hinein. Die Trübung der Linse dehnte sich, wie bei Verletzung der Kapsel nicht anders zu erwarten, etwas aus, indem getrübte Streifen in die vordere Corticalis ausstrahlten; der grösste Theil der Linse blieb aber klar, so dass der Augengrund, wenn auch verschleiert, zu sehen war. Zugleich nahm die Linsentrübung nach einiger Zeit einen schmutzig gelben Farbenton an. Die vordere Augenkammer enthielt keine Spur von Exsudat und das Auge war völlig frei von Gefässinjection. In einem Versuch, wo die Beobachtung 8 Wochen fortgesetzt wurde, trat um diese Zeit eine eigenthümliche Krümmungs-Anomalie der Hornhaut auf; die Oberfläche war an vielen Stellen unregelmässig, wellig deformirt, und das von ihr entworfene Spiegelbild eines Systems von concentrischen Ringen sehr auffallend und vielfach verzerrt. Dabei war die Oberfläche völlig glatt und ohne wahrnehmbare Substanzverluste, die auch, da das Thier in fortdauernder Beobachtung war, vorher nicht aufgetreten sein konnten.

Die anatomische Untersuchung an Celloidinschnitten des ganzen Auges (1889 Vers. 5) bestätigte zunächst auch mikroskopisch das völlige Fehlen von eitriger Entzündung. An der Einstichsstelle zeigte die Innenfläche der Hornhaut eine ziemlich ausgedehnte hügelige Auflagerung von Bindegewebe, deren Dicke der der Cornea mindestens gleich kam. So weit sie reichte, bestand eine Lücke in der Descemet'schen Haut mit mehrfach eingerollten Enden; am Rande fand sich eine dicke Lage über einander geschichteter Endothelzellen, die sich nach der Mitte hin verlor. Diese Auflagerung und die dadurch bedingte Aenderung der Krümmung in der Hornhaut müssen die Ursache der im Leben bemerkten Unregelmässigkeit der Spiegelung gewesen sein. An der gegenüber liegenden Stelle der Linsenkapsel fand sich an den neben die Perforationsstelle gefallenen Schnitten gleichfalls eine geschichtete Auflagerung endothelartiger Zellen; die Linsenkapsel zeigte hier eine homogene Verdickungsschicht, die sich noch eine Strecke weit nach der Seite hin verfolgen liess.

Die Linse bot nur die gewöhnlichen Veränderungen der Katarakt und Nichts von zelliger Einlagerung.

Dagegen fand sich am vordersten Theil des Pigmentepithels der Retina eine ausgesprochene Proliferation, die zu einer merklichen Verdickung desselben durch Auftreten eines pigmentirten Netzwerks aus platten Zellen geführt hatte. Am Ciliarkörper und an der Iris fand sich dieses Verhalten nicht. Die Ciliarfortsätze waren stark entwickelt, aber von zelliger Proliferation oder Infiltration weder in ihrem Gewebe, noch in dem der Iris etwas zu bemerken.

---

1) Ich erinnere hier an Versuche von Forlanini über Entzündung der Linse, welcher fand, dass auf gleichem Wege in die Linse eingeführte feine Holzsplitter zuweilen 10 Tage lang vertragen wurden, ohne mehr als eine ganz circumscripte kleine Trübung an der Einstichsstelle der Linse zu bewirken. In anderen Fällen trat eitrige Entzündung ein, die sich durch den Mangel der Antisepsis erklärt. (Ann. di ottalm. I. p. 145 ff. 1871).

Im starken Gegensatz zu diesen negativen Resultaten steht das regelmässig positive der eitrigen Entzündung bei Sitz des Fremdkörpers auf der Iris.

Nur einmal habe ich davon eine scheinbare Ausnahme gesehen, wo der nicht geglättete Kupferdraht eine kleine Verletzung der Linse bewirkte, mit dem einen Ende in der Hornhautwunde hängen blieb und bei länger dauerndem Klaffen der Wunde von etwas mehr Fibrin als gewöhnlich umhüllt wurde. Die eitrige Entzündung blieb hier aus, was aber durch die Section des Auges sich einfach erklärte, indem der Kupferdraht mit einem Ende in der Hornhautwunde und mit dem anderen in der Linse steckte und vor dem entsprechenden Theil der Iris nur vorüberzog, ohne mit ihm in directer Berührung zu stehen. Die Umhüllung des Drahtes mit Fibrin und Linseneiweiss hatte offenbar das zur Lösung kommende Kupfer gebunden und dessen Wirkung auf die lebenden Gewebe verhindert.

War die Verschiedenheit der Wirkung des in das Auge eingeführten Kupferstückchens in der That von dem Sitze desselben abhängig, so musste man auch im Stande sein, wenn die Entzündung nach Einführung in die Linse ausgeblieben war, dieselbe durch nachträgliche Lageveränderung des Fremdkörpers hervorzurufen. Die Ausführung dieses Versuches fand eine unerwartete Schwierigkeit, indem der Kupferdraht in der Linse so fest steckte, dass es mit einer durch die Hornhaut eingeführten Nadel nicht gelang, ihn aus der Linse heraus in die vordere Kammer zu bringen. Ich musste mich damit begnügen, ihn von den umgebendenen Linsenmassen abzulösen und zu lockern, wodurch diese in Menge in die vordere Kammer übertraten. Der Erfolg war gleichwohl in zwei Fällen heftige eitrige Entzündung, deren Verlauf jedoch nur in dem einen Falle weiter beobachtet werden konnte, weil im anderen nach zwei Tagen eine, wohl zufällige, grosse Scleralperforation auftrat.

Der eitrige Character der Entzündung gab sich durch Auftreten eines Hypopyons kund, das aber keine erhebliche Grösse erreichte, da die Pupille von Exsudat und vorquellender Linsenmasse verlegt wurde und dauernd verschlossen blieb. Schon nach einer Woche trat auch eine deutliche Ektasie der Hornhaut und angrenzenden Sclera auf, die stetig zunahm und deren Ursache, nach Analogie mit den Erfahrungen beim menschlichen Auge, wohl in dem Abschluss der hinteren Augenkammer und der dadurch bedingten Vortreibung der Iris nebst Verschluss des Kammerwinkels zu suchen ist. Das Thier wurde etwa 6 Wochen nach der Einführung des Fremdkörpers und 3 Wochen nach dem zweiten Eingriff getödtet. Die Section bestätigte die im Leben gesehenen Veränderungen und gab keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer Infection. Die Entzündung war hier vermuthlich darauf zurückzuführen, dass die kupferhaltigen Linsenmassen in ausgiebige Berührung mit der Iris und dem Hornhautrande kamen und auf deren Gefässe einwirken konnten. (1882 Versuch XXX).

2. Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Kupfer in der Hornhaut.

Nachdem das Kupfer als Eiterung erregende Substanz erwiesen war, schien es von Interesse, seine Wirkung auch an der gefässlosen Hornhaut zu prüfen. Die Entzündung ist hier wegen der Entfernung von den Gefässen ver-

hältnissmässig leicht, die Erscheinungen bestätigen aber durchaus die Annahme, dass die zur Lösung kommenden geringen Kupfermengen durch Diffusion zu den Gefässen des Hornhautrandes gelangen und hier Auswanderung von Leukocyten erregen, welche dem Concentrationsmaximum der Lösung zustreben.

Aus der Reihe der betreffenden Versuche will ich einige besonders hervorheben.

Ein 7 mm langer, spitzer, durch Erhitzen aseptisch gemachter Kupferdraht wurde einem Kaninchen, $5^1/_2$ mm vom oberen Rande der Hornhaut entfernt, zwischen deren Lamellen in horizontaler Richtung eingeschoben, bis die Stichöffnung sich darüber schloss, so dass er völlig von Hornhautsubstanz umgeben war. $^1/_2$ Stunde nachher erschien er blank, in klarer, nur an der Einstichsstelle ein wenig getrübter Hornhaut. Am nächsten Tag ist die letztere vor dem Fremdkörper und in seiner Umgebung diffus getrübt; die Trübung reicht aber nicht bis zum oberen Hornhautrand. Auge nur leicht injicirt; die Einstichsstelle geschlossen, erscheint nur als minimales weissliches Pünktchen.

Nach zwei Tagen ist an beiden Enden des Stückchens eine etwas stärkere Trübung aufgetreten, welche sich nach oben und weniger deutlich nach unten in einen zarten bogigen Streifen fortsetzt, so dass das Stückchen von einem ovalen Ring umgeben ist, der es nur an den beiden Enden direct berührt. Innerhalb des Ringes fehlt das vordere Epithel, ist aber die Trübung viel geringer. Die umgebende Hornhaut zeigt eine sehr leichte, nach dem Rande hin allmälig stärker werdende Trübung.

Nachdem die Veränderungen noch einen Tag lang zugenommen haben, wird das Thier getödtet.

Anatomische Untersuchung des frischen Auges.

Die flach ausgebreitete Hornhaut lässt erkennen, dass der den Fremdkörper umgebende ovale Ring nur theilweise in der Hornhaut selbst gelegen ist und zum anderen Theil aus einer ringförmigen Fibrinauflagerung an der inneren Fläche besteht. Es findet sich ein Streifen dichter eitriger Infiltration der Hornhaut nur neben und längs dem oberen Rande und zu beiden Seiten des Fremdkörpers, nicht aber neben dem unteren Rande desselben, also an demjenigen Theil seines Umfangs, welchen die vom Rande her kommenden Eiterzellen zunächst erreichten und wo sie zurückgehalten wurden. Bei der Lage und Grösse des Fremdkörpers und deren Verhältniss zu dem ca. 14 mm betragenden Hornhautdurchmesser des Kaninchens ist nicht abzusehen, wie die Eiterzellen, wenn sie durch eine Proliferation in loco entständen, die eben beschriebene Art der Vertheilung hätten darbieten können, während diese mit der Annahme, dass sie eingewandert waren, auf das Beste harmonirt. Die nach dem oberen Hornhautrande zunehmende leichtere diffuse Trübung war, wie gewöhnlich, durch zerstreut eingelagerte Leukocyten verursacht. Das vordere Epithel zeigte den im Leben beobachteten Defect im Bereich des ovalen Bezirkes, welcher offenbar dem Concentrationsmaximum des gelösten Kupfers entsprach. Auch das Endothel der hinteren Fläche fehlt edaselbst und war durch eine dünne Schicht aufgelagerter Eiterzellen ersetzt; am Rande dieses Defectes lag das erwähnte ringförmige, zellenarme Fibringerinnsel. Das Kammerwasser enthielt zahlreiche, lebhafte amöboide Bewegungen ausführende Eiterkörperchen. Nach einigem Stehen schied es ein gallertiges Fibringerinnsel aus und gab mit Salpetersäure einen ziemlich reichlichen flockigen Niederschlag. Zusatz von wenig Schwefelammonium bewirkte eine deutliche braune Färbung. Auch die nach vorsichtigem Ausziehen des Kupferdrahtes in verdünntes Schwefel-

ammonium gelegte Hornhaut nimmt zunächst im Bereich des ovalen Hofes eine deutliche braune Färbung an, die sich bis zum nächsten Tag in sehr schwacher Nuance noch bis zum oberen Hornhautrand verbreitet. (1882 Vers. XXXII).

In einem anderen Versuche (1882 Vers. XXV) wurde der Kupferdraht, dem oberen Hornhautrande etwas näher, schräg durch die Cornea in die vordere Kammer hindurch- und von innen her wieder ausgestochen, so dass die Spitze eben an der Oberfläche zum Vorschein kam, und darauf das andere Ende hart an der Hornhaut abgekniffen. Die Wirkung auf die letztere war wieder dieselbe, indem zunächst nur an der dem Hornhautrande zugekehrten Seite des Drahtes ein Streifen eitriger Infiltration entstand, die am folgenden Tag den Draht vollständig verdeckte. Es kam aber noch dazu eine von der Stelle ausgehende, zarte, wolkige, wohl fibrinöse Exsudation in der vorderen Kammer, welche der Hinterfläche der Hornhaut anlag und von der Gegend des Fremdkörpers, allmälig abnehmend, bis zur Hornhautmitte reichte. Einige Eiterflöckchen hatten sich in die vordere Kammer gesenkt. Diese fibrinöse Exsudation ging wieder zurück; dagegen sah man am 5. Tage von der Mitte des Fremdkörpers ein Eiterknöpfchen in die vordere Kammer vorragen, welches in den nächsten Tagen noch zunahm und einen eitrigen Streifen abgab, der sich von oben her über die Pupille hinüberzog. Inzwischen hatte sich das Kupferstückchen durch Erweichung der es bedeckenden Hornhautsubstanz gelockert und fiel am 12. Tage heraus, worauf der Process, unter Resorption des Exsudates in der vorderen Kammer, innerhalb 14 Tagen zur Heilung kam.

Auch ein dritter Versuch (1883 Vers. I), wo ich in zwei dicht neben einander angebrachte feine Stichcanäle der Hornhaut Kupferfeilstaub einschob, bestätigte die gehegten Anschauungen in Bezug auf die Entstehung der Keratitis. Die Stichcanäle waren etwa 3 mm lang, annähernd radiär gerichtet und ihre peripher gelegene Einstichsöffnung 3—4 mm vom Hornhautrande entfernt. Die eitrige Infiltration der Hornhaut trat wieder in Form eines bogigen Streifens auf, welcher das periphere Ende der Stichcanäle in einigem Abstande umgab, aber nach der Hornhautmitte zu offen blieb; der zwischen diesem Streifen und dem Rand gelegene Theil der Hornhaut war leicht diffus getrübt. Die nach drei Tagen vorgenommene anatomische Untersuchung zeigte zunächst eine deutliche Nekrose des die Stichcanäle unmittelbar umgebenden Hornhautbezirks, kenntlich an der Atrophie und an der mangelnden Tinctionsfähigkeit der Hornhautkörper durch Haematoxylin und bei der Vergoldungsmethode, sowie durch Fehlen des vorderen Epithels, während das Endothel nur in Gestalt der sog. Zackenzellen verändert, aber noch nicht abgestossen war. In der nächsten Umgebung der Stichcanäle fehlten die Eiterkörperchen ganz, erstreckten sich aber noch etwas in das Bereich der Zone hinein, in welcher die Hornhautkörper ungefärbt geblieben waren. Das Verhalten des Einwanderungsringes und der marginalen Infiltration war, abgesehen von geringerer Intensität, ganz dasselbe, wie es früher ausführlich bei der Pilzkeratitis geschildert worden ist. Die Einwanderung war jedenfalls fast ausschliesslich vom Hornhautrande aus erfolgt, da im Bereich des nekrotischen Hofes Eiterzellen nur an der Oberfläche in einfacher Schicht und an der Eingangsstelle der Stichcanäle zu finden waren, während der ganze Randbezirk von zerstreut liegenden Leukocyten durchsetzt war, welche auch auf der entgegengesetzten Seite, die für das blosse Auge klar erschien, obwohl in geringerer Menge vorkamen, wobei ihre Dichtigkeit nach dem Orte der Verletzung hin stetig zunahm. Im Stichcanal erschienen die Kupfertheilchen als dunkle eckige Körperchen, von einer dünnen Hülle aus einer bräunlichen, hyalinen oder körnigen Substanz umgeben, die am Rande vielfach eingekerbt, der bei den Versuchen mit Kupferstückchen in der vorderen Kammer beschriebenen Rindensubstanz sehr ähnlich war. Auch hier wurde (an der einen Hälfte der frischen Hornhaut) durch Einlegen in verdünnte Schwefel-

ammoniumlösung gelbbraune Färbung in der Umgebung der Stichcanäle erhalten, welche besonders deutlich beim Vergleich mit der anderen Hälfte hervortrat.

Die Veränderungen der Hornhaut beschränkten sich aber nicht auf die Nekrose und Leukocyteneinwanderung, sondern es fand sich auch eine umschriebene Hyperplasie der Hornhautzellen in einer schmalen, an den nekrotischen Bezirk anstossenden Zone. Die sternförmigen Hornhautkörper erschienen hier vergrössert und verdickt, ihre Fortsätze von ungleicher und zum Theil viel bedeutenderer Länge und unregelmässigerem Verlauf; Kernwucherung konnte ich nicht erkennen. Weiterhin boten die Hornhautkörper wieder ein ganz normales Verhalten dar. Nirgends fanden sich die geringsten Anhaltspunkte für die Annahme, dass ihre Wucherung zur Entstehung von Eiterzellen geführt habe.

Es steht also fest, dass geringe Mengen einer gelösten Kupferverbindung sich in der Hornhaut bis zu deren Rande verbreitet hatten und auch in das Kammerwasser übergegangen waren, wodurch sich die Möglichkeit einer Wirkung des in der Hornhaut eingeschlossenen Fremdkörpers auf die Gefässe des Hornhautrandes und der Iris ergiebt und die Entstehung der dadurch hervorgerufenen entzündlichen Infiltration erklärt, deren Form mit der bei der Pilzkeratitis beobachteten übereinstimmt.

Bemerkenswerth ist besonders der zweite Versuch, welcher darthut, dass der in der Hornhaut sitzende Fremdkörper auch eitrige Exsudation in der vorderen Kammer erregen kann, obwohl er mit gefässhaltigen Theilen gar nicht in directe Berührung kommt. Im Zusammenhalt mit den oben mitgetheilten Beobachtungen über die Wirkungslosigkeit von Fremdkörpern in der Linse wird man dadurch zu dem Schluss berechtigt, dass als der wesentliche Unterschied gegenüber dem Sitze auf der Iris nicht die mangelnde Berührung des Fremdkörpers mit einem gefässhaltigen Theil anzusehen ist, sondern dass es darauf ankommt, ob das Kupfer mit einer seine Weiterverbreitung leicht vermittelnden schwachen Salzlösung, wie das Kammerwasser, in Berührung kommt, oder ob es von eiweissreicher Substanz, wie Linse oder Exsudat, umhüllt und für die Umgebung unschädlich gemacht wird.

Mit der geringen Intensität der Keratitis, welche relativ grosse Kupferdrähte bei diesen Versuchen bewirkten, harmonirt auch eine von anderer Seite[1]) beim Menschen gemachte Beobachtung, wo ein nur 1 mm langes Zündhutsplitterchen 20 Monate in der Hornhautsubstanz eingebettet blieb, ohne merkliche Entzündung zu erregen.

Nach den an der vorderen Kammer gemachten Erfahrungen, welche zu dem Schlusse führten, dass es für die Entstehung von Entzündung mehr auf die länger anhaltende Wirkung einer weniger intensiven Schädlichkeit ankommt, kann es nicht überraschen, dass die Injection verdünnter Kupferlösungen in das Hornhautgewebe nur eine äusserst geringe Entzündung erregt. Die durch sie hervorgerufene Nekrotisirung der Hornhautsubstanz war bei etwas reichlicherer Injection stark genug, um eine Abstossung des abgestorbenen

1) Shaw Bowen. Langes Verweilen eines Kupfersplitters in der Cornea, ohne Reizerscheinungen zu machen. Arch. f. Augenheilk. XVII. S. 406. (1887.)

Gewebes nach sich zu ziehen, die aber ohne irgend welche sichtbare Gefässinjection von statten ging.

Offenbar wurde im Beginn des Versuches die injicirte Lösung, bis sie auf dem Wege der Diffusion den Hornhautrand erreichte, durch die Vertheilung zu sehr verdünnt und dann auch durch Resorption zu rasch entfernt, als dass es zu merklicher Entzündung hätte kommen können. Selbst bei Application eines kleinen Stückchens von trockenem Kupfersulfat verhielt sich dies nicht wesentlich anders.

Nach Injection einer $^1/_{10}\%$ Lösung von Kupfersulfat mit $^3/_4\%$ Chlornatrium in die Hornhautmitte bis zur Entstehung eines 5 mm grossen Quellungshofes (1882 Vers. XXXVII) fand sich am nächsten Tage eine viel weniger ausgedehnte, weissliche Trübung an der Stelle, von der ein zarter Trübungshauch nach dem Rande hin zu verfolgen war; leichter Epitheldefect und geringe, weiterhin sehr rasch vorübergehende Bindehautinjection. Nach drei Wochen war an dem völlig entzündungsfreien Auge die centrale Trübung noch nicht vermindert; auch nach 3 Monaten fand sich noch ein 2—3 mm grosser Fleck mit Rest von Substanzverlust. In einem anderen Falle (1882 Vers. XXXIX) kam es durch Abstossung des nekrotischen Gewebes in der Hornhautmitte zu einer kleinen, halbkugelig vorgetriebenen Keratocele, von einem dichten, weissen Ring umgeben, der zu allmäliger Verkleinerung und Verdickung der ektatischen Stelle führte, ohne dass eine Perforation derselben entstand. Kleinere Injectionen, bei denen die Flüssigkeit nur in einen ca. 3 mm grossen Bezirk eindrang, führten nicht zu Abstossung von Hornhautgewebe, sondern nur zu geringem Epitheldefect und wenig ausgedehnter, zuletzt sehr schwacher Trübung, vorübergehend auch zu leichter Vascularisation. Die Wirkung war auch nicht stärker an einem Auge, dem gleichzeitig an 5 verschiedenen Stellen, in der Mitte und nahe dem Rande, solche Injectionen gemacht wurden. (1882 Vers. XXXVIII.) Nach 3 Wochen waren nur noch da und dort geringe Reste der Trübungen zu bemerken.

Um eine möglichst starke Concentration eines löslichen Kupfersalzes einwirken zu lassen, brachte ich (1883 Vers. VII) in die Tiefe eines Stichcanals in der Hornhautmitte ein 2 mm langes, schmales Splitterchen von Kupfersulfat, worauf unter starker Conjunctivalinjection ein bläulichweisser, ovaler Trübungshof entstand, der sich in den nächsten 2 Stunden noch weiter vergrösserte. Am folgenden Tage war die bläuliche Farbe des Heerdes verschwunden und bei der anatomischen Untersuchung weder in der Hornhaut noch im Kammerwasser mehr Kupfer nachzuweisen. Das Mikroskop wies, abgesehen von mangelnder Kernfärbung der Hornhautkörperchen im Aetzhof und Verlust des Epithels, nur eine geringe Infiltration mit Eiterkörperchen in den peripherischen Theilen des Trübungshofes nach, sowie ein der hinteren Fläche des letzteren angelagertes Fibrinhäutchen mit eingeschlossenen Eiterkörperchen und abgestossenen Endothelzellen.

3. Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Kupfer im Glaskörper.

Die Einführung von Kupferdrähten in den Glaskörperraum erwies sich als in hohem Grade verderblich für die Retina, indem sie, je nach der Lage des Fremdkörpers und nach sonstigen Umständen, bald früher, bald später, atrophische Degeneration und ausgedehnte Nekrose, oft auch Ablösung der

Netzhaut, wie nach Einführung von Stahldrähten, bewirkte. Eitrige Exsudation wie bei Sitz des Kupferdrahtes auf der Iris, trat in dessen Umgebung zunächst nur in solchen Fällen auf, wo der Fremdkörper den Augenhäuten, besonders dem Ciliarkörper, direct aufgelagert war, und breitete sich dann in Gestalt von leichteren Trübungen auch auf den übrigen Theil des Glaskörpers aus. Lag das Kupferstück frei im hinteren Theil des Corpus vitreum, so blieb es Tage lang metallisch blank und frei von umhüllender Exsudation, die sich dann nur allmälig in mehr diffuser Verbreitung einstellte. Wurde die Linse von hinten her durch die Spitze des Drahtes verletzt, so entstand eine umschriebene Trübung derselben, welche sich nur langsam ausdehnte, wobei aber das Vorquellen der getrübten Linsenmassen in den Glaskörper und entlang dem Kupferdraht während des Lebens leicht zur Verwechslung mit einem eitrigen Exsudat führen konnte.

Die mit dem Augenspiegel sichtbaren Veränderungen der Retina traten besonders bei Fremdkörpern im hinteren Theil des Corpus vitreum auf und entwickelten sich hier frühzeitiger, so dass ich sie bei Sitz in der Ciliargegend, wenn der Versuch nicht lange fortgesetzt wurde, vermisste.

Die Entstehung der Netzhautablösung erklärt sich hier in derselben Weise durch Glaskörperschrumpfung, wie bei Fremdkörpern aus Stahldraht, da sowohl das Verhalten während des Lebens als auch der anatomische Befund im Wesentlichen übereinstimmten. Nur fand sich hier schon frühzeitig der Glaskörper auch von Fibrinnetzen durchsetzt, so dass die Zusammenziehung des gerinnenden Fibrins etwas mehr bei der Schrumpfung des Glaskörpers betheiligt gewesen sein kann. Die directe Einwirkung des Kupfers auf den Glaskörper des normalen todten Auges (am frischen Kalbsauge geprüft) erwies sich dagegen weit geringer als die des Eisens, indem es nach 3 Tagen nur zu einer zarten Trübung in der nächsten Umgebung des Kupferdrahtes kam, die mikroskopisch eine faserige Beschaffenheit zeigte. Indessen trat an den Durchschnitten der Versuchsaugen die Zugwirkung des verdichteten Glaskörpers ebenso deutlich hervor, wie bei den Versuchen mit Stahldrähten, und es kann auch sehr wohl am lebenden Auge wegen der Durchtränkung mit Eiweisskörpern die chemische Wirkung des Kupfers eine stärkere sein. Doch scheinen mir über diesen Punkt noch weitere Untersuchungen nothwendig.

In einem Falle habe ich im späteren Stadium auch Entstehung von Totalkatarakt beobachtet, wo sowohl während des Lebens als besonders bei der genau gemachten anatomischen Untersuchung eine Verletzung der Linsenkapsel ausgeschlossen werden konnte, mit Neubildung von Epithel auf der Hinterkapsel. In einem anderen Falle fand sich gleichfalls nach längerer Zeit eine der bandförmigen des menschlichen Auges ähnliche Hornhauttrübung.

Da das Aeussere der Augen, abgesehen von einer nur mitunter und erst spät auftretenden und vorübergehenden Hyperämie der Iris, keine entzündlichen Erscheinungen erkennen liess, und die eitrige Exsudation von verhältnissmässig geringer Ausdehnung war, hatte das Gesammtbild der Veränderungen im Leben viel Aehnlichkeit mit dem nach Einführung von Stahldrähten, während bei der anatomischen Untersuchung die entzündlichen Processe sich doch viel stärker entwickelt zeigten.

Nach diesem allgemeinen Ueberblick wende ich mich zur Schilderung der Befunde im Einzelnen, wobei ich wieder ein paar Versuche etwas genauer beschreiben will.

Beobachtung 1.

1880 Versuch 22. Dauer des Versuchs 4 Tage.

Einem kleinen weissen Kaninchen wurde ein 5 mm langer, spitzer Kupferdraht durch den Rectus superior aseptisch in den Glaskörper eingeführt. Nach $^3/_4$ Stunden hatte sich derselbe schon ganz nach unten gesenkt und lag hier in der Aequatorialgegend mit nach vorn und unten gerichteter Spitze der Retina auf. Am folgenden Tag erschien er von einer zarten, weisslichen Trübung des Glaskörpers umhüllt, hinter welcher man noch eine stärkere der umgebenden Netzhaut erkannte. Diese Trübungen nahmen in den nächsten Tagen an Intensität und Ausdehnung zu, blieben aber doch auf die Umgebung des Fremdkörpers beschränkt. An der markhaltigen Retina, wo nach zwei Tagen schon eine auffallende Verengerung der Arterien bemerkt worden war, trat nach drei Tagen ein Beginn von Ablösung an beiden Markflügeln auf, stärker am nasalen, der Lage des auf dieser Seite befindlichen Fremdkörpers entsprechend. Zugleich erschien die durch die markhaltigen Nervenbündel bedingte Streifung der Retina verschwommen, theilweise sogar ganz aufgehoben, die Arterien sehr stark verengt. Dabei war aber die den unten liegenden Fremdkörper umgebende Glaskörperinfiltration immer noch begrenzt und weit von dem markhaltigen Theil der Retina entfernt. Ob der zwischenliegende marklose Abschnitt sich an der Ablösung betheiligte, liess sich wegen der Gefässlosigkeit desselben nicht sicher beurtheilen, zumal die Ablösung oben auch nur geringen Grades war. Inzwischen hatte sich die anfänglich vorhandene geringe Bindehautinjection völlig verloren und die Einstichsstelle erschien nur als ein eben erkennbares Pünktchen.

Nach vier Tagen hatten die Veränderungen wenig zugenommen und waren in der markhaltigen Retina und besonders im nasalen Theil derselben zahlreiche kleine Extravasate aufgetreten. Das Thier wurde jetzt getödtet und das Auge in Müller'sche Flüssigkeit gelegt.

Anatomische Untersuchung.

Der gehärtete Bulbus wird horizontal durch den Sehnerveneintritt durchschnitten, wobei viel mässig eiweissreiche Flüssigkeit ausfliesst, welche den durch Schrumpfung des Glaskörpers frei gewordenen Raum eingenommen hatte. Der Glaskörper ist zum grössten Theil abgelöst, am stärksten in der nasalen Hälfte, und zieht von der Papille als zarter, pfeilerartiger Strang nach vorn, wo er sich seitlich verbreitert, über die Hinterfläche der Linse hinweg nach dem Ciliarkörper verläuft und einen dichten bogigen Fortsatz nach unten, zu dem den Fremdkörper umhüllenden Exsudat, absendet. Stellenweise haften die membranösen Züge und Streifen an der Retina, welche dadurch nach innen gespannt erhalten wird.

Die Ablösung der Netzhaut ist, wie im Leben bemerkt wurde, ziemlich seicht; sie tritt in einzelnen flachen Falten stärker hervor, erstreckt sich aber auch auf den marklosen Theil, besonders in der temporalen Hälfte, mit welcher der Glaskörper noch fester zusammenhängt. Auf der nasalen Seite, wo der Glaskörper vorn sich zurückgezogen hat, ohne die Retina mitzunehmen, ist nur in der Nähe der Ora serrata, wo der Glaskörper sich wieder ansetzt, eine leichte Fältelung zu bemerken. Man erhält von dem Bilde ganz den Eindruck, dass die Retina von dem schrumpfenden Glaskörper nach innen gezogen wurde. Dass die Ablösung seicht blieb und sich nicht weiter ausbreitete, findet seine Erklärung in dem Umstande, dass die Verbindung beider Theile sich in grosser Ausdehnung löste und der Glaskörper sich von der Netzhaut zurückzog, ohne sie mitzunehmen.

Die den Fremdkörper umgebende weisse Masse erwies sich bei mikroskopischer Untersuchung als eitriges Exsudat, mit dicht gedrängten Eiterkörperchen, deren Kerne theils sehr gut, theils schwach oder gar nicht durch Haematoxylin gefärbt wurden. Der krümelig aussehende Inhalt der Zellen, wie auch die von Haematoxylin ungefärbt bleibenden Kerne nahmen Rosafärbung durch Eosin an; zwischen den Zellen fand sich ein feines Fibrinnetz.

Der übrige Theil des Glaskörpers ist nur wenig getrübt und zu zarten membranösen Streifen und Zügen verdichtet; seine Substanz hat gegenüber der Norm offenbar nicht zugenommen, ist nur zusammengezogen und ungleich vertheilt. Das Gewebe lässt sich mit Nadeln in dünne Häutchen und diese wieder in parallele Streifen spalten, entsprechend der bei mikroskopischer Untersuchung hervortretenden, zarten, fibrillären Structur. Bei Oelimmersion erscheint die Substanz blass feinkörnig, von molecular geronnenem Eiweiss durchsetzt, wodurch die Fibrillen nicht scharf, sondern als weiche Streifung hervortreten; ausserdem erkennt man ein lockeres Netz feinster Fibrinfäden. Eiterkörperchen finden sich auf weite Strecken hin gar nicht, zahlreicher hauptsächlich in der Gegend, wo der Fremdkörper seine Lage hat.

Zur Untersuchung der Veränderungen der Augenhäute wurden Schnitte von der Aequatorialgegend aus der Nähe des Fremdkörpers, und dann noch von der oberen, in Celloidin eingebetteten Bulbushälfte Totalschnitte angefertigt. Es fand sich hier eine sehr ausgesprochene degenerative Veränderung der Retina (Taf. VII Fig. 47), während die Chorioidea nur einen gewissen Kernreichthum erkennen liess. Die Retina lag in dem in Rede stehenden Bezirk, wie überhaupt in der oberen Bulbushälfte, der Aderhaut überall an. Verfolgte man sie von hinten nach vorn, so traf man zunächst auf eine Stelle, wo ihre inneren Schichten vollständig zerfallen erschienen; Faserschicht, Ganglienzellen- und Molecularschicht bildeten nur eine ungleich dicke, feinkörnige Masse, fast ohne jede Structur, in welcher nur die schwach gefärbten Kerne der Ganglienzellen und Andeutungen von deren Protoplasma zu erkennen waren. Weiterhin trat ein stark welliges Aussehen der Aussengrenze der äusseren Körnerschicht auf, indem diese mit zahlreichen, papillenähnlichen Hervorragungen in die Stäbchenschicht hineinreichte, während ihre innere Grenze eben blieb. Durch dichteres Zusammenrücken dieser Hervorragungen wurde der Raum der Stäbchenschicht immer mehr beschränkt, bis erstere das Retinaepithel erreichten, wodurch die Stäbchenschicht in einzelne Stücke getrennt ward; auch zwischen den Hügeln nahm die Höhe der letzteren ab. Die äussere Körnerschicht war im Bereich der Hervorragungen zwar Anfangs noch dicker als normal, aber im Ganzen doch verdünnt und an den Einbuchtungen sogar in erheblichem Grade. Dabei erschienen die Kerne bei einer Reihe von Präparaten, die stark mit Haematoxylin gefärbt waren, abgeplattet und geschrumpft; sie stellten dünne, hin und her gebogene Plättchen dar, die etwas aus einander gerückt, vielleicht nicht dem ganzen Kern, sondern nur der in einen Theil desselben zusammengezogenen Chromatinsubstanz entsprachen. An den später

gemachten Totalschnitten habe ich dieses Bild nicht erhalten, die Kerne erschienen hier rundlich, dicht beisammen liegend und schwach mit Haematoxylin gefärbt.

Weiterhin wurden die so veränderten Kerne allmälig ganz farblos und hoben sich dann kaum mehr als solche hervor; dabei wechselten gefärbte und farblose Stellen mit einander ab. Eine ähnliche, nur viel weniger ausgesprochene Schrumpfung war gleichzeitig an den Kernen der inneren Körnerschicht aufgetreten, in noch geringerem Grade an denen der Ganglienzellen; die Färbung dieser Kerne, die zunächst noch erhalten blieb, verlor sich weiterhin ebenfalls, so dass die Retina in ihrer ganzen Dicke farblos und offenbar nekrotisch war. Die Kerne des Retinaepithels hatten dabei wenigstens in gewisser Ausdehnung ihre Färbung behalten. Näherte man sich noch mehr dem vorderen Ende der Retina, so stellte sich allmälig die Färbung der Kerne wieder ein und auch die Structur der Faser- und Ganglienzellenschicht war wieder zu erkennen. Im Bereich dieser Veränderung traten in der Stäbchenschicht vereinzelte rundliche, körnig aussehende Zellen mit einem bis mehreren Kernen auf, die deutlich Stäbchen eingeschlossen hielten, wie ich solche in viel grösserer Menge bei Fremdkörpern aus Eisen beobachtet und im XVII. Abschnitt beschrieben habe. Das (pigmentlose) Retinaepithel trat nicht sehr deutlich hervor; stellenweise erhoben die Zellen sich kaum über die Innenfläche der Aderhaut; anderwärts zeigten sie aber zackige Vorsprünge und Fortsätze, die eine beginnende Wucherung andeuteten; dann fanden sich an ihrer Stelle wieder etwas dickere, flache Zellen, die ebenfalls Stäbchen einzuschliessen schienen.

Es liegt auf der Hand, dass es sich hier um eine Nekrotisirung der Retina durch die chemische Wirkung des Fremdkörpers handelt. Die hügeligen Hervorragungen der äusseren Körnerschicht sind nicht auf Proliferation zu beziehen, was sich, abgesehen von dem Verhalten der Kerne, zur Genüge aus dem Umstande ergiebt, dass von dem Auswachsen der Radiärfasern, das für die Wucherungsvorgänge dieser Schicht so bezeichnend ist, gar Nichts zu bemerken war. Ihre Entstehung erklärt sich vermuthlich durch ungleichmässige Quellung, ähnlich wie bei der cadaverösen Retina, an welcher ein ganz ähnlicher Befund beobachtet wird.

Auffallend könnte noch erscheinen, dass der Kernschwund zuerst an der äusseren Körnerschicht auftrat und erst später an den nach innen davon gelegenen Schichten, welche doch zunächst der Wirkung des Fremdkörpers ausgesetzt waren. Indessen war an der betreffenden Stelle die Retina sicher in ihrer ganzen Dicke nekrotisch und nur die Kernfärbung verschwand aussen früher als innen. Dies erklärt sich wohl durch die grössere Nähe der Chorioidea und den regeren Stoffwechsel, welcher hier die Auslaugung der Chromatinsubstanz rascher zu Stande brachte, als in den inneren Schichten der an dieser Stelle schon gefässlosen Retina.

Beobachtung 2.

1879 Versuch XXXI. Kleines albinotisches Kaninchen. Dauer 8 Tage.

Einführung des Kupferdrahtes wie bei Beobachtung 1. Derselbe schwebt Anfangs frei im oberen Theil des Glaskörpers, ist aber bis zum anderen Tag mehr gesenkt und liegt nun im unteren nasalen Theil noch immer völlig frei und ohne Berührung mit der Augenwand. Mehrere Tage lang blieb die Anwesenheit des Fremdkörpers fast ohne alle Folgen; das Auge war frei von Entzündung und der Kupferdraht mit dem Augenspiegel in seiner ganzen Länge metallisch blank im Glaskörper zu sehen. Doch wurde schon nach zwei Tagen eine leichte diffuse Glaskörpertrübung bemerkt, die in den nächsten Tagen zunahm. Nach 5 Tagen zeigte sich ein Beginn von Retinaldegeneration kenntlich an weisser Fleckung und Verschwommenheit der Zeichnung der markhaltigen Retina, bei Verengerung der Arterien; das Kupferstückchen wie früher sichtbar, nur von Glaskörpertrübung leicht verschleiert; nach

unten, auf der Hinterfläche der Linse, ein paar kleine Exsudatflöckchen aufgelagert. Bis zum 6. Tag tritt unter bedeutender Zunahme der Retinaltrübung eine ausgedehnte Ablösung der Retina auf.

Die Sehnervenpapille ist schneeweiss, ihre Grenzen trübe, die Gefässe auf dem markhaltigen Theil hochgradig verengt, zum Theil ganz verschwunden; die Bündel markhaltiger Fasern gelockert, weiterhin unkenntlich geworden. Die beiden Markflügel, besonders am unteren Rande, stark abgelöst; am hinteren Markflügel scheinen überdies die Gefässe von der Innenfläche der Retina abgehoben und nach einwärts und unten gezogen zu sein. Ob der marklose Theil der Retina ebenfalls abgelöst ist, lässt sich bei der vorhandenen Trübung nicht entscheiden. Die Trübung des Glaskörpers ist ziemlich gering und fast ganz diffus; nur in einiger Entfernung von der Papille schwebt davor eine kleine Flocke. Das Kupferstück erscheint noch in seiner früheren Lage, überall metallisch glänzend, nur an einer Stelle ist daran eine Spur von weisslicher Auflagerung zu bemerken. Nach 8 Tagen starb das Thier zufällig.

Anatomische Untersuchung.

An dem herausgenommenen Auge sah man im durchfallenden Licht durch die Augenhäute hindurch den im Glaskörper frei schwebenden Kupferdraht. Das in Müller'sche Flüssigkeit gelegte Auge war nach 3 Wochen noch auffallend weich; es wurde nur der Glaskörper mikroskopisch untersucht, wobei als Ursache der Trübung sich ein Fibrinnetz mit eingelagerten Körnchenzellen ergab.

Beobachtung 3.

1882. Versuch XVII. Dauer 13 Tage.

Gelbes Kaninchen. Ein 6 mm langer, spitzer Kupferdraht, etwas unterhalb des Rectus externus, in der Aequatorialgegend, in den Glaskörper eingestochen, gerieth mit der Spitze in die Linse und blieb auf diese Art in seiner Lage fixirt. Es trat eine ganz umschriebene Linsentrübung an der Einstichsstelle auf, die sich durch Vorquellen von Linsenmasse dem Fremdkörper entlang bis zu dessen hinterem Ende verbreitete, um ihn nach einigen Tagen ganz zu verhüllen. Netzhautablösung entstand schon nach zwei Tagen, in der der Lage des Fremdkörpers entsprechenden Richtung, in Gestalt einer verticalen Falte, unterhalb des temporalen Markflügels, dessen unterer Rand mit betheiligt war. Bis zum folgenden Tag trat auch starke Gewebstrübung an diesem Markflügel hinzu. Auf dem unteren Theil der Retina war eine flache, weiss aussehende Exsudatschicht aufgelagert, die durch Zusammenfliessen kleinerer Fleckchen entstanden zu sein schien. Im Verlauf von 10—12 Tagen nahm die Ablösung der Netzhaut erheblich an Ausdehnung und Tiefe zu, und ging auch auf den nasalen Abschnitt über. Nach 7 Tagen war ein sehr ausgedehnter, weit klaffender Spalt, mit gefetzten Rändern, in der abgelösten Retina nachzuweisen, der unterhalb des temporalen Markflügels hinzog und sich als schmaler Riss bis auf die nasale Seite ausdehnte. Die Ränder des letzteren erschienen gelockert, wie wenn eine weiche Membran durch leisen Zug aus einander gezerrt wird. Die Anfänge des Risses waren wohl schon früher vorhanden gewesen, hatten sich aber der Beobachtung entzogen. Die Linsentrübung dehnte sich in der hinteren Corticalis noch etwas weiter aus, blieb aber dann stationär. Der Glaskörper war, abgesehen von den Auflagerungen um den Fremdkörper und auf dem unteren Theil der Retina, nur wenig getrübt.

Die anatomische Untersuchung wurde an dem nach 13 Tagen in Müller'sche Flüssigkeit gelegten Auge nach vollständiger Erhärtung vorgenommen. Der Bulbus wurde in horizontaler Richtung durch den Sehnerven halbirt. (Taf. VII Fig. 46). Die Retina ist vollständig abgelöst, und der in maximo $2^1/_2$ mm. tiefe subretinale Raum mit weich geronnenem, amorphem,

eiweisshaltigem Exsudat erfüllt; einzelne Falten der Netzhaut springen noch weiter nach innen vor. Der im Leben gesehene, ausgedehnte Riss lässt sich auf der nasalen Seite am Präparat sehr deutlich erkennen. Der verdichtete Glaskörper stellt ein weiches, elastisches, durchscheinendes Gewebe dar, welches von locker geronnenem Eiweiss durchsetzt ist. Die nur wenig verkleinerte Linse zeigt seitlich, an der hinteren Fläche, eine von umschriebener Trübung umgebene Stichverletzung, in welcher das Ende des Fremdkörpers steckt. Nach Entfernung der Linse sieht man den Kupferdraht etwas unter der Schnittfläche nahezu horizontal verlaufen, mit dem aus der Linse herausgezogenen vorderen Ende frei und kupferroth, mit dem hinteren Ende an die Retina fixirt und von eitrigem Exsudat mit eingeschlossenen Linsenresten umhüllt. In die Chorioidea und Sclera ragt das Ende nicht hinein. Die mikroskopische Untersuchung zeigt hier dicht gedrängte, körnige Eiterzellen, dazwischen einzelne grosse Fettkörnchenzellen und in Zerfall begriffene Linsentrümmer, stellenweise auch Fibrinnetze.

Beide Hälften des Auges wurden nach Celloidineinbettung geschnitten. An der unteren Hälfte erscheint die Einstichsstelle des Fremdkörpers von einer dichten Wucherung von Bindegewebszellen mit vielen grossen, gelblich-braunen Pigmentzellen ausgefüllt, die sich in einen zapfenartigen Vorsprung aus demselben Gewebe fortsetzt. Dieser Zapfen hat nach einwärts eine von eitrigem Exsudat ausgefüllte Höhlung, in welche der Fremdkörper hineinragte. Die Retina ist auf dieser Seite vom hinteren Pol aus abgelöst und straff bis zu diesem Zapfen hinüber gespannt und damit verwachsen. Der nach vorn davon gelegene Theil liegt an, ist aber total degenerirt. Auch der abgelöste hintere Theil zeigt eine sehr weit gediehene Degeneration. Gleich hinter dem Sitz des Fremdkörpers ist die Schichtung ganz verloren gegangen und das Gewebe dicht von Körnchenzellen durchsetzt; weiter nach hinten fehlen Stäbchen und äussere Körner ganz, und die Membran erscheint als gewuchertes, reticuläres Gewebe mit nur theilweise erhaltener Schichtung; an der Innenfläche liegt eine straff gespannte Schicht fibrillären Bindegewebes. An einer grossen Zahl von Schnitten fehlt der grösste Theil des lateralen hinteren Abschnittes der Retina, nach rückwärts von dem Sitz des Fremdkörpers, was der im Leben gesehenen ausgedehnten Perforation entspricht.

Weit besser erhalten ist die Retina auf der anderen Seite, obwohl sie in ihrer ganzen Ausdehnung bis zur Ora serrata abgelöst ist. Wie sich als durchgehende Regel bei den Fremdkörperversuchen herausstellte, nehmen auch hier die Veränderungen nach dem Sehnerveneintritt an Intensität zu. In der Nähe der Ora serrata ist die Retina fast normal und selbst die Stäbchen erhalten. Dann werden die letzteren fein varicös, es treten Eiweisstropfen, Körnchenzellen und kleinere, mit Tröpfchen und Pigmentstäbchen erfüllte Rundzellen auf; weiterhin nimmt die Färbung der äusseren Körner ab, wird ungleich, fleckig, dann auch die der inneren Körner, offenbar in Folge beginnender Nekrose.

Sehr ausgesprochene Veränderungen zeigt das Pigmentepithel auf der dem Sitz des Fremdkörpers entsprechenden Seite. Dasselbe hat eine Wucherung erfahren, die um so stärker ist, je näher dem Fremdkörper, und die ein an Dicke der Chorioidea ungefähr gleichkommendes, aus flachen, übereinander geschichteten Zellen bestehendes Gewebe darstellt, dessen Uebergang in das normale Pigmentepithel stetig zu verfolgen ist. Je dicker diese Schicht, um so geringer wird ihr Gehalt an Pigmentstäbchen; an der Innenfläche ragen da und dort einzelne grosse, kugelige Zellen mit wenig Pigment hervor. Ganz vorn ist die Mehrzahl der Zellen pigmentlos; die Wucherung erlangt hier noch eine beträchtlichere Dicke und geht unmittelbar in die oben erwähnte zapfenartige Bildung in der Umgebung des Fremdkörperendes über. Die Kerne sind zum Theil mehrfach, ungleich und oft von bedeutender Grösse.

Obwohl keine Kerntheilungsfiguren beobachtet wurden (wozu die Härtung in Müller'scher Flüssigkeit auch nicht geeignet ist), kann ich nach dem ganzen Befunde doch nicht zweifeln, dass es sich um eine Wucherung des Retinaepithels selbst handelte. (Taf. VII. Fig. 50 giebt eine Abbildung einer ganz gleichen Wucherung von einem Versuch mit einem Bleidraht im Glaskörper).

An der Pars ciliaris retinae fanden sich leichtere Wucherungsvorgänge, an einer Stelle auch ein umschriebener Auswuchs zelliger Neubildung.

Besser erhalten war die Retina in der oberen Hälfte, entsprechend der grösseren Entfernung von dem Fremdkörper, während dagegen entzündliche Veränderungen hier in ziemlich weiter Verbreitung hervortraten. An der Aussenfläche der Retina lagen zahlreiche Eiterkörperchen, die stellenweise kleine Haufen bildeten, dazwischen auch Fettkörnchenzellen, zum Theil mit Pigmentkörnchen; auch auf der Innenfläche der Chorioidea und der Retina waren stellenweise Eiterzellen aufgelagert. Die ersteren waren von der Chorioidea herzuleiten, deren Gewebe eine deutliche Kernvermehrung entlang den Gefässen und Auflockerung der Suprachorioidea darbot. Ob die letzteren vom Ciliarkörper aus der Gegend des Corpus alienum herstammten und sich auf der Innenfläche der Retina verbreitet hatten, oder aus den Gefässen der Retina selbst, liess sich nicht entscheiden. Der subretinale Raum war, wie gewöhnlich bei Netzhautablösung, mit durch die Härtung geronnener Eiweissmasse erfüllt.

An der abgelösten Retina fehlte an der hier in Rede stehenden oberen Hälfte auf der Seite des Fremdkörpers die Stäbchenschicht ganz und war durch grosse Eiweisstropfen ersetzt. An den Körnerschichten war nichts Auffallendes zu bemerken; die Ganglienzellen körnig und vesiculär verändert, an der Stelle der Nervenfaserbündel der Faserschicht fanden sich zum Theil freie Gewebslücken; die Radiärfasern waren in den inneren Schichten hypertrophirt. Nahe dem vorderen Ende der abgelösten Partie war die Continuität der Retina unterbrochen und die Membran eine kleine Strecke weit durch reticuläres Gewebe ersetzt, was offenbar dem Rande der im Leben gesehenen ausgedehnten Perforation entsprach.

Auf der dem Sitz des Fremdkörpers gegenüberliegenden Seite war die Structur ziemlich unverändert und auch die Stäbchenschicht erhalten.

Im folgenden Falle, wo der Kupferdraht sehr weit nach vorn im Glaskörper sass, trat an der Retina zunächst keine Ablösung, sondern nur ausgedehnte Trübung und atrophische Degeneration auf, bei diffuser Glaskörpertrübung, welche den Fremdkörper mehr und mehr verhüllte. Erst die nach 3½ Monaten vorgenommene anatomische Untersuchung wies das Vorhandensein von Netzhautablösung nach; die eitrige Exsudation war wieder auf die nächste Umgebung des Fremdkörpers beschränkt, der Glaskörper im Uebrigen molecular getrübt und verdichtet. Bemerkenswerth ist das Hinzutreten von Katarakt mit Wucherung der Kapselzellen ohne Verletzung der Linsenkapsel.

Beobachtung 4.

1880. Versuch 3. Dauer 3½ Monate.

Grau gescheckes Kaninchen. 4 mm langer Kupferdraht im oberen nasalen Theil der Sclera in der Aequatorialgegend schief eingestochen. Derselbe geräth weit nach vorn in den oberen Theil des Glaskörpers, wo er erst nach 12 Tagen mit dem Augenspiegel entdeckt wird, gerade nach vorn gerichtet, ganz isolirt und nur von wenig Glaskörpertrübung umhüllt. Inzwischen war schon am Tag nach der Einführung am marklosen Theil der Retina auf der

nasalen Seite, wo der Fremdkörper lag, neben dem Ende des Markflügels eine fleckige, schafwölkchenartige Trübung bemerkt worden, die sich in den nächsten Tagen weiter nach unten erstreckte und zu einer weissen Fläche ausbreitete; zugleich trat flockig-membranöse Glaskörpertrübung auf. Nach 14 Tagen hatte sich diese oben etwas gehellt und liess eine ausgedehnte weisse Netzhautinfiltration hervortreten; der nasale Markflügel erschien fleckig und seine Faserbündel theilweise atrophirt. Nach unten vorn hatte sich die Trübung so stark verdichtet, dass der Augengrund nicht mehr zu sehen war.

In der folgenden Zeit nahm die Glaskörpertrübung noch allmälig zu und erhielt eine schmutzig gelbliche Färbung, ohne dass sich der Befund im Uebrigen merklich änderte. Etwa 3 Monate nach Einführung des Fremdkörpers fand sich ganz unerwartet eine Katarakt, die 14 Tage zuvor noch nicht vorhanden war, mit sehr enger vorderer Kammer und weiter, starrer Pupille. Eine Verletzung der Linsenkapsel durch den Fremdkörper war früher nicht bemerkt worden. Das Auge war ganz leicht injicirt, aber in seiner Form und Grösse nicht verändert.

Die anatomische Untersuchung wurde 8 Tage später, $3^1/_2$ Monate nach Beginn des Versuches, am frischen Auge vorgenommen. Nach Abtragung der Cornea und Iris lässt sich die getrübte Linse sammt unversehrter Kapsel von ihren Verbindungen trennen und herausnehmen. Beim Einschneiden der Sclera entleert sich viel trübe Flüssigkeit, die wohl im subretinalen Raum enthalten war. Nach Trennung der Sclera und Aderhaut kommt der mit der abgelösten Retina zusammenhängende, stark verdichtete und schmutzig gelbbraun verfärbte Glaskörper mit dem darin eingeschlossenen Corpus alienum zum Vorschein. Die Retina hat dieselbe Färbung, ist zart und theilweise stark gefaltet.

Die Trübung des Glaskörpers ist nur in der nächsten Umgebung des Kupferdrahtes durch eitrige Infiltration bedingt. Der Fremdkörper hat eine dünne Rinde aus gelblich gefärbter organischer Substanz, in der man schollige, balkenförmige und kugelige, concentrisch geschichtete Structuren unterscheidet, und welche Kupferreaction giebt. Dieselbe ist von einer wenig ausgedehnten Anhäufung von Eiterzellen umgeben. Der grösste Theil des Glaskörpers ist dicht durchsetzt von feinen, mattglänzenden Körnchen, die sich (nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit) weder in HCl, noch Kalilauge lösen, mit Haematoxylin keine Färbung annehmen, auch keine Kupferreaction geben; ausserdem finden sich zerstreute Eiterkörperchen und etwas grössere Rundzellen, auch lange Faserzellen, zum Theil mit denselben Körnchen gefüllt.

Die Schnitte durch einen Theil der stark zusammengefalteten Retina zeigen, dass die Innenfläche derselben von einem zellenreichen Bindegewebe überzogen ist, welches auch die Gefässe des markhaltigen Theils einschliesst und die Falten in ihrer Lage erhält. In dieses Gewebe und in den abgeschlossenen Theil der Falten sind da und dort Haufen von Eiterkörperchen eingelagert; im angrenzenden Glaskörper finden sich grosse Körnchenzellen; die Retina ist stark degenerirt, die Stützfasern verlängert und gewuchert, die Stäbchenschicht überall verloren gegangen. Weiter nach vorn ist die Retina noch viel stärker verändert und lässt nur ein fein reticuläres Gewebe mit zahlreichen eingelagerten braunen Pigmentkörnchen und pigmenthaltigen Zellen erkennen.

Das Stroma der Chorioidea ist stärker von Rundzellen infiltrirt, die stellenweise umschriebene Haufen bilden. Sie ist bedeckt vom Pigmentepithel, das hier und da gewuchert, in doppelter bis mehrfacher Reihe erscheint; einzelne Zellen haben rothe Blutkörperchen aufgenommen, deren noch viele hier frei im Gewebe liegen.

Merkwürdig ist das Verhalten der Linse. Dieselbe erweist sich als ganz unverletzt und auch an der ausgebreiteten Kapsel ist keine Narbe zu entdecken. Die Hinterkapsel hat an ihrer Innenfläche einen Epithelbelag, aus grösseren und kleineren, mit Fett-

tröpfchen versehenen Zellen. Zwischen ihr und der Linsensubstanz findet sich eine Schicht amorph geronnener Eiweissmasse, welche, wie auch die Hinterkapsel selbst, eine bräunliche Farbe besitzt. Die Consistenz der Linse ist ziemlich fest, die Linsenfasern als solche erhalten, nur getrübt.

Beobachtung 5.

1879 Versuch XXVII. Dauer $3^1/_2$ Monate.

Kleines albinotisches Kaninchen. Der Kupferdraht, lateralwärts oben hinter den Ciliarkörper eingestochen, war in seiner ganzen Länge, mit nach vorn und unten gekehrter Spitze anscheinend völlig frei im Glaskörper zu sehen. Erst am folgenden Tage trat an seiner Mitte Trübung auf, die einige Tage zunahm, aber dann stationär blieb. Bei genauerer Untersuchung, deren Ergebniss später durch die Section vollkommen bestätigt wurde, fand sich, dass der Fremdkörper von hinten her in die Linse eingedrungen war, aber nur an der Einstichsstelle Trübung und Vorquellen von Corticalis bewirkt hatte, während der hineingedrungene Theil von durchsichtiger Linsensubstanz umgeben blieb, ein Verhalten, wie ich es in gleicher Weise bei von vorn her in die Linse eingestochenen Fremdkörpern beobachtet habe Bei schrägem Einblicken sah man die Einstichsstelle als dunkles Pünktchen, umgeben von einem schmalen hellen Ring, welcher der Aderhautlücke entsprach, und an den sich nach aussen ein geringer Rest von Blutung schloss, und konnte noch nach 14 Tagen die völlige Abwesenheit von entzündlicher Exsudation an derselben, wie auch an dem in der Nähe befindlichen, metallisch glänzenden, peripheren Ende des Fremdkörpers feststellen. Das letztere war durch einen kleinen Zwischenraum von den Augenhäuten getrennt. Die Linsentrübung sandte dann noch einzelne keilförmige Ausläufer in die hintere und vordere Corticalis ab, verminderte sich aber späterhin durch Resorption der in den Glaskörper vorgequollenen Substanz.

Inzwischen hatte sich allmälig eine sehr auffallende Verengerung der Netzhautgefässe, besonders der Arterien, entwickelt, auch kam es zu einigen capillaren Blutungen in der markhaltigen Retina. 6—7 Wochen nach Einführung des Fremdkörpers trat nun ganz unerwartet eine enorme Hyperämie der Iris auf, mit Erweiterung der episcleralen Gefässstämmchen und Verbreiterung des Randschlingennetzes der Hornhaut, für welche sich keinerlei äussere Veranlassung auffinden liess. Die Iris war dunkelroth und zeigte zahlreiche, ganz aus Convoluten feiner Gefässe gebildete Knötchen, ohne dass auf ihrer Oberfläche oder im Bereich der Pupille und vorderen Kammer die mindeste Exsudation zu bemerken war. Die Trübung der Linse hatte wieder zugenommen, der Einblick in den Augengrund war beschränkt, doch liess sich in demselben nasalwärts und unten eine ausgedehnte weisse Infiltration erkennen. Merkwürdiger Weise ging die starke Irishyperämie sehr rasch wieder zurück, war schon nach zwei Tagen wesentlich geringer und nach 4 Tagen grösstentheils verschwunden. Doch blieben einzelne Gefässe etwas stärker ausgedehnt, auch machte sich zuweilen eine leichte episclerale Injection bemerkbar. Später traten hintere Synechien auf und nach zwei Monaten hatte sich eine vollständige Pupillarmembran entwickelt, wobei die vordere Kammer ganz aufgehoben war und die Iris direct der Hornhaut anlag.

Vorher schien an dem markhaltigen Theil der Retina Ablösung aufgetreten zu sein, die sich aber bei der zunehmenden diffusen Trübung des Glaskörpers nicht weiter verfolgen liess.

Die anatomische Untersuchung wurde $3^1/_2$ Monate nach Beginn des Versuchs am frischen Auge vorgenommen. Die Hornhaut zeigt eine zarte oberflächliche Trübung in Gestalt eines horizontal gerichteten bandartigen Streifens, die erst in der

fetzten Zeit entstanden sein kann. Dieselbe besteht aus einer diffusen Einlagerung feiner Körnchen in die oberste Hornhautschicht, dicht unter dem Epithel.[1]) Die vordere Kammer ist völlig aufgehoben, die Iris zart, die Pupille durch eine bindegewebige Membran verschlossen. Beim Anschneiden der Iris fliesst leicht blutig gefärbte Flüssigkeit aus. Die der Pupillarmembran anhängende Linse lässt sich davon lösen, ist partiell getrübt und im Aequatorialdurchmesser verkleinert, die Spitze des von hinten her in sie eingespiessten Kupferdrahtes ist in derselben noch klar zu sehen, während der grössere, nach hinten hervorragende Theil von der im Leben beobachteten weissen Masse umhüllt ist. Letztere besteht theils aus Linsendetritus, theils aus eitrigem Exsudat, das ausser Eiterkörperchen zahlreiche, oft enorm grosse Fettkörnchenzellen und viel rothe Blutkörperchen und Zerfallsproducte derselben enthält. Auch aus dem Glaskörperraum fliesst viel blutig gefärbte Flüssigkeit aus. Die Netzhaut ist abgelöst und zu einem pfeilerartigen Strang zusammengezogen. Sie ist total degenerirt und zeigt im hinteren Abschnitt nur ein zellenreiches, reticuläres Gewebe mit rothen Blutkörperchen und grossen blutkörperchenhaltigen und mit hämatogenem Pigment erfüllten Zellen. An der Innenfläche der Chorioidea findet sich eine ähnlich beschaffene hämorrhagische Auflagerung; ihr Gewebe ist sehr zellenreich, und das sie deckende Retinaepithel scheint gewuchert.

Beobachtung 6.

1880 Versuch 18. Dauer 56 Tage.

Auch dieser Versuch wurde bei einem albinotischen Kaninchen angestellt und ist dem vorhergehenden dadurch sehr ähnlich, dass der 5 mm lange Kupferdraht, welcher hinter der Insertion des Rectus superior eingestochen wurde, gleichfalls die Richtung nach vorn nahm und mit der Spitze in die Linse gerieth. Das Verhalten der letzteren war fast genau wie in dem vorhergehenden Fall, so dass 3 Wochen lang die Retina mit dem Augenspiegel genau beobachtet werden konnte, bis dies durch zunehmende Glaskörpertrübung unmöglich wurde. Die partielle Linsentrübung nahm im Lauf der Zeit, wie in früheren Fällen, eine eigenthümliche gelblich-olivenbraune Farbe an, offenbar durch Imprägnation mit einer Kupferverbindung. Doch war bei der nach 2 Monaten vorgenommenen anatomischen Untersuchung in der Linsensubstanz weder durch Schwefelammonium, noch durch Ferrocyankalium Kupferreaction zu erhalten, ebenso wenig im Kammerwasser. Die braune Färbung wurde, wie in früheren Fällen, durch Salpetersäure nicht aufgehoben, weshalb ich vermuthe, dass sie durch Schwefelkupfer bedingt war.

Die im Leben sichtbaren Veränderungen des markhaltigen Theils der Retina bestanden wiederum in Verengerung der Netzhautgefässe, fleckiger Degeneration der Markstrahlen und Atrophie der letzteren; aber so lange die Beobachtung möglich war, kam es nicht zu Netzhautablösung, offenbar weil der Fremdkörper zu weit nach vorn sass und von zerfallener Linsensubstanz eingehüllt und theilweise unschädlich gemacht wurde. Auch hier trat im weiteren Verlauf zwar keine so starke Hyperämie der Iris, aber doch eine Injection der episcleralen Gefässe auf, die sich später wieder mehr verlor.

1) Die Untersuchung fand hier nur an der frischen Hornhaut von der Fläche her statt. Eine ähnliche Trübung, die eingehender untersucht wurde, habe ich nach Injection von Quecksilberoxyd in den Glaskörper beobachtet. (Vergl. XX. Abschnitt und Taf. VIII, Fig. 58 u. 59.)

Um die Wirkung kennen zu lernen, welche eine möglichst innige Berührung des Fremdkörpers mit den Augenhäuten im hinteren Theil des Bulbus ausübt, habe ich einen Kupferdraht in der Gegend des Ciliarkörpers derart in die Augenwand eingelegt, dass er nicht über die Oberfläche hervorragte. Derselbe heilte aseptisch ein, ohne erhebliche äussere Entzündungserscheinungen hervorzurufen. Es entstand danach aber, wie die Section ergab, eine auf die ganze Länge des Fremdkörpers verbreitete eitrige Entzündung, die jedoch ganz circumscript blieb und während der Zeit der Beobachtung zu keiner ophthalmoskopisch sichtbaren Veränderung der Retina und des Glaskörpers führte.

Ich verfuhr dabei (1882 Versuch XXVI) in der Weise, dass ich ein 6 mm langes Kupferstückchen nicht weit vom oberen Hornhautrand in den Glaskörper einstach, dann in horizontaler Richtung vorschob und von innen her wieder ausstach, bis die Spitze eben unter der Bindehaut zum Vorschein kam, ohne dieselbe zu perforiren. Das möglichst hineingedrückte hintere Ende war eben in der Einstichsstelle noch erkennbar. Eine geringe Verletzung des Linsenrandes konnte dabei nicht ganz vermieden werden. Die Einstichsöffnung heilte sehr rasch und ohne äusserlich sichtbare Entzündung; im Inneren des Auges war, ausser einer geringen, umschriebenen Linsentrübung, keine Anomalie nachzuweisen; die Spitze des Fremdkörpers schimmerte metallisch durch die Bindehaut an der Ausstichsstelle hindurch; der übrige Theil desselben war seiner Lage wegen auch der ophthalmoskopischen Untersuchung nicht zugänglich.

Nach einer Woche wurde das frische Auge anatomisch untersucht. Nach Abpräpariren der Conjunctiva fand sich an der Ein- und Ausstichsstelle des Fremdkörpers ein kleines Eiterknötchen, an der letzteren merklich grösser. Ein mit Fuchsin gefärbtes Trockenpräparat liess keine Mikroorganismen in dem Eiter erkennen. Nachdem das Auge im Aequator halbirt ist, zeigt sich an der Innenfläche des Ciliarkörpers zwischen Ein- und Ausstichspunkt des Fremdkörpers ein pfefferkorngrosses, weisses Exsudatknötchen, vollkommen glatt und scharf begrenzt, ganz ähnlich wie die früher beschriebenen eitrigen Exsudate in der vorderen Augenkammer. Dasselbe enthält in einer etwas compacteren Hülle aus dicht gefügten Rundzellen eine schmierige, rein eitrige Masse. Letztere besteht aus ein-, seltener mehrkernigen kleinen Rundzellen, deren Kerne durch Haematoxylin gut gefärbt werden, dazwischen grössere Rundzellen, die braune Pigmentkörnchen enthalten.

Die Linse schien auffallender Weise unverletzt, doch kann es sein, dass bei der Untersuchung derselben in situ sich eine geringe Trübung der Beobachtung entzog. Nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit wurde später der Fremdkörper herausgezogen; man stiess dabei auf den mit eitriger Masse erfüllten Stichcanal. Der Kupferdraht sah metallisch roth aus, hatte aber eine dünne Rinde aus eingedicktem Exsudat. Dasselbe bestand wesentlich aus kleinen, 1—2 kernigen Zellen, mit eigenthümlich, krümelig körnig aussehenden Fortsätzen und Protoplasma, die wohl für veränderte Eiterkörper zu halten waren. Unmittelbar an den Fremdkörper grenzte wieder die schollige, bräunlich gefärbte organische Substanz, welche ich in anderen Versuchen in der Umgebung von Kupferdrähten gefunden habe.

Auch am Glaskörper habe ich die Wirkungen der Injection sehr verdünnter Kupferlösungen geprüft und die an Hornhaut und vorderer Kammer gemachte Erfahrung bestätigt gefunden, dass es dabei wohl zu ausgesprochener Nekrose, aber nicht zu nennenswerther Entzündung kommt.

Nach Injection von 0,075 Cubcm. einer $^1/_{10}$ % Lösung von Kupfersulfat trat mässige diffuse Glaskörpertrübung auf, während an der Retina etwas unregelmässige Füllung der Gefässe, Andeutungen von capillaren Extravasaten, wie es schien, auch einige Verschwommenheit der Markstrahlung zu bemerken war. Nach zwei Tagen wurde das Auge secirt. Beim Aufschneiden fliesst aus dem Glaskörperraum trübe Flüssigkeit, welche zerfallene Elemente der Retina enthält. Die letztere ist besonders in der einen Hälfte stark erweicht, zerfliesslich und stellenweise bräunlich, missfarbig. Die noch besser erhaltenen Theile der Netzhaut lassen an Schnitten ausser molecularer Trübung der inneren Schichten keine auffallende histologische Anomalie erkennen, ebenso wenig besteht eine solche an der Chorioidea und am Retinaepithel. Der Glaskörper ist frei von eitriger Exsudation. (1879 Versuch XXX.)

Anhang.

Ergebnisse für die Behandlung der Zündhütchenverletzungen des menschlichen Auges.

Aseptische Eiterbildung durch Eindringen von Kupferstückchen in das Innere des Auges habe ich auch beim Menschen nachgewiesen, indem ich nach gelungener Extraction solcher Fremdkörper durch die bakteriologische Untersuchung der sie umgebenden Entzündungsproducte die Abwesenheit von Mikrobien nachweisen konnte.

Bei Sitz des Fremdkörpers in der vorderen Kammer war dies in den wenigen Fällen, die mir im Verlauf des letzten Jahrzehntes vorgekommen sind, das regelmässige Verhalten. Uebrigens war dabei die eitrige Entzündung wegen der stets geringen Dimensionen der Fremdkörper nur leichteren Grades, und ging nach gelungener Extraction, wie zu erwarten, rasch in vollständige Heilung über. Bei diesem Sitz eines Kupferstückes hat man schon immer die sofortige Extraction für indicirt gehalten, wenigstens so lange die Entzündung noch auf das Bereich der vorderen Kammer beschränkt und die Gefahr sympathischer Affection ausgeschlossen ist. Die Berechtigung der conservativen Behandlung ergiebt sich hier aus der Erfahrung, dass die Entleerung der vorderen Kammer in solchen Fällen sich auch dann als nützlich erweisen kann, wenn eine Mikrobieninfection bei der Entstehung der Entzündung betheiligt ist.

Anders verhält es sich bei Kupferstücken im Glaskörperraum, wenn es schon zu beginnender Eiterbildung gekommen ist. Die Erfahrung, dass eitrige Entzündungen traumatischen Ursprungs, bei welchen der Glaskörper und das Corpus ciliare betheiligt sind, in der Regel nicht nur den unvermeidlichen Verlust des verletzten Auges herbeiführen, sondern auch sehr oft den des anderen durch die gefürchtete sympathische Entzündung nach sich ziehen, hatte bisher in solchen Fällen von Extractionsversuchen meistens zurückgehalten.

Man war durchweg der Meinung, dass bei allen so verletzten Augen die prophylaktische Enucleation unbedingt indicirt sei. Nachdem ich aber zur Ueberzeugung gekommen war, dass die sog. sympathische Entzündung durch Ueberwanderung von Mikrobien auf der Sehnervenbahn vom einen Auge zum anderen entsteht, musste ich auch annehmen, dass bei chemischer Eiterung keine Gefahr sympathischer Entzündung vorliegen könne und dass man deshalb berechtigt sei, die Erhaltung eines solchen Auges zu versuchen, wenn sich der aseptische Ursprung der Eiterung mit Sicherheit beweisen liesse. Für einen solchen Versuch sind natürlich nur Fälle geeignet, bei denen die Symptome und der Verlauf des Processes, insbesondere das Beschränktbleiben der eitrigen Exsudation auf die nächste Umgebung des Fremdkörpers und das Fehlen stärkerer und allgemeiner Entzündungserscheinungen, mit überwiegender Wahrscheinlichkeit gegen eine Mikrobieninfection sprechen; der Beweis, dass diese auszuschliessen ist, muss dann durch Culturversuche mit dem Exsudate geliefert werden, welches bei der Operation mit dem Fremdkörper entfernt wird. Durch ein negatives Resultat des Culturversuchs darf man zwar an und für sich das aseptische Verhalten des Augeninhaltes nicht mit voller Sicherheit für bewiesen erachten, doch kann man bei umsichtiger Erwägung aller Umstände und durch Mitbenutzung der Färbungsmethoden in der Regel zu einer bestimmten Ueberzeugung kommen. Stellt die Untersuchung die Anwesenheit von Mikrobien heraus, so ist trotz glücklich gelungener Extraction des Fremdkörpers die nachträgliche Enucleation des Auges indicirt; gewöhnlich wird dann auch dem operativen Eingriff stärkere Entzündung folgen oder die vorhandene fortbestehen.

Sind Mikrobien durch die bakteriologische Untersuchung auszuschliessen, so darf die Erhaltung des Auges weiter versucht werden, wenigstens so lange als der klinische Verlauf diese Annahme rechtfertigt.

Wie weit vorstehende Erwägungen stichhaltig wären, konnte natürlich nur die Erfahrung entscheiden, und bei der grossen Gefahr, in welcher bei mikrobischer Entzündung das andere Auge schwebt, war dabei die äusserste Vorsicht geboten. Es sind nun 9 Jahre, seit ich stets nach diesen Grundsätzen verfahre, und ich habe es in keinem Falle zu bereuen gehabt. Ich war so glücklich, in 5 hierher gehörigen Fällen das Auge zu erhalten und in zweien davon ein bescheidenes, einmal sogar ein sehr befriedigendes Sehvermögen wiederherzustellen. Ich habe auch gefunden, dass das den Fremdkörper umgebende eitrige Exsudat an der Innenfläche des Ciliarkörpers ohne Schaden zurückgelassen werden kann, indem es sich allmälig in überraschender Weise resorbirt.

In demjenigen Fall, wo der Ausgang so besonders günstig für das Sehvermögen war, sind erst einige Monate seit der Operation verflossen; es ist

daher nicht ganz auszuschliessen, dass das erlangte Resultat sich durch Hinzutreten von Netzhautablösung nachträglich verschlechtert. Andere Fälle habe ich aber eine Reihe von Jahren hindurch verfolgt und habe in Erfahrung gebracht, dass die Augen frei von Entzündung geblieben sind und selbst etwas Sehvermögen behalten haben, welches sich durch Nachoperationen noch weiter hätte verbessern lassen.

Ich kann hier nicht auf die Einzelnheiten eingehen und gedenke, meine Erfahrungen hierüber an anderer Stelle ausführlicher mitzutheilen. Hier wollte ich nur darauf hinweisen, dass die aseptische Eiterung auch beim Menschen vorkommt und dass ihre Berücksichtigung einen nicht zu unterschätzenden therapeutischen Fortschritt vermitteln kann.

XIX. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Blei.

1. Versuche an der vorderen Augenkammer.

Fremdkörper aus Blei verhalten sich in der vorderen Kammer des Kaninchens ziemlich indifferent, doch weniger als gleich grosse Fremdkörper aus Gold oder Glas, indem es in ihrer Umgebung zu, schon während des Lebens erkennbaren, geringen Gewebsveränderungen entzündlicher Natur kommt, welche aber im weiteren Verlauf wieder rückgängig werden (1882 Vers. XIII, XV, 1889 Vers. 16).

Die geringe Wirkung erklärt sich ohne Zweifel dadurch, dass das Blei, welches in löslicher Form stark giftig auf die Elemente des Körpers wirkt, hier nicht in merklicher Menge zur Lösung kommt. Bei der Unlöslichkeit seines Carbonates in kohlensäurehaltigen Flüssigkeiten fehlen die Bedingungen, um eine noch so verdünnte Bleilösung in genügender Menge den benachbarten Geweben und Blutgefässen zuzuführen; der Fremdkörper würde, auch wenn die Kohlensäure des Kammerwassers Anfangs etwas auf ihn einwirkte, sich bald mit einer dünnen Schicht von kohlensaurem Bleioxyd bedecken, welche die weitere Einwirkung der Kohlensäure verhinderte. Dieser Einfluss kann übrigens nur ein sehr geringer sein, weil die eingeführten Bleistücke ihr metallisches Aussehen, wenn auch mit einer gewissen Abnahme des Glanzes, behielten.

Ein kleines Stückchen Bleidraht, von ca. 5 mm Länge, das durch einen Hornhautschnitt aseptisch in die vordere Augenkammer gebracht wurde, war, wie gewöhnlich, zunächst durch eine Fibrinschicht mit der Iris verklebt, nach deren Lösung es sich nach unten senkte und nackt, metallisch glänzend, am Boden der vorderen Kammer zu sehen war (1882 Vers. XV). Hierauf kam es, etwa 8 Tage nach der Einführung, zu einer leichten Trübung der Hornhaut, zuerst an den Enden des Fremdkörpers, nachher auch vor dem übrigen Theil desselben, und zu einer sehr zarten Vascularisation der Randzone der Hornhaut. Trübung und Gefässentwickelung schritten aber nicht weiter, sondern gingen sogar später wieder etwas zurück.

Nach Einführung eines 10 mm langen Stückes Bleidraht (1889 Vers. 16) war die Trübung und Vascularisation der Hornhaut an den Enden des Fremdkörpers etwas stärker ausgesprochen und blieb auch länger bestehen; nach 3 Wochen bildeten sich auch bei diesem, enorm grossen Bleistück die Gefässe zurück; 6 Wochen nach der Einführung war das Auge völlig reizlos und nur bei aufmerksamer Betrachtung die den Enden des Fremdkörpers entsprechenden Trübungen im Randtheil der Hornhaut und ein zarter pigmentirter Gewebsstreif entlang dem Bleidraht zu bemerken.

Bei dem grossen specifischen Gewicht des Bleies kam es vor, dass der in der vorderen Kammer frei verschiebliche Fremdkörper bei einer plötzlichen Bewegung des Thieres in die hintere Kammer geschleudert wurde, so dass er an seiner früheren Stelle nicht mehr zu finden war (1882 Vers. XV). Man sah nur die Pupille etwas nach unten verzogen und die Iris von hinten her durch den eckigen Fremdkörper etwas vorgedrängt. Bei heftigem Zappeln des Thieres trat der letztere wieder in die vordere Kammer zurück, ohne dass das Auge dadurch einen Schaden litt, indem auch nachher an der betreffenden Stelle weder Exsudation, noch stärkere Hornhauttrübung entstand. Höchstens trat vorübergehend eine geringe, kaum merkliche Injection der Bindehautgefässe auf.

Während der nun folgenden Beobachtungszeit von 6 Monaten verschwand der Bleidraht noch ein weiteres Mal zeitweise und später zum dritten Mal definitiv hinter der Iris. Der untere Abschnitt der letzteren wurde dabei durch den von hinten her andrängenden Fremdkörper allmälig ganz gegen die Hornhaut gedrückt und nach unten zusammengeschoben; die letztere zeigte jetzt eine entsprechende Trübung, die am unteren Rande am stärksten war und sich gegen ihre Mitte hin verlor, aber nur ganz vorübergehend mit einer geringen Bindehautinjection verbunden war. Die Untersuchung der tieferen Theile des Auges mit dem Augenspiegel zeigte dieselben frei von Veränderungen.

Die anatomische Untersuchung des Falles, wo ein 10 mm langer Bleidraht 6 Wochen lang in der vorderen Kammer verweilt hatte, ergab, dass sich an der hinteren Fläche der Hornhaut, den Enden und dem Rande des Fremdkörpers entsprechend, eine geringe Menge eines aus endothelartigen Zellen bestehenden Gewebes entwickelt hatte, das mit dem Drahte zusammenhing. Daneben fanden sich auf der Descemet'schen Haut mit braunem Pigment erfüllte Zellen aufgelagert, die ihren Ursprung wohl einer von der Iris ausgehenden Wucherung verdankten; da und dort auch vereinzelte Lymphkörperchen. Der Fremdkörper hatte durch seinen Druck eine, ganz seiner Form entsprechende, tiefe Grube in der Iris gebildet, in deren Bereich die letztere sammt den an ihrer hinteren Fläche sitzenden Ciliarfortsätzen erheblich verdünnt war. Die Umgebung zeigte aber keine Gewebswucherung oder Exsudation.

In der Hornhaut waren die im Leben nicht mehr deutlich sichtbaren neugebildeten Gefässe noch bis in die Gegend des Fremdkörpers, einige Millimeter weit vom Rande, erhalten und mit Blut gefüllt.

Um zu prüfen, ob trotz der ungünstigen Bedingungen für die Lösung des in das Auge eingeführten metallischen Bleies eine chemische Wirkung desselben angenommen werden kann, habe ich noch einige Versuche mit schwer löslichen Bleiverbindungen angestellt, und zwar mit Bleisulfat und Chlorblei die ich als feinstes Pulver in die vordere Augenkammer brachte. Waren hiernach die Erscheinungen von denen verschieden, welche bei Einführung möglichst indifferenter Substanzen auftraten, musste also trotz der so äusserst geringen Löslichkeit, zumal des Bleisulfats, eine chemische Wirkung angenommen werden, so war auch die Annahme nicht von der Hand zu weisen, dass die minimalen Mengen, welche von dem metallischen Blei im Auge in Lösung gehen können, ebenfalls zu einem gewissen Grad von entzündungerregender Wirkung ausreichten. Die hier ausgesprochene Voraussetzung fand sich in der That bestätigt, wie sich aus den folgenden Versuchen ergiebt.

Das Bleisulfat wurde frisch dargestellt durch Fällen von Bleizucker in verdünnter Lösung mit Schwefelsäure im Ueberschuss und Auswaschen bis zu neutraler Reaction; das Filtrat gab keine Bräunung durch Schwefelammonium. Der Niederschlag wurde, mit $^3/_1{}^0/_0$ NaCl-lösung angerührt, unter antiseptischen Cautelen in die vordere Kammer injicirt. Nach Abfluss des Kammerwassers blieb ein weisser Absatz am Boden der vorderen Kammer, zum Theil auch auf der Iris und sehr wenig auf der vorderen Linsenkapsel. Es trat starke Injection und Schwellung der Conjunctiva auf, aber zunächst keine merkliche Exsudation; erst nach zwei Tagen erschien das weisse Pulver durch etwas Fibrin in der Farbe gedämpft und verschwommen. Bei langsam abnehmender Injection erfolgte nun eine allmälige Resorption des der Iris aufliegenden Pulvers, ohne dass eine stärkere Exsudation auftrat; nach 10 Tagen war schon ein grosser Theil verschwunden und die Auflagerung hatte eine mehr gelbliche Farbe angenommen; zugleich hatten sich, vom Rande aus, zarte Gefässe eine Strecke weit in die Hornhaut hinein entwickelt. Nach 14 Tagen war die Injection ziemlich zurückgegangen und das Fibrin grossentheils resorbirt; es fanden sich noch discret stehende, kleine, weisse Pünktchen auf der Iris, einzelne auch auf der Linsenkapsel. Die Resorption war von jetzt ab sehr verlangsamt. Nach drei Monaten, wo die Beobachtung abgeschlossen wurde, war das Auge im unteren Umfang noch immer nicht ganz frei von Injection; auch lagen auf der Iris und Pupille noch feine weisse Pünktchen zerstreut, welche im Kammerwinkel zu einem schmalen, mehr gelblich aussehenden Streifen von fast 1 mm Höhe zusammenflossen.

Analoge Versuche mit frisch gefälltem reinen Chlorblei, in destillirtem Wasser suspendirt, ergaben ein ganz ähnliches Resultat. Das Chlorblei wurde in eine streifige Fibringerinnung eingeschlossen und allmälig durch Resorption vermindert, gleichfalls unter ziemlich starker Injection, die nach 6 Tagen, bei Abschluss der Versuche, noch fortbestand. Eitrige Exsudation stellte sich nicht ein. Trotz der etwas grösseren Löslichkeit des Chlorbleies war somit die Wirkung doch nicht merklich stärker als bei Bleisulfat; vielleicht wurden die geringen, etwa zur Lösung kommenden Mengen

der Chlorverbindung gleich wieder in Carbonat verwandelt und dadurch noch schwerer löslich gemacht.

Die anatomische Untersuchung wies hier denselben Vorgang der Aufnahme körniger Substanzen durch Leukocyten und Ueberführung derselben in die Iris und das Corpus ciliare nach, wie ich ihn früher mit Brugsch bei Zinnoberinjectionen in die vordere Augenkammer beobachtet hatte und den ich im XXXIII. Abschnitt eingehender schildern werde. Ausserdem kam es aber zur Bildung grosser, mit der körnigen Substanz in reichlicher Menge erfüllter Riesenzellen. Bei einem Versuche mit Bleisulfat (1883 Vers. XII), der nach 3 Monaten abgebrochen wurde, war das Pulver zumeist in rundlichen Zellen vom ein- bis dreifachen Durchmesser der Leukocyten eingeschlossen, welche an der Vorderfläche der Iris, im Kammerwinkel, in den Lücken des Fontana'schen Raumes, an der Hinterfläche der Hornhaut und im Irisgewebe selbst gelagert waren. An der Vorderfläche der Iris und im Fontana'schen Raum erreichten diese Zellen zum Theil eine enorme Grösse und stellten vielkernige Riesenzellen dar; im Irisgewebe selbst fanden sich eigentliche Riesenzellen nicht, doch auch einzelne mehrkernige, Bleisulfat enthaltende Zellen, welche die übrigen an Grösse übertrafen. Im Kammerwinkel und Fontana'schen Raum lagen stellenweise massenhafte Anhäufungen der kleineren Körnchenzellen. Die Bleiverbindung erschien theils in Gestalt feiner Körnchen, theils kurzer Nadeln. Im auffallenden Licht hatte die Einlagerung eine ausgesprochen gelbliche Farbe, die am Präparat viel intensiver war, als der im Leben wahrgenommene schwache gelbliche Farbenton, und die deshalb wohl grösstentheils darauf zu beziehen war, dass sich durch die Einwirkung der Müller'schen Flüssigkeit ein Theil des Sulfats in Chromat umgewandelt haben mochte. Sie fand sich in gleicher Weise bei der Section eines Auges, bei welchem ich Chlorblei in die vordere Kammer injicirt hatte. Freie Krystallnadeln lagen ebenfalls da und dort im Gewebe, doch vielleicht nur durch den Schnitt aus den Zellen frei geworden und dahin geschoben. Neben dem Kammerwinkel fand sich eine umschriebene Auflagerung eines kernreichen, geschichteten Bindegewebes auf der Innenfläche der Hornhaut, welche mit der Iris zusammenhing und die beschriebenen Körnchenzellen in reichlicher Menge einschloss.

Ganz ähnlich war der Befund nach Einführung von Chlorblei, nur dass hier, entsprechend dem früheren Stadium des Processes, (6 Tage nach der Injection), eine grössere Menge von Lymphkörperchen vorhanden war (1883 Vers. XIX). Fibrinöses Exsudat war nicht mehr vorhanden; die Vorderfläche der Iris von einer dünnen Schicht rundlicher bis polygonaler, 1—2 kerniger Zellen bedeckt, offenbar Leukocyten; zwischen denselben lagen grössere, sonst gleich aussehende Zellen mit dicht gedrängten Körnchen aus Chlorblei im Innern, auch eine Anzahl ziemlich grosser, vielkerniger Riesenzellen mit gleichem, entsprechend massenhafterem Inhalt. Kleinere Körnchenzellen und Wanderzellen mit vereinzelten Körnchen im Inneren fanden sich auch im Irisgewebe und an der Hinterfläche der Iris zerstreut. Auch hier hatte sich schon, in der Nähe des Kammerwinkels, auf der Membrana Descemetii eine umschriebene Auflagerung gebildet, die aus dicht über einander geschichteten Endothelzellen, mit sehr spärlicher Intercellularsubstanz bestand.

Ich behalte mir vor, auf diese Befunde weiter unten zurückzukommen (Abschnitt XXXIII) und bemerke jetzt nur, dass sie der oben gemachten Voraussetzung einer chemischen Wirkung des Bleies durchaus entsprechen. Schon die, viele Wochen andauernde, starke Gefässinjection, die in allen Versuchen ganz übereinstimmend auftrat und die z. B. nach Zinnoberinjection durchaus nicht in so anhaltender Weise beobachtet wird, und das Vorkommen der Riesen-

zellen deuten darauf hin, dass hier eine specifische Wirkung anzunehmen ist, die durch rein mechanische Einflüsse nicht erklärt werden kann.

2. Versuche über die Wirkung von Fremdkörpern aus Blei im Glaskörper.

Im Vergleich mit der ziemlich geringen Wirkung von Bleidrähten in der vorderen Augenkammer sind die Folgen der Einführung solcher Fremdkörper in den Glaskörperraum sehr überraschend. Das Blei bewirkt hier, wie ich es auch bei Fremdkörpern aus Eisen und Kupfer gefunden habe, eine Verdichtung und Schrumpfung des umgebenden Glaskörpergewebes, welche, wie dort, zur Ablösung und Zerreissung der Netzhaut führt. Die Wirkungen beschränken sich aber nicht auf diesen Vorgang, es kommt vielmehr zu einer besonderen Form von Entzündung der inneren Augenhäute, mit circumscripter eitrig-fibrinöser Exsudation, die nach einiger Zeit wieder zurückgeht und mit Bindegewebsproliferation und Schrumpfung endigt. Die Nichtbetheiligung von Mikroorganismen bei diesem Processe habe ich durch Culturversuche und histologische Untersuchungen sicher gestellt.

Was die Methode der Einführung des Fremdkörpers betrifft, so erwies es sich wegen der weichen Beschaffenheit des Bleies als unausführbar, einen spitzen Bleidraht, nach Sterilisirung durch Erhitzen, direct durch die Sclera einzustechen und in den Glaskörper vorzuschieben. Derselbe wurde daher durch eine zuvor gemachte kleine Stichwunde eingeführt, wobei sich der Austritt eines Tröpfchens Glaskörper nicht vermeiden liess. Die Stichwunde schloss sich aber sofort, zumal die Bindehaut zuvor etwas verschoben wurde. Der 3—6 mm lange, 1—1½ mm dicke Bleidraht fand sich gewöhnlich gleich nach der Einführung frei im Glaskörper schwebend; der Wundcanal im letzteren entweder gar nicht sichtbar oder nur als eben merklich getrübter Streifen oder auch bloss durch geänderte Lichtbrechung zu erkennen und nach der Einstichsstelle hin zu verfolgen. Zuweilen steckte das Ende auch noch in den Augenhäuten und erwies sich bei der ophthalmoskopischen Untersuchung fest implantirt, ohne äusserlich in der Wunde zum Vorschein zu kommen. Einige Male, besonders wenn ich den unteren Theil der Sclera zur Einführung gewählt hatte, ist es mir auch begegnet, dass der Fremdkörper, unmittelbar nach der Einführung, zweimal sogar noch nach 3 und 5 Tagen, wieder aus der Stichöffnung hinausschlüpfte und später nicht mehr im Auge zu finden war. Die etwa aufgetretenen Veränderungen gingen dann stets sehr bald zurück, so dass diese Fälle zugleich als Controlversuche für die andern dienen können.

Das Auge bot während des Verweilens des Fremdkörpers weder Anfangs noch später irgend welche äusserlich sichtbaren Entzündungserscheinungen dar, und die Durchsichtigkeit der brechenden Medien blieb so gut erhalten, dass die

Veränderungen im Glaskörper und an der Retina mit dem Augenspiegel genau verfolgt werden konnten. Nur ausnahmsweise kam es zu einer leichten Verletzung der hinteren Fläche der Linse durch die Spitze des Fremdkörpers, die aber von so geringer Trübung gefolgt war, dass die Beobachtung der dahinter sich abspielenden Processe nicht erheblich gestört wurde.

Am Tage nach der Einführung (1882 Vers. XIV) war noch keine auffallende Veränderung zu bemerken, nur an dem Fremdkörper, besonders an dessen Enden, eine geringe weissliche Trübung, die sich mitunter nach oben bis zur Einstichstselle hinzog. Die anatomische Untersuchung ergab, dass der Glaskörper im Ganzen verkleinert und in der Umgebung des Fremdkörpers zu einer dichteren Masse zusammengezogen war, während der durch die Schrumpfung frei gewordene Raum von stark eiweisshaltiger Flüssigkeit eingenommen wurde. Nach der Härtung hatte der Glaskörper eine Trichterform; die Spitze des Trichters hing mit der Papille zusammen, ausserdem bestand eine strangartige Verbindung mit der Einstichsstelle. Mikroskopisch war das Gewebe dicht von feinen Netzen von Fibrinfäden durchsetzt, mit eingelagerten Gruppen von rothen Blutkörperchen, aber nur vereinzelten Leukocyten.

Im Verlauf der nächsten Tage nach Einführung des Fremdkörpers trat eine zarte, streifige Trübung im Corpus vitreum auf, die von der Gegend der Einstichsstelle nach dem zunächst liegenden Ende des Fremdkörpers sich hinzog und diesen noch eine Strecke weit verhüllte. Sie zog scheinbar frei über den dahinter liegenden Theil der Netzhaut hinüber. Hierauf kam es sehr bald zu ausgedehnter Ablösung und Zerreissung der Netzhaut, bald im markhaltigen, bald im marklosen Theil derselben, mitunter schon nach 3tägigem Verweilen des Fremdkörpers im Auge. Zu derselben trat sofort noch eine ausgesprochene Retinitis oder Chorioiditis hinzu, welche sich ophthalmoskopisch durch ungewöhnlich starke Hyperämie der Netzhautgefässe, fleckige Degeneration des markhaltigen Theils und Auflagerung von eitrigem Exsudat auf dem unteren Abschnitt der Retina, in Gestalt von kleinen Fleckchen und grösseren, flachen Ausbreitungen von weisser Farbe, zu erkennen gab. Um diese Vorgänge anschaulicher zu machen, will ich einige besonders bemerkenswerthe und möglichst genau untersuchte Fälle ausführlicher mittheilen.

Beobachtung 1.

1882 Versuch XVI. Dauer des Versuchs 16 Tage.

9. VII. 1882. Einem kleinen gelbgrauen Kaninchen wird am linken Auge ein 6 mm langer, fast $1^1/_2$ mm dicker, zugespitzter Bleidraht von oben her durch eine mit der Discissionsnadel gemachte Stichwunde der Aequatorialgegend in den Glaskörper aseptisch eingeschoben. Es kommt ein kleiner Tropfen Corpus vitreum.

Nach $^1/_4$ Stunde ist der Draht im vorderen oberen Theil des Glaskörpers in seiner ganzen Länge frei zu sehen. Medien völlig klar, Linse unverletzt; der Weg, den der Fremd-

körper genommen hat, ist nicht zu erkennen. Das obere Ende liegt nicht weit nach vorn von dem medialen Markflügel der Retina, das untere ist mehr nach vorn gerichtet. Augengrund ohne Veränderung.

10. VII. Wunde geschlossen, nur leicht geröthet und gewulstet. Auge völlig frei von Entzündung. Der Bleidraht, mehr gesenkt und von vorn oben nach hinten unten gerichtet, erscheint mit dem Augenspiegel als ein grosser, schwarzer, metallisch glänzender Balken in dem klaren Glaskörper; er ist in seiner ganzen Länge zu übersehen und mit den Augenhäuten nirgends in Berührung. Nur sein oberes Ende ist von einer eigenthümlich beschaffenen, zarten Glaskörpertrübung verschleiert. Die Einstichsstelle erscheint als kleine, weisse Lücke, nahe dem oberen Rande des medialen Markflügels der Retina. Hier beginnt die Glaskörpertrübung und zieht dann über den Markflügel hinweg bis zum oberen Ende des Fremdkörpers hinab, das etwas tiefer steht als der untere Rand des Markflügels. Diese Glaskörpertrübung besteht aus vielfach gewundenen, dünnen, wurstförmigen Gebilden, die sich ausnehmen, als ob von der Einstichsstelle aus eine Substanz in den Glaskörper hineingespritzt worden wäre; vor derselben sieht man noch eine sehr zarte membranartige Trübung nach dem Fremdkörper hin gespannt. Die Papille ist ein wenig geröthet.

12. VII. Nachdem der Zustand gestern im Wesentlichen gleich geblieben war, zeigt sich heute eine höchst auffallende neue Veränderung:

Die Netzhaut hat zwischen dem oberen Ende des Fremdkörpers und der Einstichsstelle einen grossen, weit klaffenden Riss erhalten; derselbe betrifft die untere Hälfte des medialen Markflügels an seinem vorderen Ende und den angrenzenden Theil der marklosen Retina, die Stelle, an welcher vorher die eigenthümlichen, wurstförmigen Bildungen im Glaskörper zu sehen waren. Der nach der Papille gekehrte Rand der Lücke ist verschiedentlich eingerissen, gefetzt und stark umgekrempt, der benachbarte Theil etwas abgelöst; die Ablösung erstreckt sich aber nicht weit über die Umgebung des Risses hinaus. In der Einstichsstelle sitzt ein kleiner Pfropf, von welchem eine zarte streifige Trübung nach unten gegen den Fremdkörper hinzieht und ihn eine Strecke weit verhüllt.

Die Papille ist stärker geröthet, auch die feineren Gefässe der Retina abnorm gefüllt, die centrale Excavation mehr verstrichen. Auch erscheint die marklose Retina nach unten von den Markflügeln ganz leicht getrübt.

15. VII. Die Perforationsstelle hat sich noch erheblich vergrössert, besonders nach vorn hin; ihr Rand ist stärker und in grösserer Ausdehnung umgeklappt; am hinteren Rande findet sich ein zungenförmiger Lappen, der sich allmälig ziemlich weit nach vorn gezogen hat. Neben dem vorderen Rande ist ein neuer, kleiner Riss von spindelförmiger Gestalt aufgetreten. Die vorhangartige Trübung, die sich von der Einstichsstelle aus über die Netzhautlücke hinweg nach dem Fremdkörper hin ausspannt, ist zarter geworden, wodurch im Bereich der Lücke die Aderhaut mit heller, rother Farbe hervortritt.

16. VII. Der Bleidraht noch immer frei im Glaskörper suspendirt. Die Einstichsstelle hat inzwischen im Centrum eine schwarzgraue Färbung angenommen, indem durch ein die Lücke ausfüllendes weissliches Gewebe dunkles Pigment hindurchschimmert. Sie ist umgeben von einem hellen, mit feinen Pigmentfleckchen versehenen Saum. Oberhalb des markhaltigen Theils der Retina bemerkt man jetzt eine ziemlich ausgesprochene Marmorirung des Augengrundes, indem entfärbte, blassroth aussehende Stellen mit stärker pigmentirten abwechseln. Die Trübung des marklosen Theils nach unten dauert fort. Ganz nach unten wird heute eine weitere, höchst auffallende Veränderung bemerkt, nämlich hell weisse Flecke von verschiedener Grösse, die sich scharf von dem dunklen Augengrund abheben und der Retina aufgelagert scheinen. An einer Stelle findet sich deren ungefähr ein Dutzend, von etwa

1/4 Papillendurchmesser Grösse, meist von rundlicher, seltener biscuitförmiger Gestalt; weiterhin bemerkt man zahlreiche, ganz kleine, runde Pünktchen von demselben Aussehen.

18. VII. Die weissen Flecke sind vom Augengrund abgehoben und nach vorn gerückt. Die Ablösung der Netzhaut in der Umgebung der Rissstelle weiter ausgedehnt, erstreckt sich jetzt auch auf den marklosen Theil nach unten von dem nasalen Markflügel. Die in der Netzhautlücke frei liegende Chorioidea zeigt eine weissliche Auflagerung. Die von der Rissstelle nach dem oberen Ende des Fremdkörpers ziehenden zarten Streifen sind zu einem dichteren Strang zusammengezogen. Der Fremdkörper mehr horizontal gelagert, noch frei im Glaskörper suspendirt.

25. VII. Die weissen Flecke nach unten haben sich allmälig zu einem stark nach vorn gerichteten Strang zusammengezogen und sind jetzt nicht mehr deutlich erkennbar. Die Ablösung der Netzhaut erstreckt sich noch etwas weiter auf den markhaltigen Theil hinüber, die Rissstelle mehr zusammengezogen, die weisse Auflagerung in ihrem Bereich vergrössert. Der Fremdkörper ist noch immer fast ganz frei, schwach metallisch glänzend, zu sehen, kaum von etwas Trübung verschleiert, das hintere Ende an die Augenwand angelehnt. Versuch jetzt (nach 16tägiger Dauer) unterbrochen und das Auge frisch in Müller'sche Flüssigkeit gelegt.

Anatomische Untersuchung.

Das gut gehärtete Auge wurde im horizontalen Meridian durchschnitten und nach Feststellung der gröberen Verhältnisse in Celloidin eingebettet und in verschiedener Richtung in Serienschnitte zerlegt; dieselben wurden zum Theil durch den in loco fixirten Fremdkörper selbst hindurchgeführt, was bei der Weichheit des Bleies gut gelang. (Taf. VII Fig. 48.)

Die Untersuchung bestätigte zunächst die ophthalmoskopisch gesehenen Veränderungen, Ablösung und ausgedehnte Zerreissung der Retina und die zuletzt beobachtete Lage des Bleidrahtes im unteren vorderen Abschnitt des Glaskörpers.

Der Fremdkörper war von einer dünnen Hülle aus zellenreichem Bindegewebe rings umgeben. An Horizontalschnitten der unteren Bulbushälfte, welche quer durch ihn hindurch gelegt waren, sah man ihn etwas nach vorn vom Aequator des Auges, nicht weit von der Innenfläche der Netzhaut, welche hier flach abgelöst war, und gleich hinter ihm einen grossen, weit nach rückwärts sich erstreckenden Defect zeigte. (Taf. VII Fig. 48.) Der vordere Rand dieser Netzhautlücke war nach einwärts umgerollt, von zelliger Wucherung bedeckt und hing stellenweise mit der dicht daneben liegenden, bindegewebigen Hülle des Fremdkörpers zusammen. Der nach vorn davon in der Nähe der Augenhäute gelegene Glaskörper war bis zu den Ciliarfortsätzen hin streifig verdichtet; der hintere Theil der Netzhaut auf der der Lage des Fremdkörpers entsprechenden Seite stärker von der Aderhaut abgehoben. Der subretinale Raum ist mit amorphem, eiweisshaltigem Exsudat erfüllt, desgleichen der grösste Theil des Glaskörperraumes, während die Glaskörpersubstanz nach vorn gegen den Fremdkörper und die hintere Fläche der Linse hin zusammengezogen ist.

Nach oben hin verkleinert sich der Netzhautriss allmälig und hört, wie auch im Leben bemerkt worden war, noch unterhalb des Sehnerveneintrittes auf. Die Ablösung bildet hier einen flach nach innen vorspringenden Hügel, an dessen vorderem Ende noch eine kleine Lücke sich findet, die sich dann weiterhin schliesst, worauf die Ablösung im Bereich des Markflügels sich auf einige seichte Falten reducirt. Noch höher, in der Gegend der Einstichsnarbe, ist die Retina nur sehr flach abgehoben und von vorn und hinten nach der Stelle hin gespannt. An der Narbe selbst ist in der Aderhaut und Netzhaut eine kleine, von neugebildetem, zelligem

Gewebe flach ausgefüllte Lücke. Der verdichtete Glaskörper zeigt besonders in der Nähe des Fremdkörpers eine zarte, wellig-fibrilläre Beschaffenheit und ist von Fibrinfäden durchsetzt. Dieselben bilden in der Gegend des Fremdkörpers und in der unteren Bulbushälfte dichtere, fortlaufende Netze; an anderen Stellen treten vereinzelte, netzförmige Bildungen, wie feine Flöckchen, oder auch nur einfache, an beiden Enden zugespitzte, feine Fibrinfäden auf. Das Gewebe ist im Allgemeinen zellenarm; Lymphkörperchen finden sich vorzugsweise in der Nähe der markhaltigen Retina und Papille und im unteren Theil des Glaskörpers. Stellenweise fällt eine eigenthümliche Gruppirung derselben auf; sie finden sich in Aggregaten vom 6—8fachen Durchmesser eines Lymphkörperchens, zwiebelartig an einander gedrückt, doch noch von einer gewissen Dicke. Man trifft auch ziemlich zahlreiche rothe Blutkörperchen in grösseren und kleineren Gruppen im Gewebe zerstreut.

Die Sehnervenpapille ist reichlicher von Kernen durchsetzt; die erweiterten Gefässe bilden stärker über die Innenfläche der Retina vorspringende Arkaden; in ihrer Umgebung und im angrenzenden Glaskörper sind Lymphkörperchen infiltrirt. Auch in das eiweisshaltige Exsudat zwischen Chorioidea und Retina sind solche eingelagert, die theilweise braune Pigmentkörnchen enthalten. Die Stäbchen und Zapfen sind im Bereich der Ablösung mehr oder minder verlängert, an anderen Stellen wieder auffallend kurz. An den übrigen Stellen ist die Stäbchenschicht gut erhalten, und die Retina zeigt auch sonst keine auffallenden Veränderungen, mit Ausnahme der stark eingerollten und degenerirten Ränder der Rissstelle.

Im Bereich des Netzhautrisses tritt eine sehr ausgesprochene Chorioiditis mit Wucherung des Pigmentepithels auf, die zu einer beträchtlichen Verdickung der Aderhaut durch zellige Auflagerung geführt hat. (Taf. VII. Fig. 50.) Schon in einiger Entfernung sieht man die ersten Anfänge des Processes in hügeligen Erhebungen des Pigmentepithels, durch Wucherung und bläschenförmige Degeneration seiner Zellen. Weiterhin werden diese Erhebungen grösser und zahlreicher; zwischen den Pigmentzellen treten viele etwas platte, pigmentlose, locker über einander geschichtete Zellen auf und so entsteht allmälig eine continuirliche zellige Auflagerungsschicht, deren Dicke die der Aderhaut an der stärksten Erhebung um das Mehrfache übertrifft. Die Chorioidea selbst ist ebenfalls etwas verdickt, ihre Gefässe erweitert und die Suprachorioidea stark aufgelockert, die Schicht der kleinen Gefässe mit vereinzelten Lymphkörperchen infiltrirt.

Einen ganz ähnlichen Befund habe ich nach Einführung eines Kupferdrahtes in den Glaskörper beobachtet. (XVIII. Abschnitt 3. Beobachtung 3.)

Im unteren Theil des Auges, seitlich von dem Fremdkörper, wo die Netzhaut wieder anliegt, sind der Innenfläche der letzteren zahlreiche Flöckchen aus Eiterzellen und rothen Blutkörperchen aufgelagert, dazwischen eine continuirliche Schicht derselben Elemente von geringerer Dicke, auch grössere Anhäufungen rother Blutkörperchen. Die Leukocyten enthalten vielfach braunes, offenbar hämatogenes Pigment. Diese Auflagerung ist durch einen kleinen, mit locker geronnener Eiweissmasse gefüllten Zwischenraum von der Innenfläche der Retina getrennt, und hat sich offenbar von ihr zurückgezogen, wobei nur weniger zahlreiche Zellen darauf sitzen geblieben sind.

Weiter nach dem Fremdkörper hin tritt wieder Ablösung und Perforation der Netzhaut in der oben beschriebenen Weise auf, wobei der eine Rand der Rissstelle in grösserer Ausdehnung mit der den Bleidraht umhüllenden Bindegewebsschicht zusammenhängt. Die Retina ist hier stärker verändert, und im Bereich des Risses tritt eine neugebildete Bindegewebsschicht an der Innenfläche der Chorioidea und daneben gleichfalls Wucherung des Pigmentepithels auf.

Die Flöckchen von eitrig-hämorrhagischem Exsudat auf der Innenfläche der Retina entsprechen den ophthalmoskopisch an der gleichen Stelle gesehenen weissen Flecken. Wie oben

angegeben, wurden die Anfangs dem Augengrunde aufgelagerten Flecke allmälig von demselben abgehoben und zu einem Strang zusammengezogen, der in den Glaskörper hineinragte. Es ist dies wohl die zuletzt beschriebene Stelle, wo die Retina sich bei der anatomischen Untersuchung abgelöst und stärker degenerirt zeigte. Die daneben gefundene Abhebung der Exsudatflöckchen von der Innenfläche der Retina entspricht ganz dem durch den Augenspiegel verfolgten Vorgang.

Das Auftreten der Exsudatflöckchen auf dem unteren Theil der Retina, in grösserer Entfernung von dem Fremdkörper, hatte mir schon ophthalmoskopisch den Eindruck gemacht, als ob es sich um Zellenmassen handelte, welche von einer anderen Quelle stammten und durch ihre grössere Schwere, ähnlich wie bei dem Hypopyon in der vorderen Kammer, an die tiefste Stelle des Glaskörperraums sich gesenkt hätten. Die anatomische Untersuchung scheint diese Annahme zu bestätigen. Die Zellen lagen der Innenfläche der Retina einfach auf, ohne dass ihr Gewebe hier auffallende entzündliche Veränderungen darbot. Bei der Gefässlosigkeit dieses Theils der Netzhaut kann von ihm auch die Exsudation nicht wohl hergeleitet werden. Dagegen kann der hintere, gefässhaltige Theil der Retina die Quelle derselben abgegeben haben, vielleicht auch die Chorioidea, welche durch die Netzhautzerreissung in grosser Ausdehnung bloss gelegt war und hochgradige entzündliche Veränderungen darbot. Die Senkung des von ihr gelieferten Exsudates im Glaskörperraum musste durch die Schrumpfung des Glaskörpers, wodurch der hintere Theil des Bulbusraumes mit flüssigem Transsudat erfüllt war, wesentlich erleichtert werden.

Ueber die Vorgänge der eitrigen Chorioretinitis geben die folgenden beiden Versuche weiteren Aufschluss, welche schon nach 4 und 5 Tagen zum Zweck der anatomischen Untersuchung abgebrochen wurden.

Beobachtung 2.

1882 Vers. XX. Dauer des Versuchs 4 Tage.

14. VII. 1882. Einem kleinen gelben Kaninchen wird ein 3 mm langes Stück Bleidraht in der oberen Aequatorialgegend durch eine kleine Stichwunde in den Glaskörper eingeführt. Die Einstichsstelle ist mit dem Augenspiegel deutlich zu sehen. Der Fremdkörper schwebt frei im Corpus vitreum, ziemlich weit nach vorn, vor dem Ende des vorderen Markflügels der Retina.

16. VII. Fremdkörper etwas gesenkt, am einen Ende von einer leichten, weisslichen Trübung ein Wenig verhüllt; ein feines Fädchen zieht von ihm nach oben zur Einstichsstelle hin. Der darüber liegende markhaltige Theil der Retina durch Glaskörpertrübung verschleiert, in geringerem Grade die Papille. Die Retina selbst ist stark fleckig hyperämisch; der unterhalb des Markflügels gelegene, marklose Theil getrübt und von der Aderhaut abgehoben. Der ziemlich kleine Fremdkörper schwebt weit nach vorn von diesem Theil des Augengrundes, weder höher noch tiefer; eine directe mechanische Einwirkung desselben auf die Retina scheint völlig ausgeschlossen.

17. VII. Augengrund stärker verschleiert, die beiden Markflügel stark getrübt, auch der Fremdkörper verhüllt. Nach unten aussen dicht gedrängte weisse Flecke, ganz von dem Aussehen wie in Beobachtung 1, die in zahlloser Menge den Augengrund bedecken und medialwärts zu einer ausgedehnten weissen Fläche zusammengeflossen sind.

18. VII. Veränderungen noch etwas stärker. Auge enucleirt und in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet.

Anatomischer Befund.

Das gehärtete Auge wird in horizontaler Richtung halbirt, wobei die Linse intact in der unteren Hälfte bleibt; beide Hälften nach Celloidineinbettung geschnitten. Der Fremdkörper lag im vorderen medialen Theil des Glaskörpers, etwas oberhalb des horizontalen Meridians, locker eingebettet, so dass er beim Aufschneiden herausfiel. An der Linse haftete der zu einem flachen Wulst zusammengezogene Glaskörper, während der übrige Theil des Raumes mit locker geronnener Eiweissmasse erfüllt war. Eine grössere Netzhautablösung bestand nicht, nur eine seichte Abhebung im unteren Abschnitt des marklosen Theils, wie im Leben beobachtet war.

Die Papille und der gefässhaltige Theil der Retina boten eine ausgesprochene eitrige Entzündung dar. (Taf. VII Fig. 49.) Die Gefässe sind allenthalben von Eiterkörperchen in reichlicher Menge umgeben, auch an der Innenfläche der Retina findet sich eine dünne Schicht derselben, die nebst rothen Blutkörperchen in ein lockeres Fibrinnetz eingebettet sind. Sie treten vielfach in kleinen Häufchen auf, die besonders dem vorderen Theil der markhaltigen und dem marklosen Theil der Retina in grosser Zahl aufgelagert sind und mit der Lupe sich eben als feinste Pünktchen zu erkennen geben. Sie bedecken auch in fortlaufender Reihe die hintere Fläche des geschrumpften Glaskörpers, welcher nur als dünne Lage die Linse überzieht. Es macht dies den Eindruck, als ob der Glaskörper, indem er sich von der Retina zurückzog, einen Theil der sie bedeckenden Eiterflöckchen mitgenommen hätte, oder als ob die von der Retina gelieferten Eiterflöckchen Anfangs in der den hinteren Theil des Glaskörperraumes erfüllenden Flüssigkeit suspendirt gewesen seien und sich dann auf der hinteren Fläche des verdichteten Glaskörpers abgesetzt hätten, wie dies auch im vorhergehenden Falle zu vermuthen war. Der Glaskörper hat sich stellenweise auch etwas von der Linse abgehoben, und der dadurch entstandene Spalt ist gleichfalls von feinsten Eiterflöckchen eingenommen, die von den Ciliarfortsätzen geliefert zu sein scheinen. Die Eiterkörperchen durchsetzen ferner in Reihen, welche der Oberfläche parallel laufen und von dem Ciliarkörper ausgehen, auch das verdichtete Gewebe des Glaskörpers selbst; zwischen den Reihen liegen sie mehr vereinzelt. Die Gegend des Fremdkörpers ist besonders reichlich davon durchsetzt. Ausserdem zeigt sich das Glaskörpergewebe stärker fibrillär und von Fibrinnetzen durchzogen. Die durch die Härtung geronnene Flüssigkeit, welche den hinteren Theil des Glaskörpers einnimmt, ist ziemlich arm an Zellen.

Die Elemente der Retina sind im Ganzen gut erhalten, nur die Stäbchen zum Theil verlängert und die Pigmentzellen mit zackigen Vorsprüngen versehen.

Während die Chorioidea nur eine ausgesprochene Hyperämie und Auflockerung der suprachorioidalen Schicht darbietet, ist der Ciliarkörper von ausgesprochener eitriger Cyclitis ergriffen, wie besonders an der von ihm ausgehenden Eiterinfiltration des Glaskörpers zu erkennen ist. In den Maschen des Ligamentum pectinatum und an der Hinterfläche der Cornea liegen gleichfalls einzelne Eiterzellen, auch ist die vordere Augenkammer zum Theil mit eiweisshaltiger Flüssigkeit erfüllt.

Färbungen mit alkalischem Methylenblau und nach der Gram'schen Methode lassen nirgends etwas von Mikroorganismen erkennen.

Das Gesammtbild des entzündlichen Processes, wie es an Totalschnitten des Auges entgegentritt, weicht sehr erheblich von den Befunden bei mikrobischen Ent-

zündungen ab. Es finden sich nirgends grössere Eitermengen, die Eiterheerde sind durchweg sehr klein, fast mikroskopisch, und die eitrige Gewebsinfiltration ist überall nur mässig; der grösste Theil des Bulbusraumes nur mit wenig getrübtem Transsudat und nicht mit Eiter erfüllt, wie ja auch bei der Augenspiegeluntersuchung nur eine mässige Trübung des Glaskörpers beobachtet worden war. Der Befund stimmt aber sehr gut zu der Annahme, dass von dem Fremdkörper eine chemische Wirkung auf die Gefässe ausgeübt worden sei, da die eitrige Entzündung gerade diejenigen gefässhaltigen Theile betraf, welche dem Fremdkörper am nächsten lagen, nämlich den gefässhaltigen Theil der Retina und den Ciliarkörper, welcher letztere hier besonders stark betroffen war, entsprechend dem weit nach vorn gelegenen Sitz des Fremdkörpers.

Beobachtung 3.

1889 Vers. 15. Dauer des Versuchs 5 Tage.

27. VI. 1889. Einem mittelgrossen Kaninchen wird ein 5 mm langer, 1 mm dicker Bleidraht von oben her am hinteren Rande des Ciliarkörpers durch eine kleine Stichwunde in den Glaskörper gebracht. Aeussere Wunde gleich darauf geschlossen, Bleidraht frei im klaren Glaskörper schwebend.

28. VI. Fremdkörper etwas gesenkt, schwebt senkrecht im vorderen oberen Theil des Bulbusraumes; von seinem oberen Ende zieht ein zarter Streifen durch den sonst völlig klaren Glaskörper aufwärts.

29. VI. Fremdkörper noch etwas mehr gesenkt, hängt an einem zarten, graulichen Gewebsstreifen fest, bei Augenbewegungen etwas schlotternd. Das untere Ende befindet sich schon tiefer als der untere Pupillenrand.

30. VI. Die hintere Corticalis der Linse zeigt eine umschriebene Trübung, welche einer Verletzung durch die Spitze des in der Nähe befindlichen Fremdkörpers zuzuschreiben ist. Der vom oberen Ende des Fremdkörpers ausgehende getrübte Strang ist unverändert, dagegen der nasale Theil der markhaltigen Retina durch eine membranöse Glaskörpertrübung verschleiert, welche mit dem davor schwebenden Bleidraht nur lose zusammenhängt.

1. VII. Die Glaskörpertrübung ist besonders unten dichter geworden und stellt eine weisse, wolkige Masse dar. Die markhaltige Retina zeigt ausgesprochene Entzündung: die Papille geröthet, die Netzhautgefässe sehr stark geschlängelt und ausgedehnt, in auffallend grosser Zahl dicht neben einander verlaufend; die Capillaren bilden ein dichtes Netz. Das Gewebe der Retina weissfleckig. Auge frei geöffnet, Wunde geschlossen, nur die Einstichsstelle noch leicht injicirt.

Das Thier wird am 2. VII. getödtet und der Inhalt des Auges unter antiseptischen Cautelen zu einem Culturversuch benutzt, der ein negatives Resultat giebt. Die mit Carbolsäure desinficirten Instrumente werden in absolutem Alkohol sorgfältig abgewaschen und noch durch die Flamme gezogen und überhaupt dafür gesorgt, dass keine Spur eines chemischen Desinfectionsmittels mit den zum Culturversuch dienenden Theilen in Berührung kommt. Nach Eröffnung des Auges wird der Fremdkörper sammt der daran haftenden weissen Exsudatmasse in ein Gelatineröhrchen gebracht, ein zweites Röhrchen mit einem anderen Theil desselben Exsudates beschickt, und beide Theile durch Schmelzen mit der warmen Hand eben in die Gelatine oberflächlich eingebettet.

Trockentinctionspräparate mit Fuchsin von dem Exsudat lassen keine Kokken erkennen, ebensowenig Färbungen nach der Gram'schen Methode und mit Löffler's Methylenblau.

Das Exsudat besteht aus Eiterkörperchen und etwas grösseren Rundzellen, die in ein zum Theil sehr feines Fibrinnetz eingeschlossen sind. Die kleinen, ein- bis mehrkernig, enthalten mit Eosin roth sich färbende Körnchen in reichlicher Menge; ausserdem mit Haematoxylin intensiv gefärbte Tröpfchen (verkleinerte Kerne oder ausgetretene Chromatinsubstanz).

Das frisch eröffnete Auge zeigt die mit dem Ophthalmoskop gesehenen Veränderungen verhältnissmässig gering. Das Exsudat ist von weisser Farbe, nicht eitergelb gefärbt, wenig ausgedehnt und dünn; es legt sich etwas über den Rand der Linse hinüber, die jetzt keine auffallende eigene Trübung erkennen lässt.

Die Culturen wurden 16 Tage lang bei 22—25° C. im Wärmkasten gehalten und dann noch 4 Monate lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt, mit völlig negativem Ergebniss.

Beobachtung 4.

1889 Vers. 17. Dauer des Versuchs 17 Tage.

27. VI. 1889. Einem mittelgrossen, gescheckten Kaninchen wird ein 5 mm langer, 1 mm dicker Bleidraht durch den vorderen oberen Theil der Sclera in den Glaskörper eingeführt. Wie der Augenspiegel ergiebt, ist derselbe in den Augenhäuten stecken geblieben, während sich die Bindehautwunde darüber geschlossen hat.

29. VI. Der Draht steckt noch wie früher in der Wunde und ragt in der nasalen Bulbushälfte von vorn und oben nach hinten und unten frei in den Glaskörper hinein.

6. VII. Das Auge vollkommen frei von Injection, die Wunde geschlossen, der Fremdkörper an derselben Stelle. Es gelingt heute, mit dem Augenspiegel die ziemlich weit nach vorn gelegene Einstichsstelle zu sehen; sie erscheint als kleines, dunkles Fleckchen, von schmalem, hellem Hof freiliegender Sclera umgeben. Dicht nach vorn davon sitzt der Fremdkörper mit seinem stumpfen Ende der Augenwand auf, ohne umhüllendes Exsudat, und ragt in seiner ganzen Länge frei, metallisch in den klaren Glaskörper hinein. Sein unteres Ende steht ein Wenig tiefer als der untere Rand des Markflügels, ist aber sehr weit nach vorn davon entfernt. Nur in der Ebene der Retina sieht man von der Einstichsstelle aus einen schmalen weissen Streifen aus Exsudat und Netzhauttrübung eine Strecke weit sich hinziehen.

Die Netzhautgefässe heute ziemlich stark ausgedehnt und geschlängelt, der markhaltige Theil der Retina weissfleckig; auch der marklose Theil leicht graulich punktirt. Die Veränderungen sind weit stärker am nasalen Theil der Retina in der Nähe des Fremdkörpers.

11. VII. Auge äusserlich völlig frei von Entzündung. Die Netzhauthyperämie hatte Anfangs noch etwas zugenommen, ist aber seit mehreren Tagen unverändert.

Am oberen Rande des nasalen Markflügels ist jetzt eine seichte Abhebung und Zerreissung der Netzhaut eingetreten, vor welcher der Fremdkörper, also in ziemlich bedeutendem Abstand, vorbeizieht. Der Riss geht ungefähr dem oberen Rand des Markflügels parallel. Die Netzhautgefässe verlaufen an dieser Stelle in ganz abnormer Richtung, auffallend weit nach oben, und man erhält den Eindruck, als ob sie durch einen von der Implantationsstelle des Fremdkörpers ausgeübten Zug über den benachbarten Theil der Retina weg nach oben verschoben wären. Da die grösseren Gefässe beim Kaninchen der Innenfläche der Netzhaut nur aufgelagert sind, und sich sogar am Präparat als continuirliche Schicht von derselben abheben lassen, so ist eine solche Abhebung und Verschiebung der Gefässschicht sehr wohl möglich. Am vorderen Ende des gleichen Markflügels ist dagegen ein Theil der markhaltigen Faserbündel in entgegengesetzter Richtung nach unten, über den benachbarten Theil des Markflügels hinüber geklappt, so dass sich die Faserzüge überkreuzen, was nur so zu erklären ist, dass der durch die Zerreissung ausgefaserte untere Rand der Rissstelle sich senkte und über den

benachbarten Theil der Retina hinüberlegte. Der von der Einstichsstelle ausgehende weisse Streifen in oder auf der Netzhaut ist noch etwas verlängert. Das freie Ende des Fremdkörpers eine Strecke weit von einer zarten Trübung verschleiert. Auch am lateralen Markflügel erscheinen die Bündel markhaltiger Fasern gelockert und von unregelmässigerem Verlauf. Die Netzhauttrübung im Ganzen geringer geworden, an ihrer Stelle eine feine schwarze Punktirung des Pigmentepithels zu bemerken.

14. VII. Die Veränderungen am nasalen Markflügel haben noch zugenommen. Die Gefässe sind in noch grösserer Ausdehnung nach oben gezogen, desgleichen die Umbiegung der Markstrahlen am vorderen Ende weiter ausgedehnt. Die Netzhaut selbst an der Stelle nur wenig von der Aderhaut abgehoben. Die Hyperämie der Netzhautgefässe ist zurückgegangen, die Arterien erscheinen sogar auffallend eng.

Der Versuch wird jetzt unterbrochen.

Anatomische Untersuchung.

Bei der Herausnahme des Auges stellt sich das Ende des Fremdkörpers in der nur lose geschlossenen Stichöffnung ein, völlig frei und ohne Spur von Exsudat. Das Auge wird 6 Tage lang in Flemming'scher Lösung gehärtet und hierauf in der gewöhnlichen Weise in Celloidin eingebettet. An dem eingebetteten Auge lässt sich der Bleidraht in der Einstichsstelle sehr leicht frei legen und mit der Pincette glatt extrahiren, worauf die Oeffnung mit Celloidin ausgefüllt wird. Der Fremdkörper ist fleckweise von einer dünnen anorganischen Schicht incrustirt, die aus Bleicarbonat zu bestehen scheint und zellige Elemente einschliesst. Nach Lösung in Essigsäure treten einkernige Rundzellen und einige grosse vielkernige Riesenzellen hervor.

Die an Serienschnitten vorgenommene Untersuchung des Auges bestätigt vollkommen die mit dem Augenspiegel beobachteten Veränderungen und stimmt in Bezug auf die Entstehungsweise der Ablösung und Zerreissung der Retina im Wesentlichen mit dem Verhalten in der ersten Beobachtung überein. Auch hier ist der Bleidraht von einer ziemlich dichten Hülle zellenreichen Bindegewebes umgeben, welche ihn von der Gegend der Implantationsstelle aus eine Strecke weit in das Innere des Auges begleitet.

Dieses, durch Haematoxylin ziemlich dunkel gefärbte, zellenreiche Gewebe entspricht der mit dem Augenspiegel gesehenen zarten, streifigen Hülle, welche den Fremdkörper nur wie ein Schleier umgab. Dasselbe war in der Nähe der Wunde mit der Innenfläche der nach einwärts gezogenen Retina verwachsen und musste bei seiner Schrumpfung, in Verbindung mit dem umgebenden, in Verdichtung begriffenen fibrillären Gewebe des Glaskörpers, einen Zug nach einwärts gegen das Centrum des Auges und nach oben gegen die Verwachsungsstelle hin ausgeübt haben. Das den Bleidraht weiterhin umgebende Glaskörpergewebe war stärker fibrillär und man sah schon mit blossem Auge oder schwacher Vergrösserung von dem Fremdkörpercanal aus dichtere Faserzüge nach verschiedenen Seiten hin in dasselbe ausstrahlen, die sich bis zur Papille erstreckten und deren Richtung ganz derjenigen entsprach, die zur Abhebung der Retina führen musste.

Wie schon nach der Augenspiegeluntersuchung angenommen war, fand sich die Retina in dieser Gegend in zwei Platten gespalten, deren innere aus der Faserschicht und Gefässlage bestand und von der aus den übrigen Schichten gebildeten äusseren Platte durch einen spaltförmigen Zwischenraum getrennt war. Die starken und dickwandigen Gefässe ragten schlingen- und arkadenförmig weit in den Glaskörper hinein, gleichfalls der Richtung des Zuges entsprechend. Streckenweise bestand auch eine seichte Abhebung der übrigen Netzhautschichten von der Aderhaut.

Die Retina zeigte auch sehr weit gediehene entzündliche und degenerative Veränderungen, aber eine viel geringere Auswanderung von Leukocyten als in den sonst beobachteten Fällen. Die grosse Zahl der Gefässe und die starke Entwickelung ihrer schlingenförmigen Fortsätze deutet auf eine Wucherung derselben hin, während die Dickenzunahme der Wandung der mit dem Augenspiegel wahrgenommenen Rückbildung der früher vorhandenen Hyperämie entspricht. Eine ziemlich reichliche Infiltration mit Lymphkörperchen bietet der in der oben geschilderten Weise abgehobene Theil der Nervenfaserschicht, die sich auch noch auf den angrenzenden Glaskörper erstreckt; weniger zahlreich sind die Leukocyten in dem supraretinalen und subretinalen Exsudat. Besonders stark degenerirt ist der in zwei Platten gespaltene Theil der Retina in der Gegend des Fremdkörpers. Die Stäbchenschicht fehlt hier vollständig, die kolbig verdickten Zellen des Pigmentepithels grenzen direct an die äussere Körnerschicht. Letztere ist unregelmässig, die innere Körnerschicht theilweise geschwunden, die Nervenfasern der Faserschicht schwer zu erkennen, scheinbar atrophirt. Auch an anderen Stellen ist ein gewisser Grad von Atrophie der Stäbchenschicht vorhanden. Ciliarkörper und Chorioidea zeigen keine auffallenden entzündlichen Veränderungen. Zu erwähnen ist noch eine im Leben nicht bemerkte kleine Verletzung der hinteren Corticalis der Linse, mit Vorquellen von Linsendetritus in den Glaskörper.

Was die Entstehung der hier geschilderten Vorgänge anlangt, so scheint mir zunächst nach dem Ergebniss der ophthalmoskopischen und anatomischen Untersuchung nicht zu bezweifeln, dass die Ablösung und Zerreissung der Netzhaut auch hier, wie bei den Fremdkörpern aus Eisen oder Kupfer, wesentlich durch eine Zugwirkung von innen her zu erklären sind, die von dem in der Schrumpfung begriffenen Glaskörper auf die Netzhaut ausgeübt wird. Die Gründe, welche für einen Zug von innen her sprechen, habe ich schon im XVII. Abschnitt, bei den Versuchen mit Stahlsplittern, angeführt, doch möchte ich hier auf einige Punkte nochmals zurückkommen. Obwohl die Bleidrähte von der Einstichsstelle entfernt, frei im Glaskörper suspendirt waren, also mit der Augenwand nirgends in Berührung standen, könnte man doch für möglich halten, dass sie bei ihrer bedeutenden Schwere durch plötzliche Bewegungen der Thiere zu ausgiebigen Lageveränderungen veranlasst und gegen die Retina geschleudert wurden, und dass auf diese Weise deren Ablösung und Zerreissung bewirkt wurde. Diese Erklärung ist aber aus verschiedenen Gründen nicht stichhaltig. Lässt sich schon eine ausgedehntere Ablösung der Netzhaut durch eine Contusion oder Stichverletzung von innen her nicht wohl erklären, so deuteten die Veränderungen in ihrer Gesammtheit auch hier ganz unverkennbar auf einen von innen her wirkenden Zug hin. Dann wurden aber auch bei der ophthalmoskopischen Untersuchung plötzliche Lageveränderungen des Fremdkörpers, wie sie hier vorausgesetzt werden müssten, niemals beobachtet. Sie fanden offenbar, trotz der grossen Masse des Bleidrahtes, an der fibrinösen Infiltration und Verdichtung des Glaskörpers ein gewisses Hinderniss.

Doch halte ich wohl für möglich, dass in manchen Fällen bei der Entstehung der Zerreissungen die Schwere des durch zarte Adhäsionen mit der

Netzhaut verbundenen Fremdkörpers mitwirkt; so vielleicht in der Beobachtung 1, wo eine grosse, rundlich begrenzte Netzhautruptur dicht oberhalb des durch zartes Gewebe suspendirten Fremdkörpers auftrat. Dass dieses Moment aber nicht wesentlich ist, darf man schon durch die im XVII. Abschnitt besprochenen Erfahrungen für bewiesen halten. Insbesondere geht es auch aus der auf Seite 286 mitgetheilten Beobachtung 4 mit Evidenz hervor, bei welcher Netzhautablösung zu Stande kam, obwohl der Fremdkörper mit seinem hinteren Ende in den Augenhäuten stecken geblieben war und frei in den Glaskörper hineinragte, wodurch also jede weitere directe Verletzung der Augenwandung verhindert war, und wobei die eigenthümliche Hinaufziehung der Gefässschicht nach dem Sitz des Fremdkörpers hin die Zugwirkung sehr anschaulich hervortreten liess.

Die zur Schrumpfung führende Veränderung des Glaskörpers war auch bei Bleidrähten wenig auffallend, und nur in der nächsten Umgebung des Fremdkörpers eine geringe Gewebsproliferation vorhanden, die als beginnende Einkapselung zu deuten ist, aber so zart war, dass der Bleidraht bei der Augenspiegeluntersuchung kaum merklich verschleiert wurde. Wie weit die Verdichtung als directe Wirkung des Metalls auf das Glaskörpergewebe zu betrachten war und wie weit etwa die Zusammenziehung der hier schon Anfangs reichlicher vorhandenen Fibrinnetze eine Rolle spielt, muss ich dahingestellt sein lassen. Dass die letztere im Stande ist, eine ausgiebige Schrumpfung des Glaskörpers zu bewirken, ergiebt sich aus der Untersuchung menschlicher Augen mit Glaskörperabscess, wo dieser Vorgang rasch zum Auftreten ausgesprochener Glaskörperablösung führt.

Was die entzündlichen Vorgänge anlangt, so lässt schon die Constanz der oben geschilderten Veränderungen und die trotz einzelner Abweichungen unverkennbar hervortretende grosse Uebereinstimmung der Befunde in den einzelnen Versuchen den Gedanken nicht aufkommen, dass sie auf Versuchsfehler zurückzuführen seien, und überdies wird eine Mitwirkung von Mikrobien durch das negative Ergebniss der Culturversuche und der Tinctionen direct widerlegt. Die Vorgänge haben etwas Eigenthümliches und für die besondere Art des Fremdkörpers Characteristisches, wie ich es in völlig gleicher Weise bei anderen Metallen nicht gesehen habe.

Es gehören hierher einmal die schon erwähnten leichten Einkapselungsvorgänge durch zellenreiches, theilweise pigmentirtes Bindegewebe, wobei auch, wie in einem Falle bemerkt wurde, Bildung von Riesenzellen vorkommen kann. Da bei anderen Fremdkörpern, aus Gold oder Glas, diese Art von bindegewebiger Einkapselung nicht vorkommt, so kann ihre Entstehung nur der chemischen Wirkung des Bleies zugeschrieben werden.

Sehr auffallend und bemerkenswerth ist aber das Auftreten diffus verbreiteter Entzündung der Retina, Chorioidea und des Ciliarkörpers

mit eitrigem, in Gestalt kleiner Flöckchen auftretendem Exsudat und mit Hyperplasie des Pigmentepithels und der Chorioidea. Das Auftreten letzterer Veränderungen an demjenigen Theil dieser Membranen, wo sie durch einen Netzhautriss von innen her bloss gelegt waren, weist klar auf die chemische Wirkung des Fremdkörpers als Ursache hin. Um zu sehen, ob wirklich, wie es bei diesen Processen vorauszusetzen ist, der Glaskörper geringe Mengen von metallischem Blei zu lösen vermag, liess ich Bleistücke einige Tage lang in frischer Glaskörpersubstanz liegen und es gelang mir in der That, in dem Filtrate mit doppelt chromsaurem Kalium und mit Schwefelwasserstoff Spuren von Blei nachzuweisen.

XX. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung von metallischem Quecksilber und von Quecksilberverbindungen.

1. Frühere Untersuchungen.

Ueber die Wirkung metallischen Quecksilbers im Innern des Thierkörpers liegen schon aus älterer Zeit Beobachtungen vor von Gaspard und Cruveilhier und von Magendie, welche Forscher Quecksilber in die Körpervenen injicirten, um die Wirkungen der Verstopfung der Lungenarterienzweige kennen zu lernen. Sie sahen hiernach in der Lunge grössere und kleinere gelbe, tuberkelähnliche Knoten auftreten, die in ihrem Centrum ein Hg-Tröpfchen enthielten, und deren Entstehung sie der mechanischen Wirkung des Quecksilbers, der Circulationsstörung in der Lunge zuschrieben.[1]) Panum[2]) zeigte dagegen, dass das Quecksilber hier nicht als indifferente Substanz zu betrachten ist, da in die Lungengefässe geschwemmte Wachskügelchen ganz anders wirken als Quecksilbertröpfchen. Während erstere einfach eingekapselt wurden, übten letztere einen erheblichen Reiz auf die Umgebung aus und erzeugten, wie dies schon die oben erwähnten Forscher gesehen hatten, im angrenzenden Lungengewebe kleine Eiterheerde, die im Centrum das Quecksilber einschlossen, mit Blutinfiltration der Umgebung und nachfolgender Fettdegeneration und Schrumpfung.

Zur Erklärung nimmt Panum an, dass ein Theil des Quecksilbers oxydirt und in ein lösliches Salz verwandelt werde, wobei er für manche Organe an die Mitwirkung einer Säure, z. B. für die Muskeln, in denen die Entzündung besonders stark war, an die der Milchsäure denkt. Seine Ansicht vermochte er dadurch zu bestätigen, dass es ihm einmal gelang, nach Injection von Quecksilber in die Jugularvene des Hundes, Quecksilber im Harn nachzuweisen. Hierdurch und durch die Beobachtung, dass vergoldete oder versilberte keine andere Wirkung hatten als gewöhnliche Wachskügelchen,

1) Vergl. u. A. Magendie. Leçons sur les phénomènes physiques de la vie. Deutsch übersetzt von Baswitz 1837. S. 138.

2) Panum. Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. Virch. Arch. XXV. S. 449 ff. (1862).

widerlegte er auch eine andere von ihm berührte Möglichkeit der Erklärung, dass das Metall durch seine Fähigkeit, Gase an der Oberfläche zu condensiren, also durch eine Art von Contactwirkung, Entzündung errege, weil dann bei anderen mit der gleichen Eigenschaft begabten Metallen die Wirkung dieselbe sein müsste.

In späterer Zeit wurden Quecksilberinjectionen in die Gefässe von den Chirurgen wieder aufgenommen, um die Entstehungsursachen der Ostitis und Osteomyelitis aufzuklären. F. Busch[1]) und W. Koch[2]) injicirten Quecksilber in die Arteria nutritia tibiae von Hunden und sahen hiernach schwere entzündliche Processe und selbst Nekrose des Knochens entstehen, welche von Busch auf eine chemische Wirkung bezogen, von Koch einfach auf die Circulationsstörung zurückgeführt wurden. Trotz der Panum'schen Versuche war man um diese Zeit wenig geneigt, eine chemische Erklärung gelten zu lassen, und bezog das Auftreten eitriger Entzündung meist auf Mikrobieninfection, welche jedoch Koch bei seinen Experimenten durch vorherige Behandlung des Quecksilbers mit Carbolsäure auszuschliessen versucht hatte. Riedel[3]) hob Koch gegenüber hervor, dass das Quecksilber als ein sehr differenter Stoff zu betrachten sei, und zeigte durch Versuche, dass dasselbe bei Kaninchen, auch nach Sterilisation durch Erhitzen, in der Pleurahöhle eitrige Exsudation bewirkt, desgleichen, nach Injection in das Kniegelenk, eitrige Entzündung in demselben und in weiter Verbreitung an der unteren Extremität.

Die Anhänger der inzwischen aufgekommenen Ansicht, dass eitrige Entzündung nur durch Mikroorganismen erzeugt werde, konnten solche Erfahrungen nur durch Versuchsfehler erklären, indem sie annahmen, dass die injicirte Substanz nicht genügend sterilisirt gewesen sei, oder dass nachträglich eine Infection der Wunde stattgefunden habe. Solche Einwände wurden indessen durch eine unter J. Rosenbach's Leitung von Orthmann[4]) ausgeführte Arbeit entkräftet und die erhaltenen positiven Resultate später von Rosenbach und Kreibohm[5]) für das Quecksilber nochmals bestätigt.

Die Versuche Orthmann's wurden bei Hunden ausgeführt, das Quecksilber und der Injectionsapparat durch Erhitzen im Dampftopf sterilisirt und die Injection unter die Haut, wie auch die Wundbehandlung, nach den

1) F. Busch. Beitrag zur Lehre von der experimentellen Ostitis. Verhdl. d. deutsch. Ges. f. Chirurgie VIII. Congr. Berl. 1879.

2) W. Koch. Ueber embolische Knochennekrosen. Ibid. VII. Congr. 1878 u. Arch. f. klin. Chir. XXIII.

3) B. Riedel. Discussion des Koch'schen Vortrages. Ibid. VII. Congr. S. 115.

Derselbe. Ueber das Verhalten von Blut, sowie von indifferenten und differenten Fremdkörpern in den Gelenken. Deutsche Zeitschr. f. Chir. XII. (1879).

4) Orthmann. Ueber die Ursachen der Eiterbildung. Virch. Arch. XC. (1883).

5) Kreibohm und Rosenbach. Experimentelle Beiträge zur Frage: Kann Eiterung ohne Mitbetheiligung von Mikroorganismen durch todte Stoffe entstehen? Arch. f. klin. Chirurg. XXXVII. 4. (1888).

Regeln der Antisepsis in der Chirurgie ausgeführt. Bei den späteren Versuchen benutzte Rosenbach theils die Cohnheim-Councilman'sche Methode des Zerbrechens subcutan unter antiseptischen Cautelen eingeheilter Glaskapseln, theils die directe Einführung durch ein langes Glasrohr, dessen zugeschmolzene Spitze sehr weit entfernt von der Wunde unter der Haut abgebrochen wurde. Culturversuche mit dem Eiter blieben, von einzelnen Ausnahmen abgesehen, steril und auch durch Färbung waren Mikrobien darin nicht nachweisbar. Dagegen fielen vier Versuche an Kaninchen mit subcutaner Application negativ aus. Nach 7—9 Tagen war das Quecksilber in ein gelbes, ziemlich hartes Gewebe eingebettet, das zwar makroskopisch aussah wie eine Eiterinfiltration, aber auf dem Durchschnitt keinen Eiter und überhaupt wenig Flüssigkeit ausdrücken liess. Mit diesem Ergebniss stimmen auch die früheren Angaben von Klemperer[1]) und von Brewing[2]) überein, welche durch Quecksilber bei Kaninchen nur fibrinöse Entzündung, resp. hämorrhagisches Oedem, entstehen sahen, sowie die Versuche von de Christmas,[3]) die mit allen Vorsichtsmassregeln und Controlen angestellt, bei Hunden Abscessbildung, bei Kaninchen aber nur Gewebsinfiltration ohne Eiter ergaben.

Dagegen sah Dubler[4]) auch beim Kaninchen, aber erst nach einem Monat, mikrobienfreie Abscessbildung bei subcutaner Injection auftreten, während er nach 8 Tagen nur eitrige Gewebsinfiltration erhielt. Interessant ist die Beobachtung von Steinhaus, dass das Quecksilber, wenn es in kleinen Röhrchen unter die Haut gebracht wird, auch beim Kaninchen regelmässig Entstehung von Eiter veranlasst, der in der Form von Pfröpfen die Enden des Röhrchens einnimmt, ganz wie ich dies in der vorderen Kammer, nicht nur bei Quecksilber, sondern auch bei anderen eitererzeugenden Substanzen gesehen habe und wie es subcutan für Kokken und deren Derivate von Scheuerlen und Behring beobachtet worden ist. Frei in das Gewebe ausgetretene Quecksilbertröpfchen fanden sich dabei ohne Eiterbildung incapsulirt.

Derselbe Unterschied zwischen Hund und Kaninchen in Bezug auf die subcutane Eiterbildung ist auch bei dem Terpentinöl beobachtet. Seine Ursache bedarf weiterer Aufklärung; die bisherigen Erfahrungen zeigen aber sehr anschaulich, wie sehr das Auftreten von Eiterbildung bei der gleichen Substanz von den besonderen Umständen abhängt, unter denen sie zur Wirkung gelangt.

---

1) Loc. cit. (1886).

2) Brewing. Experim. Prüfung der Bedeutung chemischer Reizmittel für das Entstehen von Eiterung. Inaug.-Diss. Berlin 1886.

3) Loc. cit. (1888).

4) Loc. cit. (1890.)

Im Anschluss an die Thierversuche sind die beim Menschen gemachten Beobachtungen von Düring's[1]) und Fürbringer's[2]) von Interesse, welche nach subcutaner Injection von Quecksilber Knoten aus Granulationsgewebe entstehen sahen, mit fistelartigen Oeffnungen, aus denen sich Quecksilbertröpfchen ausdrücken liessen. v. Düring beschreibt mehrere solche Fälle; in einem derselben wird angegeben, dass die kleinzellige Infiltration nur in der Umgebung der Quecksilberkügelchen stärker hervortrat; sie war aber hier bisweilen so stark, dass man fast an eine eitrige Infiltration des Gewebes denken konnte, wenn dem nicht der klinische und makroskopisch-anatomische Befund widersprochen hätte. v. Düring konnte nach diesen Injectionen das Quecksilber im Harn nachweisen. Hieran reihen sich ferner die Beobachtungen von Mazza[3]) und Chotzen[4]), welche nach subcutaner Injection von Calomel bei Menschen und Thieren mikrobienfreie Eiterungen entstehen sahen.

Ich habe schon 1881 und 1882[5]) summarisch, als Resultate meiner mit allen Vorsichtsmassregeln angestellten Versuche mit Injection von Quecksilber und Quecksilberoxyd in das Innere des Auges, mitgetheilt, dass dieses Metall schwere eitrige Entzündung hervorruft, welche sich von der mikrobisch entstandenen durch die mangelnde Weiterverbreitung auf die übrigen Theile des Auges unterscheidet. Letztere Eigenthümlichkeit findet in der scharfen Abgrenzung der Hohlräume des Auges ihre Begründung, während an anderen Oertlichkeiten, wo eine Senkung des Quecksilbers in benachbarte Gewebsspalten möglich ist, wie z. B. bei Injectionen in das Kniegelenk, auch eine entsprechende Weiterverbreitung der Entzündung vorkommt, wie dies von Riedel hervorgehoben ist.

Meine Angaben sind seither von Scimeni[6]) bestätigt worden, welcher wie ich, bei Kaninchen, durch Injection von durch Erhitzen sterilisirtem Quecksilber in die vordere Kammer, Eiterbildung erhielt, und durch Culturversuche sich von der Mikrobienfreiheit des Eiters überzeugte. Impfungen des eitrigen Exsudates in die Hornhaut blieben erfolglos; auch resorbirte sich ein Theil dieses Exsudates, das in die vordere Kammer eines anderen Thieres gebracht war, im Verlauf von 14 Tagen vollständig; in einem anderen Fall, wo dies nicht geschah,

---

1) v. Düring. Die Einwirkung des regulinischen Quecksilbers auf thierische Gewebe. Monatsh. f. prakt. Dermatol. VII. Nr. 21. (1888).

2) Fürbringer. Deutsches Arch. f. klin. Med. XXIV. S. 156.

3) Mazza. Le iniezione ipodermiche di calomelano etc. Ref. im Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 1888. Bd. IV. Nr. 24.

4) Chotzen. Gewebsveränderungen nach subcut. Calomelinjection. Tagebl. d. Vers. deutscher Naturf. und Aerzte in Wiesbaden. 1887. Sitz. v. 19. Sept.

5) Th. Leber. Ueber die Wirkung von Fremdkörpern im Inneren des Auges. Transact. of the Internat. med. Congr. London 1881. Derselbe. Notiz über die Wirkung metallischer Fremdkörper im Inneren des Auges. v. Graefe's Arch. XXVIII. 2. (1882).

6) Scimeni. Ricerche batteriologiche sull'ipopio. Nota prelim. Palermo 1887.

sondern das Exsudat zunahm, zeigte sich später als Ursache, dass ein Quecksilbertröpfchen unbemerkt mit eingebracht worden war. Später hat auch de Christmas[1]) die mikrobienfreie Entstehung von Eiter nach Quecksilberinjection in die vordere Augenkammer beim Kaninchen bestätigt gefunden.

Ich gehe jetzt zur Mittheilung meiner Versuche über, die ich mit allen erdenklichen Vorsichtsmassregeln angestellt habe. Die Leichtigkeit, mit welcher dieselben gerade mit dem Quecksilber auszuführen sind, die Promptheit und Constanz des Auftretens und die Intensität der eitrigen Entzündung lassen das Quecksilber als eine besonders geeignete Substanz für diese Versuche erscheinen, deren Ergebnisse gewiss Jeder, welcher sich die Mühe nimmt, sie zu wiederholen, bestätigt finden wird.

2. Versuchsmethode und allgemeines Ergebniss der Versuche.

Bei einer im Jahre 1881 angestellten Versuchsreihe benutzte ich ein fein ausgezogenes und spitz geschliffenes Glasrohr, dessen Spitze stark genug war, um direct die Hornhaut und Sclera zu durchstechen, so dass die Verwendung von Metallcanülen ganz vermieden war. Dasselbe wurde, wie auch das Quecksilber, durch Erhitzen sterilisirt, mit dem letzteren durch Eingiessen theilweise gefüllt, und hierauf über sein stumpfes Ende ein auf der anderen Seite geschlossenes, gut desinficirtes Kautschukrohr aufgesteckt. Nach Einstechen der Spitze in die vordere Augenkammer oder in den Glaskörperraum konnte ich durch Druck an dem Kautschuk einen beliebig grossen Hg-Tropfen in das Auge gelangen lassen. Das Quecksilber war vorher möglichst sorgfältig von metallischen Verunreinigungen befreit worden, indem ich es zweimal in feinen Tröpfchen durch verdünnte Salpetersäure gehen liess, dann mit destillirtem Wasser gut gewaschen und wiederholt auf 100° C. erhitzt.

Noch einwandfreier ist das folgende Verfahren, welches ich im Jahre 1888 bei einer zur nochmaligen Controle angestellten Versuchsreihe zum Zwecke der Einführung des Hg in die vordere Kammer benutzte. Ein kurzes Glasrohr mit stumpfer Spitze wurde theilweise mit reinem Hg gefüllt, die Spitze mit einem Wattebausch fest umbunden und in das weite Ende ein Wattepfropf gesteckt. Der kleine Apparat wurde nun über eine Stunde lang auf 150° C. erhitzt, langsam erkalten gelassen und sodann auf sein weites Ende, ohne den Wattepfropf zu entfernen, ein desinficirter Kautschukschlauch, der auf der anderen Seite verschlossen war, aufgebunden. Nach Eröffnung der vorderen Augenkammer durch einen kleinen Lanzenschnitt wurde rasch das spitze Ende der Canüle von dem Watteverschluss befreit und in die Wunde eingeführt, worauf ein Druck auf den Kautschuk genügte, um trotz des dazwischen befindlichen Wattepfropfes das Hg in die vordere Kammer austreten zu lassen, wo es sich sogleich nach

1) Loc. cit.

unten senkte. Zur Controle wurde am anderen Auge des Thieres der Eingriff mit demselben Apparat in genau der gleichen Weise wiederholt, mit dem einzigen Unterschied, dass nach Einführung des Röhrchens in die vordere Kammer kein Quecksilber hineingedrückt wurde.

Zu einigen Versuchen benutzte ich auch eine mit dünner Gummilösung hergestellte, sorgfältig sterilisirte Hg-Emulsion, welche mittels einer durch Kochen sterilisirbaren Pravaz'schen Spritze mit feiner Stichcanüle injicirt wurde.

Nach beendigter Einspritzung wurde etwas von dem dazu benutzten Quecksilber aus dem Glasrohr oder der Spritze in ein Agarröhrchen fallen gelassen und durch Digestion bei Körpertemperatur die Reinheit des Versuches geprüft. Auch wurden nach Schluss der Beobachtung von dem unter antiseptischen Cautelen dem frischen Auge entnommenen Eiter mehrere Agarculturen angesetzt, wobei die Hornhaut vor der Herausnahme des Eiters nur mit sterilisirtem Wasser abgespült und die Instrumente nur durch Erhitzen desinficirt wurden. Die Abwesenheit von Mikrobien wurde jedesmal auch durch Tinctionspräparate von dem frischen Eiter geprüft. Diese Untersuchungen des Eiters wurden in verschiedenen Stadien des Processes vorgenommen, einmal im Anfang, nach drei Tagen, wo es eben zu einer ausgiebigen Eiterbildung gekommen war, und dann im späteren Stadium, nach 2—3 Wochen, wo der Process viel weiter gediehen, aber noch immer im langsamen Fortschreiten begriffen war.

Bei allen diesen mit der grössten Vorsicht angestellten Versuchen war das Ergebniss immer dasselbe positive, dass auf die Einführung des Quecksilbers eitrige Exsudation in dessen Umgebung folgte, während sämmtliche Controlen durchaus negativ ausfielen. So waren, um nur das Eine anzuführen, bei der letzten Reihe von drei Versuchen aus dem Jahre 1888, wo ein Auge zum eigentlichen Versuch, das andere zum Gegenversuch ohne Hg diente, bei allen drei Thieren die Erscheinungen, von geringen Intensitätsunterschieden abgesehen, an dem Hg-Auge so stark und characteristisch ausgesprochen, und die Control-Augen so übereinstimmend frei von jeglicher Entzündung, und zudem alle Controlprüfungen negativ, dass schon diese Erfahrungen allein völlig beweisend sein würden, auch wenn sie nicht durch zahlreiche gleichartige Versuchsergebnisse gestützt wären.

Die kleinen Wunden der Hornhaut heilten, selbst wenn eine Einklemmung der Iris nicht ganz vermieden war, in allen Fällen sehr rasch und es trat zwischen dem Versuchs- und Control-Auge in dieser Beziehung durchaus kein Unterschied auf.

Ich gehe nun zur Schilderung der Vorgänge im Einzelnen über, wobei ich wieder die Beobachtungen an der vorderen Augenkammer, der Hornhaut und dem Glaskörper getrennt mittheilen will.

3. Versuche über die Wirkung von Quecksilber und Quecksilberverbindungen in der vorderen Augenkammer.

Die Einführung eines mässig grossen Hg-Tropfens in die vordere Augenkammer (1881 Vers. 54, 1888 Vers. 17—19) bewirkte ebenso wenig wie die eines Kupferstückchens heftige Entzündungserscheinungen am Auge; um so auffallender war dafür die rasch auftretende und stetig zunehmende Eiteransammlung in dessen Umgebung. In der Regel war schon nach 12 Stunden der am Boden der vorderen Kammer liegende Hg-Tropfen von etwas eitrigem Exsudat verhüllt, welches dann stetig zunahm und das Hg bald völlig verdeckte. Nach 2—3 Tagen konnte die gelbe Eitermasse schon den unteren Pupillarrand überragen, im Verlauf von 14 Tagen bis 3 Wochen die ganze Pupille bedecken und die Hälfte bis zwei Drittel der vorderen Kammer ausfüllen. Der Grad der Eiterbildung stand im Verhältniss zur Menge des eingeführten Quecksilbers; doch genügte auch ein kleiner Tropfen, um wenigstens einen Sector der Iris mit Eiter zu bedecken. Nach Einspritzung fein vertheilten Quecksilbers, das im Auge zum Theil wieder zusammenfloss, traten ausser dem Hypopyon auch auf dem oberen Theil der Iris kleine Eiterknötchen auf, ähnlich wie nach Einführung von Kupferfeile. (1885 Versuch LIX und LX.) Die grössere Eiteransammlung war durch eine nach oben convexe bogige Linie scharf begrenzt; zuweilen erhoben sich daraus einzelne, getrennte Knoten, was sich vermuthlich dadurch erklärt, dass sich der Hg-Tropfen durch die Erschütterung bei den Augenbewegungen in mehrere Theile getheilt hatte. Der übrige Theil der vorderen Kammer und Pupille blieb dabei völlig klar und die Anfangs mitunter vorhandene geringe Fibringerinnung in der Pupille resorbirte sich in 1—2 Tagen, wie wenn das Hg nicht vorhanden gewesen wäre. Die Bindehautinjection erstreckte sich in der Regel um den ganzen Hornhautumfang, war aber unten, wo das Hg sass, weit stärker. Schon frühzeitig stellte sich Vascularisation vom Rande her ein, welche allmälig einen grossen Theil des vor dem Eiter liegenden Hornhautbezirkes mit einem dichten Gefässnetz überzog. Weiter nach der Mitte zu tritt nach einiger Zeit eine umschriebene, tiefsitzende eitrige Infiltration der Hornhaut auf, welche sich auf dem dahinter liegenden Eiter Anfangs nur schwer erkennen lässt. Zuweilen wird später die Stelle vorgebuchtet, zeigt auch wohl an der Spitze einen kleinen Epitheldefect. In höhergradigen Fällen kommt es auch zu Ausdehnung der ganzen Hornhaut einschliesslich der Sclerocornealgrenze. Den Ausgang des Processes habe ich nicht verfolgt, derselbe würde vermuthlich, wie bei den Versuchen mit Eisen und Kupfer, in nicht sehr langer Zeit zu Entleerung des Quecksilbers durch Hornhautperforation und danach zu Spontanheilung geführt haben.

Die anatomische Untersuchung gab besonders über die Verbreitung des eitrigen Processes im Auge näheren Aufschluss. Schon 3 Tage nach Einführung des Quecksilbers

wurde neben einer reichlichen Eitermenge in der vorderen Kammer ein Beginn von umschriebener eitriger Infiltration der tiefsten Hornhautschicht, getrennt von dem gleichfalls eitrig infiltrirten Rande beobachtet.

Auf der Höhe des Processes, nach 14 Tagen bis 3 Wochen, fand sich an sagittalen Durchschnitten am unteren Hornhautrande ein dicker Eiterknoten, der bald einen kleineren, bald grösseren Theil der vorderen Kammer einnahm. Der seitlich daran grenzende Theil der Hornhaut war verdickt und mehr oder minder vorgebuchtet; auf der Höhe des Eiterknotens war aber im Gegentheil die Hornhaut von innen her auf die Hälfte oder ein Drittel ihrer normalen Dicke verdünnt, indem ihre tiefste Schicht in die Eitermasse aufgegangen war; daneben unterschied man noch deutlich eine davon getrennte eitrige Infiltration des nach der Hornhautmitte gerichteten Geschwürsrandes. Iris und Ciliarkörper waren durch die Eitermasse nach hinten gedrängt. In einem anderen Falle war die hinter dem Hypopyon gelegene Ansatzstelle der Iris nebst den Ciliarfortsätzen von einem dicken Eiterknoten eingenommen. Der Eiter in der vorderen Kammer war in diesem Stadium an der Oberfläche von einer resistenteren Schicht begrenzt, was besonders deutlich hervortrat, wenn ich am frischen Auge die Hornhaut ringsum abschnitt und zurück legte; es bedurfte dann eines gewissen Druckes, um diese oberste Schicht zu durchbrechen und mit einer spitzen Pincette oder einem Platindraht in die weiche, schmierige Eitermasse einzudringen. Eine bestimmt abgegrenzte Wandung des Abscesses liess sich aber nicht isoliren.

In einem Falle, wo der Eiter etwa $^2/_3$ des Raumes der vorderen Kammer einnahm und sich über die Pupille weg noch etwas hinter den oberen Pupillenrand vorschob, war durch Ektasie der Sclerocornealgrenze auch der Durchmesser der Hornhautbasis beträchtlich vergrössert; die Ansatzstelle der Iris und des Ciliarkörpers war dadurch in sehr eigenthümlicher Weise nach hinten gerückt und lag ungefähr 1 mm nach rückwärts von dem inneren Rande der durchsichtigen Hornhaut. Auch der Abstand zwischen Linsenrand und Ciliarkörper war, der Ektasie entsprechend, vergrössert.

Der Eiter zeigte typische, ein- bis mehrkernige Eiterkörperchen, die meist etwas grobe, mattglänzende Körnchen, daneben auch veränderte rothe Blutkörper einschlossen; nach 4 Wochen enthielten sie zahlreiche Fetttröpfchen und zwischen ihnen lagen grosse Fettkörnchenzellen.

Der hintere Theil des Bulbus zeigte sich völlig frei von Eiterung. Der Glaskörper war mehr oder minder von eiweisshaltiger (durch die Erhärtung gallertig geronnener) Flüssigkeit durchsetzt, dazwischen zu einzelnen Zügen und Streifen zusammengezogen; in einem Falle, wo der Eiterknoten auf das Corpus ciliare übergegangen war, fand sich nach unten eine flache, der Retina lose aufliegende Blutung, von geringer Ausdehnung, auch war die Papille auf dem Durchschnitt auffallend hyperämisch.

Die Einführung von Hg in die vordere Kammer hatte sich somit als ein im Vergleich zu der ähnlichen Wirkung des Kupfers noch rascher wirkendes Mittel herausgestellt, um eine umschriebene eitrige Keratitis zu erzeugen, ohne dass an der betreffenden Stelle der Hornhaut selbst irgend eine Verletzung oder ein anderer äusserer Eingriff stattfand. Da die Schädlichkeit von innen her wirkte, so traten eitrige Infiltration und Gewebszerfall, wie sonst an der äusseren, hier an der inneren Fläche auf.

Die Thatsache, dass der Sitz der eitrigen Hornhautaffection dem des Hg-Tropfens immer genau entspricht, und dass überhaupt alle Veränderungen

des Auges sich auf diese Stelle concentriren und von da aus rasch abnehmen, würde für sich allein genügen, um die Annahme unhaltbar erscheinen zu lassen, dass die in Rede stehenden pathologischen Processe nicht der Hg-Wirkung direct, sondern einem zufälligen Hinzutreten von Mikrobien zuzuschreiben seien.

Es schien mir von Interesse, den Versuch auch beim Frosch zu wiederholen, bei welchem die Kleinheit der Hornhaut die mikroskopische Untersuchung sehr erleichtert und wo sich zugleich die Möglichkeit bot, durch Zinnoberinjection in die Lymphsäcke die Herkunft der in der Hornhaut auftretenden Eiterkörperchen zu controliren. Der Versuch gelingt in der That überraschend gut und stellt eine besonders beweiskräftige Form des bekannten Cohnheimschen Zinnoberversuches dar (Taf. VIII Fig. 56). Der reichliche Zinnobergehalt der Leukocyten des Infiltrationsringes war schon mit blossem Auge an der röthlichen Farbe des letzteren zu erkennen. Ich komme auf diesen Versuch im XXXIV. Abschnitt eingehender zurück.

Die Eiterung erregende Wirkung des Quecksilbers tritt auch sehr anschaulich hervor, wenn Quecksilber im Grunde eines kleinen Röhrchens in die vordere Augenkammer gebracht wird, indem sich danach der übrige Theil des Röhrchens allmälig mit Eiter anfüllt, ein Versuch, auf den ich hier nur hinweisen will, weil ich denselben ebenfalls im XXXIV. Abschnitt im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen ausführlicher besprechen muss.

Die Erfahrung, dass das metallische Hg eine so starke Eiterbildung hervorruft, obwohl es in den thierischen Flüssigkeiten fast unlöslich ist, veranlasste mich auch hier wieder, die Wirkung schwer löslicher Verbindungen des Metalls zu prüfen. Ich fand, dass Quecksilberoxyd und noch mehr Quecksilberjodid in der vorderen Kammer eine höchst intensive nekrotisirende Wirkung ausüben, an welche sich erst in weiterem Umfang eine wenig ausgebreitete eitrige Entzündung anschliesst. Das Quecksilberoxyd soll in Wasser fast, aber nicht ganz unlöslich sein, das Quecksilberjodid sich in 6000—7000 Theilen Wasser lösen; in verdünnter Chlornatriumlösung sind vielleicht beide, besonders das zum Versuch benutzte gelbe Quecksilberoxyd noch etwas leichter löslich. Die Einführung von Quecksilberjodid in die vordere Kammer wird daher ungefähr dieselbe Wirkung haben, wie wenn die umgebenden Theile fortdauernd mit einer $^1/_{60}$ procentigen Lösung eines Quecksilbersalzes benetzt würden. Es dürfte schwer halten, dies durch einen Versuch direct zu controliren; wenn man sich aber an die reizende Wirkung erinnert, welche nur etwas stärkere Sublimatlösungen bei häufigem Einträufeln auf die Bindehaut ausüben, so wird man es wohl glaublich finden, dass die fortdauernde Berührung mit einer solchen Lösung zur Nekrose der betroffenen, nicht durch ein dickes Epithel geschützten Gewebe führt.

Nach den Erfahrungen bei der Quecksilbereinreibungscur müssen wir annehmen, dass auch von dem metallischen Quecksilber geringe Mengen im Auge wie in anderen Körpertheilen zur Lösung kommen, und die entzündungerregende Wirkung des Metalls findet dadurch, wie mir scheint, eine befriedigende Erklärung. Die Concentration der Lösung wird allerdings minimal sein und man muss staunen, dass dieselbe trotzdem solche Wirkungen herbeiführt. Man wird sich vorstellen dürfen, dass bei der Einreibungscur um jedes in den Körper eindringende Quecksilberkügelchen im mikroskopischen Massstabe ein ähnlicher Vorgang stattfindet, wie um einen mit blossem Auge sichtbaren Quecksilbertropfen, und die dadurch angeregte Leukocytenauswanderung dürfte vielleicht auch bei der therapeutischen Wirkung mit in Betracht kommen.

Nach Injection einer reichlichen Menge von gelbem Präcipitat in die vordere Augenkammer des Kaninchens (1886 Vers. 68) trat schon nach zwei Stunden sehr hochgradige Schwellung der Bindehaut und reichliche Absonderung auf; die Cornea und vordere Kammer erschienen leicht getrübt. Am nächsten Tag war unter Fortdauer der Entzündungserscheinungen die ganze Hornhaut matt, grau getrübt, das Auge matsch, in der vorderen Kammer und Pupille schmutzig-bräunliches Exsudat, am oberen Hornhautrand in der Nähe des Stichcanales, in dem etwas Präcipitat sitzen geblieben war, ein Saum von eitriger Infiltration, daneben die Conjunctiva bulbi weiss infiltrirt, von nekrotischem Aussehen. Am nächsten Tag hatte sich diese Stelle noch verbreitert und es war auch am unteren Hornhautrand eine eitrige Infiltration der Bindehaut aufgetreten. Von da an rückte allmälig die eitrige Infiltration von oben und unten her weiter in die Hornhaut hinein, während die der Bindehaut zurückging, und die ergriffenen Stellen sich langsam vascularisirten. Der Stichcanal der Hornhaut wurde ebenfalls eitrig infiltrirt, während ihr mittlerer Bezirk lange Zeit davon frei blieb.

Gegen Ende der zweiten Woche erfolgte eine Perforation am unteren Hornhautrand, durch welche einige Tage später die Iris sich nekrotisch abstiess. Die völlig erweichte Cornea ging dann unter fortdauernder Eiterung ebenfalls verloren und das Auge schrumpfte zu einem ganz kleinen Stumpf zusammen. Während des späteren Verlaufs fanden sich in dem Bindehauteiter, wie nicht anders zu erwarten, zahlreiche Mikroorganismen, trotzdem ist die Anfangs aufgetretene Wirkung, die sich rasch bis zur Nekrose der Hornhaut und Iris steigerte, gewiss nur dem Quecksilberoxyd zuzuschreiben.

Ganz ähnlich waren die Folgen der Injection von Quecksilberjodid in die vordere Augenkammer (1885 Vers. LIII u. LIV).

Auch hier war in zwei Fällen ganz übereinstimmend die Cornea schon am nächsten Tage offenbar nekrotisch, grau getrübt, unempfindlich, das Auge matsch, in der vorderen Kammer eine röthliche Gerinnungsmasse, die sich durch die Hornhaut hin und her schieben liess. Nach drei Tagen war die Conjunctiva sclerae am unteren Hornhautrand in einen dicken eitrigen Wulst verwandelt und selbst der gegenüberliegende Theil der Conjunctiva tarsi von einem flachen eitrigen Geschwür eingenommen.

Die nach 5 Tagen am frischen Auge vorgenommene anatomische Untersuchung ergab folgenden Befund. Hornhaut nur wenig getrübt, matsch, offenbar nekrotisch. Die Hornhautkörperchen bei schwacher Vergrösserung sichtbar, noch wenig verändert. Die Conjunctiva sclerae am unteren Rand dick eitrig infiltrirt, was sich bis in die darunter liegende Sclera hinein erstreckt;

der angrenzende Theil der Hornhaut zeigt einen kleinen Substanzverlust und zu beiden Seiten umschriebene eitrige Infiltration. Die vordere Kammer enthält ein bräunliches Gerinnsel aus verändertem Blut mit Eiterkörperchen, welche aber kein Quecksilberjodid aufgenommen haben, das vielmehr als amorphe Masse darin eingeschlossen ist. Die Linse getrübt, das ganze Innere des Auges wie macerirt, und der Glaskörperraum von erweichter Masse erfüllt, in welcher sich Trümmer der Retina und Eiterkörperchen mit körnigem Inhalt erkennen lassen. Die Chorioidea kernreich und ihre Capillarschicht von einzelnen Leukocyten durchsetzt, aber nicht sehr erheblich verändert.

4. Versuche über die Wirkung von Quecksilber und Quecksilberverbindungen in der Hornhaut.

Nach den bisherigen Erfahrungen wird es nicht allzu sehr überraschen, dass auch in die Hornhautsubstanz eingebrachtes Quecksilber daselbst Nekrose und eitrige Entzündung erregt. Ich habe allerdings darüber nur eine kleine Zahl von Versuchen angestellt, bei denen die Mitwirkung von Mikrobien nur durch sorgfältig gehandhabte Antisepsis, aber nicht durch besondere Controlprüfungen ausgeschlossen wurde, die ich aber nach den früheren Ergebnissen wohl für rein zu halten berechtigt bin.

In zwei Fällen wurde beim Kaninchen reines Quecksilber in einen Stichcanal der Hornhautmitte mittelst Glascanüle injicirt, das in feinen Kügelchen in die nähere Umgebung eindrang. (1882 Versuch XXXV und XXXVI.) Am folgenden Tag waren einige der Tröpfchen in weisse Exsudatpünktchen verwandelt; dann kam es unter bedeutender Steigerung der Anfangs geringen Entzündung zu eitriger Infiltration der ganzen von Hg-Tröpfchen durchsetzten Stelle und zu Geschwürsbildung; in dem einen Falle, wo mehr Quecksilber eingedrungen war, entstand auch ein nicht ganz geschlossener Randeinwanderungsring und ein mehrere mm hohes Hypopyon. Unter Hinzutreten breiter Randvascularisation wurde hierauf die nekrotische Substanz allmälig abgestossen, in dem hochgradigeren Falle mit Hornhautperforation, worauf das Geschwür ziemlich rasch verheilte. Der ganze Verlauf nahm etwa 3 Wochen in Anspruch.

Von Interesse ist es noch anzuführen, dass nach Injection einer verdünnten Aufschwemmung von gelbem Quecksilberoxyd, welches in geringer Menge nur in die nächste Umgebung des Stichcanales eindrang, schon nach 24 Stunden in der tiefsten Schicht der Hornhaut ein Beginn von Proliferation der Hornhautkörperchen und der Endothelzellen am Rande des nekrotischen Heerdes auftrat, während die eitrige Infiltration noch in ihren ersten Anfängen begriffen war.

Am Rande des den Stichcanal umgebenden nekrotischen und gequollenen Heerdes, in welchem die Färbung der Hornhautkörperchen ausblieb, trat eine schmale, scharf begrenzte Zone auf, in welcher die letzteren, wie nach Haematoxylinfärbung sehr schön zu sehen war, sich durch erheblichere Grösse und lange, spiessige Ausläufer auszeichneten, während sie nach

der Peripherie bald wieder das normale Aussehen annahmen. An der Hinterfläche fehlte das Endothel im Bereich des nekrotischen Heerdes und an der Grenze fand sich eine schmale Zone, von 12—20 facher Zellenbreite, auffallend kleiner, offenbar gewucherter Endothelzellen. Letztere waren um das Mehrfache kleiner als die normalen der Umgebung und hatten ein viel opakeres, feinkörniges Protoplasma; sie lagen stellenweise in doppelter Schicht über einander; nach der inneren Grenze traten kleine Lücken dazwischen auf. Stellenweise wurden auch karyokinetische Figuren beobachtet. Eiterzellen fanden sich an dieser Stelle nur vereinzelt, am Rande der Endothellücke, in grösserer Menge in der Peripherie und weiter nach der Oberfläche hin; die Eingangsstelle des Stichcanals zeigte dichte eitrige Infiltration. (1881 Vers. 74). In einem anderen Versuch von gleicher Dauer war schon der ganze Stichcanal eitrig infiltrirt, auch der Hinterfläche der Hornhaut etwas mehr Eiterkörperchen aufgelagert; der sonstige Befund übereinstimmend. (Vers. 75).

Ganz ähnlich waren die Wirkungen bei Injection von Calomel, wobei es vorübergehend zu ziemlich starker Entzündung kam.

Die nächste Umgebung des von dem eingelagerten Quecksilberchlorür weiss gefärbten Stichcanals wurde unter lebhafter Bindehautinjection und diffuser Trübung der umgebenden Hornhaut eitrig infiltrirt und stiess sich nekrotisch ab, worauf Regeneration des Substanzverlustes und Aufhellung der Hornhaut erfolgte. (1879 Vers. XXIX). Selbst in einem Falle (1879 Vers. XXVIII), wo nur eine minimale Menge Calomel im Stichcanal zurückgeblieben war, fand ich bei mikroskopischer Untersuchung nach vier Tagen einen kleinen nekrotischen Bezirk von ovaler Form und an dessen Grenze eine Zone in Proliferation begriffener Hornhautzellen, die im Leben sich als ein zarter grauer Ring an der Grenze des nekrotischen Bezirkes bemerkbar gemacht hatte. Eitrige Infiltration fehlte fast ganz, doch waren der Hinterfläche der Hornhaut, gegenüber dem Stichcanal, einige Gruppen dicht gedrängter Eiterzellen aufgelagert.

Die Geringfügigkeit der Leukocyteneinwanderung in den zuletzt beschriebenen Versuchen erklärt sich durch den Umstand, dass nur wenig von der injicirten Substanz im Stichcanal zurückblieb, welche zwar an Ort und Stelle Nekrose und Regenerationsvorgänge erregte, aber zunächst nicht ausreichte, um auf weiteren Abstand hin, bis auf die gefässhaltige Umgebung intensiver zu wirken. Ehe sich dann die eitrige Infiltration zu einer bedeutenderen Höhe steigern konnte, wurde durch sie die schädliche Substanz mit dem nekrotischen Gewebe gelockert und abgestossen.

Auch bei der Einwirkung des Quecksilbers fand ich wieder die bei dem Kupfer gemachte Erfahrung bestätigt, dass eine länger dauernde Wirkung einer sehr verdünnten Lösung die Gewebe unverhältnissmässig viel mehr schädigt als eine kurz dauernde Wirkung einer starken Concentration. Pinseln der cocaïnisirten Hornhaut mit 5 % Sublimatlösung während $^1/_4$ Minute, wodurch ein weisser Fleck von 5—6 mm Durchmesser entstand, und das Epithel sich gleich darauf abstiess, bewirkte nur für einen Tag etwas Bindehautinjection und mässige Trübung an der Aetzstelle, die nach 8 Tagen schon fast ganz verschwunden war, aber keinen Verlust von Hornhaut-

gewebe. Selbst Aetzung einer flachen Schnittwunde der Hornhaut mit derselben Lösung erzeugte nur einen grauweissen Fleck mit leichter Trübung der Umgebung, aber keine eitrige Infiltration, und verzögerte selbst die Regeneration des Substanzverlustes nur wenig.

5. Versuche über die Wirkung von Quecksilber und Quecksilberverbindungen im Glaskörper.

Ebenso stark Eiterung erregend wie in der vorderen Kammer erwiesen sich metallisches Quecksilber und Quecksilberoxyd im Glaskörper. Eigenthümlich war hier wieder die Beschränkung des eitrigen Processes auf die nähere Umgebung des Quecksilbers, indem vom Glaskörper Anfangs nur der untere Theil ergriffen war und der vordere Bulbusabschnitt dauernd von Entzündung frei blieb.

Am Tage nach der Injection (1881 Vers. 53) war, bei starker Röthung und Schwellung der Bindehaut, der den unteren Theil des Glaskörperraumes einnehmende grosse Quecksilbertropfen schon theilweise von eitrigem Exsudat verhüllt, nach zwei Tagen völlig davon verdeckt; man konnte aber oberhalb der sich in einzelne Flocken und Netze auflösenden Infiltration die markhaltige Retina noch ziemlich deutlich sehen und gröbere Veränderungen derselben ausschliessen. Von da an dehnte sich, bei rascher Abnahme der äusseren Entzündungserscheinungen, die Infiltration auf den ganzen Glaskörper aus; Hornhaut, vordere Kammer, Pupille und Linse behielten aber ihre Durchsichtigkeit. Sehr bald zog sich die Exsudation allmälig zusammen und erhielt eine nach vorn concave, im unteren Theil intensiv gelbweiss gefärbte Oberfläche, auf welcher nach drei Wochen eine zarte und dichte Vascularisation sich zu entwickeln begann. Der hintere Theil des Bulbus verkleinerte sich und die vordere Kammer verflachte. Nach 25 Tagen wurde das Auge in Müller'sche Flüssigkeit gelegt.

Die anatomische Untersuchung ergab eine beträchtliche Verkleinerung der hinteren Bulbushälfte, während der Durchmesser der Hornhautbasis nur wenig (von 13 auf 12 mm) verkürzt war. Der hinter der Linse gelegene Raum war mit homogener Eitermasse ausgefüllt, durch welche die vollständig abgelöste und zu einem Strang zusammengezogene Retina hindurchzog. Die Einstichsstelle war vernarbt und in ein kleines, braun pigmentirtes Pünktchen verwandelt; die vordere Kammer völlig aufgehoben, die Iris etwas dick; sonst im vorderen Theil des Bulbus keine für das blosse Auge erkennbare Veränderungen.

Ein Versuch mit gelbem Quecksilberoxyd führte noch rascher zu Verkleinerung des Auges und verdient eine genauere Schilderung, weil die Ausgänge in mehrfacher Hinsicht mit denen bei chronischer Chorioretinitis pigmentosa des Menschen übereinstimmen. Schon im Leben fand sich an der sonst klaren Hornhaut eine zarte, der bandförmigen beim Menschen gleichende Trübung, mit ähnlichem histologischem Befund; abgesehen davon ergab die anatomische Untersuchung pigmentirte Bindegewebsneubildung an der Innenfläche der Aderhaut und verkalkte Katarakt.

Schon am Tage nach der Injection (1881 Vers. 69) war der ganze Glaskörper weiss infiltrirt, die Entzündungserscheinungen mässig. Nach 14 Tagen trat bereits eine auffallende

Verkleinerung des Bulbus hervor, der dabei seine normale Wölbung behalten hatte, nach 5 Wochen Katarakt. Nach 8 Wochen, wo die Bindehautinjection schon völlig verschwunden war, bemerkte man in der sonst klaren Hornhaut den Anfang einer zarten, aus zahlreichen, kleinen, unregelmässig gestalteten Fleckchen bestehenden Trübung, mit unversehrter Epithelbedeckung. Dieselbe nahm eine Zeitlang zu und bildete einen quer über die Hornhaut hinüberziehenden Streifen, der von beiden Seiten noch ziemlich weit entfernt blieb.[1]) Vordere Kammer tief.

Section nach 7 Monaten. Der Bulbus (Tafel VIII. Fig. 57), hatte nur die Grösse einer starken Erbse; dabei war die Hornhaut, abgesehen von der bandförmigen Trübung, noch immer völlig klar. Sagittaler Durchmesser des Auges 10,5 mm, äquatorialer 11,5 mm, Durchmesser der Hornhautbasis 10 mm. Tiefe der vorderen Kammer einschliesslich der Hornhautdicke 4 mm. Sehnerv stark verdünnt, unweit des Auges kaum $^1/_2$ mm dick. Auch der hintere Theil des Bulbus war ganz gleichmässig gerundet und zeigte keine auf schrumpfende Bindegewebsmassen im Inneren hindeutende Einziehungen, noch Eindrücke der Augenmuskeln.

An der frischen Hornhaut waren die trüben Flecke von der Fläche her deutlich zu sehen. (Tafel VIII. Fig. 58.) Sie erschienen wie eine dicht unter der Oberfläche sitzende amorphe Einlagerung feiner, mattglänzender Pünktchen. Dies fand sich an Dickendurchschnitten der vergoldeten Hornhaut bestätigt; doch waren die Pünktchen sehr viel feiner, so dass sie nur mit starken Vergrösserungen zu erkennen waren und an den etwas dicken Flächenschnitten gar nicht hervortraten. Sie lagen (Tafel VIII. Fig. 59) unmittelbar unter dem Epithel, in der obersten, zellenfreien Schicht der Grundsubstanz, welche der Bowman'schen Membran entsprach, aber durch keine deutliche Grenzlinie von dem übrigen Gewebe geschieden war. Vielleicht handelte es sich um Einlagerung feinster Kalkkörnchen, wie so oft bei der bandförmigen Hornhauttrübung des Menschen, wodurch sich ihr Abblassen durch die Einwirkung der Essigsäure bei der Vergoldung erklären würde. Fleckweise fand sich auch dicht unter dem Epithel ein fibrilläres Gewebe, mit mehr der Oberfläche parallel laufenden Zügen, wie dies auch beim Menschen an Stelle der Bowman'schen Membran oder an ihrer Aussenfläche zuweilen beobachtet wird; vielleicht waren auch hier vorher feine Kalkkörnchen eingelagert gewesen.

Die violette Goldfärbung ist an der Stelle der Hornhauttrübung und noch etwas darüber hinaus ausgeblieben, während das Epithel darüber dunkel gefärbt ist; auf dem Querschnitt erscheint in dem betreffenden mittleren Theil der Hornhaut etwas mehr als $^1/_4$ ihrer Dicke farblos. Das Epithel ist sehr dunkel und lässt die Structurelemente auf Querschnitten nicht deutlich hervortreten. An Flächenschnitten zeigt sich fleckweise eine unregelmässige, areoläre Anordnung der Zellen; es scheinen buchtig begrenzte Lücken vorhanden zu sein, die aber vielleicht nur Stellen entsprechen, wo das Epithel seine Kernfärbung eingebüsst hat, und die Zellengrenzen verschwunden sind, da an Dickendurchschnitten keine Epitheldefecte hervortreten. Ein eigenthümliches Verhalten findet sich endlich an den feinen Nervenplexus im Bereich des von der Trübung eingenommenen Hornhautbezirkes. Sie zeigen spindelförmige Anschwellungen (Fig. 59 c), die sich an demselben Zweigchen mehrfach wiederholen; weiterhin sieht man die so verdickten Fasern in die normal aussehenden Knotenpunkte des umgebenden Netzwerkes übergehen. Obwohl nach dem bekannten Verhalten der Nervenverzweigungen anzunehmen ist, dass diese, wie der Querschnitt zeigt, in der obersten Schicht der Substantia propria gelegenen Faserzüge, einem feinen Bündelchen markloser Fasern ent-

1) Eine ähnliche Trübung habe ich auch nach über 3 Monate dauerndem Verweilen eines Kupferdrahtes im Glaskörper vom Kaninchen beobachtet. Vergl. XVIII. Abschnitt 3. Beobachtung 5.

sprechen, ist doch an denselben keine Andeutung einer Zusammensetzung aus mehreren Fibrillen zu bemerken. Die Hornhaut ist im Uebrigen unverändert und insbesondere frei von Leukocyteninfiltration.

Die Linse ist vollständig getrübt und unregelmässig gestaltet, ihr Kern sehr compact die Corticalis bröckelig. Die vordere Kapsel ist durch Auflagerung an die Innenfläche verdickt, die hintere fehlt in ziemlich grosser Ausdehnung, so dass hier die kataraktöse Substanz direct an das dahinter liegende Bindegewebe grenzt. Die Linse ist theilweise verkalkt; sie entwickelt mit Schwefelsäure Kohlensäurebläschen, worauf sich Gypskrystalle ausscheiden.

Der Pupillenrand der Iris zeigt ein paar hintere Synechien. Das Gewebe der Ciliarfortsätze ist mässig verdickt. Im hinteren Theil des Auges sind Chorioidea und Retina nicht mehr deutlich von einander abzugrenzen. Man findet zwei pigmentirte, gefässhaltige Gewebsschichten, von denen die innere wegen einer stellenweise hervortretenden arcadenartigen Anordnung der Bindegewebszüge an degenerirte Retina erinnert, vielleicht aber auch nur als neugebildetes Bindegewebe anzusprechen ist. Zwischen ihr und der Chorioidea findet sich nur eine Schicht grosser Pigmentklumpen, kein regelmässiges Pigmentepithel; nach innen zu folgt ein derberes Bindegewebe mit mehr flächenhaft verlaufenden Fasern, welches einen stecknadelknopfgrossen harten Kern aus verkalktem Exsudat einschliesst, in welchem Nichts mehr von dem Quecksilberoxyd zu erkennen ist.

XXI. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung von arseniger Säure in der vorderen Augenkammer.

Die arsenige Säure zeichnet sich bekanntlich durch eine höchst intensive nekrotisirende Wirkung auf die direct von ihr berührten Gewebe aus. Ob und wie weit ihr dabei auch die Fähigkeit zukommt, eitrige Entzündung zu erregen, scheint in neuerer Zeit kaum untersucht zu sein, wenigstens sind mir Versuche mit Berücksichtigung der Antisepsis nicht bekannt geworden. Trotz ihrer fäulnisswidrigen Wirkung vermag bekanntlich die arsenige Säure die Entwickelung mancher Pilzarten nur in stärkerer Concentration zu verhindern, was sich auch bei manchen der hier mitzutheilenden Versuche bemerkbar machte. Die Anwendung von antiseptischen Vorsichtsmassregeln ist daher auch bei dieser Substanz unerlässlich. Ihre stark nekrotisirende Wirkung begünstigt das Eindringen und die Entwickelung der Mikroorganismen, besonders bei Versuchen, die länger fortgesetzt werden, und wo späterhin die Anfangs eingeführte arsenige Säure durch Resorption wieder verschwunden sein kann.

Die von mir mit dieser Substanz angestellten Versuche sind nicht zahlreich, genügen aber zur Characterisirung der Eigenthümlichkeiten ihrer Wirkung und zum Beweis, dass auch der arsenigen Säure die Fähigkeit, eitrige Entzündung zu erregen, nicht völlig abgeht. Diese tritt aber ziemlich spät und Anfangs in erheblichem Abstand von dem Concentrationsmaximum der Schädlichkeit auf; nur ganz allmälig, wenn der grösste Theil der eingeführten Substanz schon wieder resorbirt ist, nähert sich die Leukocytenanhäufung dem Orte der letzteren und erstreckt sich schliesslich bis in die nekrotische Stelle selbst hinein. Schon früher treten in weiterer Umgebung Wucherungsvorgänge an den Gewebszellen auf.

Bekanntlich bewirkt die arsenige Säure keine Eiweissgerinnung, ebenso wenig ruft sie zunächst in der vorderen Augenkammer Fibringerinnung hervor, die sonst um Fremdkörper in Folge des Fibringehaltes des neu abgesonderten Kammerwassers regelmässsig einzutreten pflegt. Bringt man ein

kleines Körnchen arsenige Säure mit antiseptischen Instrumenten auf die Vorderfläche der Iris, so bleibt dasselbe Tage lang an Ort und Stelle liegen, ohne dass sich in seiner unmittelbaren Umgebung irgend eine Exsudation bemerkbar macht. Es ist höchst überraschend, das weisse Körnchen nackt auf einer braunen Kaninchenіris liegen zu sehen, welche dadurch keine mit blossem Auge erkennbare Veränderungen erlitten hat. Kommt das Stückchen an den Pupillarrand zu liegen, so kann es allerdings in die zarte Fibrinhaut eingeschlossen werden, welche die Pupille einnimmt; da diese aber auch ohne Arsenik in gleicher Weise auftritt und wenn das Arsenik vom Pupillarrand entfernt liegt, sich gar nicht bis zu dem ersteren hin erstreckt, so hat diese Fibrinausscheidung sicher mit dem Arsenik Nichts zu thun und ist nur als Folge der Paracentese zu betrachten.

Zur Einführung in das Auge bediente ich mich eines am Ende dünn ausgezogenen Glasröhrchens, in welchem sich hinter dem Arsenikkörnchen ein eben in das Lumen passender Glasfaden befand. Nachdem das Röhrchen in eine kleine Schnittwunde der Hornhaut eingeführt war, wurde das Arsenikkörnchen durch den Glasfaden auf die Iris vorgeschoben.

Die weiteren Erscheinungen waren je nach der Grösse des eingeführten Arsenikkörnchens verschieden, was davon abhing, wie rasch das erstere durch Lösung und Resorption wieder aus dem Auge verschwand.

War dasselbe möglichst klein, so dass die Resorption nur wenige Tage in Anspruch nahm, so blieben die Veränderungen gering und schickten sich bald wieder zur Rückbildung an.

So verhielt es sich ganz übereinstimmend in zwei Versuchen (1889 Vers. 22 u. 23), welche 7 Tage lang fortgesetzt wurden. Am Tage nach der Einführung des sehr dünnen, im grössten Durchmesser nicht über $^1/_2$ mm messenden Arsenikkörnchens war der demselben gegenüberliegende Theil der Hornhaut in grosser Ausdehnung getrübt und seine Epitheldecke abgestossen. Das neben dem Pupillenrand gelegene Körnchen, das gleich Anfangs in die die Pupille einnehmende zarte Fibrinhaut eingeschlossen wurde, erschien nach zwei Tagen von einem schmalen Ring opaken, rein weiss aussehenden Exsudates umgeben. Von da an verkleinerte es sich von Tag zu Tag und mit ihm das umgebende Exsudat; nach 4—5 Tagen war es völlig verschwunden und das Exsudat nach einer Woche bis auf einen geringen Rest resorbirt.

Die Hornhauttrübung nahm Anfangs noch etwas zu, fing dann an, sich schärfer zu begrenzen, nahm aber noch nicht merklich an Intensität ab, während der Epitheldefect mit dem Verschwinden des Arsenikstückchens sich schon zu regeneriren begann. Während der ganzen Zeit war nur geringe circumcorneale Injection der Bindehaut aufgetreten.

Bei der nach 7 Tagen vorgenommenen anatomischen Untersuchung fand sich in der That Nichts mehr von dem Arsenikstückchen vor. Der geringe Rest von Exsudat an der betreffenden Stelle bestand nicht aus Leukocyten, sondern nur aus einem anscheinend in Auflösung begriffenen Fibrinnetz, welchem Endothelzellen anhafteten. Die letzteren lagen auf dem Fibrinhäutchen bald zerstreut, bald dicht gedrängt und waren von verschiedener, zum

Theil unregelmässiger Gestalt; manche enthielten braune Pigmentkörnchen; auch fanden sich einzelne grosse, mehr rundliche Pigmentzellen. Das Ganze machte den Eindruck, als ob es sich nicht einfach um den auf dem Fibrin sitzen gebliebenen Endothelbelag der Iris, sondern um eine Wucherung endothelartiger Zellen handelte.

Die Hornhaut war im Bereich der Trübung erheblich verdickt und gequollen und bot ganz das Aussehen der bei Endothelverlusten auftretenden Quellungstrübung dar. Es fanden sich auch an ihrem Gewebe keine sonstigen Veränderungen, welche die Ursache einer Trübung abgeben konnten, insbesondere fehlte Infiltration mit Leukocyten fast vollständig. Dass die Quellung durch Aufnahme von Kammerwasser entstanden sein konnte, wurde durch den Nachweis eines ausgedehnten Endotheldefectes sichergestellt.

Das Verhalten des Endothels wurde sowohl an der frischen unversehrten Hornhaut von der inneren Fläche her, als auch, nach 8tägiger Behandlung mit Müller'scher Flüssigkeit, an der isolirten Descemet'schen Membran untersucht. Es gelang, beim Ablösen des Ciliarkörpers von der Sclera fast die ganze Descemet'sche Membran im Zusammenhang von der Hornhaut abzuziehen und isolirt zur Untersuchung zu bringen, was ein besonders klares Bild lieferte.

Nach Haematoxylinfärbung sah man entsprechend der Stelle, wo das Arsenikstückchen gesessen hatte, einen grossen rundlichen Endotheldefect, der von einem schmalen, dunkel gefärbten Ring gewucherten Endothels umgeben war, auf welchen dann bis zum Hornhautrande normal gebliebenes Endothel folgte. Der Ring bestand aus unregelmässig neben und über einander gelagerten Endothelzellen mit Kernen von verschiedener Form und Grösse. Nach einwärts gegen die Endothellücke folgte auf den Proliferationsring noch eine schmale Zone einschichtigen Endothels mit grösseren Zellen; stellenweise hatten diese gar nicht die gewöhnliche Endothelform, sondern stellten stark verlängerte platte Faserzellen dar. Der innere Rand dieser offenbar neugebildeten Zone war mit zackigen Vorsprüngen versehen, die von Protoplasmafortsätzen der innersten Zellenreihe gebildet wurden.

Kerntheilungsfiguren habe ich nirgends gefunden, obwohl die Kerne nach Haematoxylinfärbung überall sehr klar hervortraten, so dass erstere nicht hätten entgehen können. Doch kann ich daraus nicht schliessen, dass die Zellenvermehrung ohne Karyokinese verlief, weil der Vorgang während des Lebens vielleicht schon zu Ende gekommen war oder möglicher Weise auch noch postmortal in der zum Eindringen der Müller'schen Flüssigkeit nöthigen Zeit ablief, zumal bekanntlich diese Flüssigkeit für die Conservirung der Theilungsfiguren nicht geeignet ist.

Die an Flächenschnitten untersuchte Hornhaut zeigt an der geschädigten Stelle einen Bezirk, wo die Hornhautkörperchen nekrotisch verändert sind, ihre Fortsätze verloren und Kugelform angenommen haben, auch schwächere Kernfärbung darbieten. In einer diesen Bezirk umgebenden Zone treten spindel- und spiessförmige Gebilde auf, die für Proliferationsformen der fixen Hornhautzellen zu halten sind, aber ebenfalls ohne karyokinetische Figuren. Lymphkörperchen finden sich in der Hornhaut nur ganz vereinzelt und in sehr geringer Menge.

In einem Versuche wurde im Bereich der Pupille ein breiter Streifen von Linsentrübung beobachtet, der sich als Auflagerung amorpher Eiweissmasse auf die Innenfläche der vorderen Kapsel herausstellte. Das Kapselepithel war in der Umgebung normal und liess sich auch eine grosse Strecke weit unterhalb der Auflagerung verfolgen; nur in der Mitte, wo die Auflagerung dicker wurde, entzog es sich der Beobachtung, so dass ich nicht sagen kann, ob es überall intact erhalten war.

In diesen Versuchen traten also wesentlich nur nekrotische und Regenerationsvorgänge in weiter Ausdehnung um den kleinen toxischen Fremdkörper auf. Ob Leukocytenauswanderung völlig ausblieb, muss ich dahingestellt sein lassen. Die spärlichen Leukocyten in der Hornhaut waren kaum so zahlreich, als man es bei Quellungstrübung in Folge von traumatischem Endothelverlust der Hornhaut beobachtet. Doch fehlt die mikroskopische Untersuchung des Kammerwassers und der die vordere Kammer umgebenden Theile, wo besonders in grösserem Abstand von dem Fremdkörper vielleicht eine geringe Emigration stattfand. Jedenfalls war dieselbe aber sehr gering und führte nicht zu einer für das blosse Auge wahrnehmbaren Ansammlung oder Gewebsinfiltration.

Anders gestaltet sich die Sache, wenn das Arsenikstückchen nur wenig grösser ist, so dass seine Wirkung länger vorhält, wie aus folgendem Versuche zu ersehen ist.

(1890 Versuch X.) Ein $^3/_4$ mm starkes Arsenikkörnchen wird auf den lateralen Theil der Iris eines Kaninchens gebracht. Es bleibt daselbst liegen, ohne zunächst auch nur die geringste Exsudation in seiner Umgebung zu erzeugen. Selbst die Trübung des entsprechenden Theils der Hornhaut ist Anfangs gering, nimmt aber allmälig zu und es kommt dann wie gewöhnlich zu ausgedehntem Epitheldefect und stärkerer Conjunctivalinjection. Das am Tage nach der Operation in der Pupille vorhandene zarte Fibrinhäutchen ist am dritten Tage schon grossentheils von den Rändern der Pupille zurückgezogen und in der Auflösung begriffen. An diesem Tage tritt zuerst, ganz entfernt von dem Arsenikkorn, auf dem gegenüberliegenden medialen unteren Sector der Iris, neben dem Ciliarrande, ein kleines Exsudatflöckchen auf. Dasselbe wächst nun von Tag zu Tag und dehnt sich dem medialen unteren Hornhautrande entlang zu einem breiten sichelförmigen Streifen aus.

Derselbe liegt jetzt mehr der Hinterfläche der Hornhaut als der Iris auf, nur der angrenzende Hornhautrand ist in der Breite von 1 mm eitrig infiltrirt, aber ohne Substanzverlust. Erst nach 5 Tagen tritt auch in der Pupille, medialwärts von dem Arsenikkörnchen, und oberhalb desselben auf der Iris, eitrig-fibrinöses Exsudat auf, welches im Lauf der nächsten Tage allmälig bis dicht an den Fremdkörper heranreicht, während auch das unten befindliche Exsudat demselben näher rückt. Die eitrige Infiltration am Hornhautrande hat sich jetzt als schmaler Saum auch auf die laterale Seite ausgedehnt.

Nach 8 Tagen wird das Auge secirt und etwas von dem der vorderen Kammer entnommenen Exsudat zum Culturversuch auf Agar gebracht. Die Cultur bleibt negativ.

Das Exsudat stellt eine zusammenhängende, theils weiche, theils derbere Masse dar, die in einem Fibrinnetz dicht gedrängte typische Eiterzellen enthält, dazwischen einzelne grössere, mit Fetttröpfchen erfüllte Zellen. Der Hinterfläche der Hornhaut sind zahlreiche Eiterkörperchen aufgelagert. Das Endothel fehlt überall mit Ausnahme der Randzone, wo die Zellen unregelmässig gestaltet und in Wucherung begriffen sind. Der Hornhautrand zeigt eine dichte Infiltration mit Eiterkörperchen, die nur an derjenigen Stelle fehlt, welcher das Arsenikkörnchen zunächst liegt und welche auf der gegenüberliegenden, am weitesten entfernten Stelle am breitesten ist, nämlich 4—5 mm.

Es findet sich hier auch schon ein Beginn von Randvascularisation; das vordere Epithel zeigt einen grossen Defect, wie schon im Leben bemerkt war und ist nur in dem von dem Arsenikstückchen entferntesten Theil erhalten. In diesem Bezirk finden sich

zwischen den Epithelzellen braun pigmentirte Zellen zerstreut, die ein eigenthümliches Verhalten zeigen. Nahe der Epithellücke sind sie vereinzelt, von rundlich eckiger Gestalt; nach dem Hornhautrande hin nehmen sie an Menge stetig zu, werden spindelförmig oder mehrstrahlig und sind mit sehr langen, hin und her gebogenen, etwas varikösen, gleichfalls pigmentirten Fortsätzen versehen.[1]) Am Hornhautrande selbst rücken sie zu einem lockeren Saum von Pigmentzellen zusammen, der offenbar aus einer Verbreiterung und Lockerung des normalen Pigmentringes an dieser Stelle hervorgegangen ist.

An der Hinterfläche der Iris findet sich peripher von dem Sitz des Arsenikkorns ein bogiger Streifen von eitrigem Exsudat, der sich bis nach dem unteren Rande hin fortsetzt. An Glaskörper und Linse makroskopisch nichts Abnormes.

Das 5 Tage lang bei 30° C. gehaltene Exsudat war steril geblieben und zeigt sich jetzt erweicht und schmierig. Die Kerne der Eiterzellen färben sich nur noch schwach mit Haematoxylin, das Fibrin ist kaum mehr zu erkennen. Tinctionen zur Prüfung auf Kokkengehalt mit verschiedenen Methoden bleiben völlig negativ.

Der Versuch beweist, dass die arsenige Säure bei anhaltenderer Einwirkung in der That eitrig-fibrinöse Exsudation hervorzurufen vermag, die sich aber nur sehr spät einstellt, Anfangs in beträchtlichem Abstande von dem Ort des Entzündungsreizes auftritt und erst allmälig den letzteren erreicht, und deren Menge auch nicht bedeutend ist. Es lässt sich dies durch die Annahme erklären, dass die arsenige Säure schon in sehr schwacher Concentration nekrotisirend auf die Leukocyten wirkt, so dass diese schon in bedeutendem Abstand von ihr zurückgehalten werden und sich ansammeln.

Abgesehen von der eigenthümlichen Art des Auftretens der eitrigen Exsudation und Infiltration in der vorderen Kammer und Hornhaut ist in dieser Beziehung besonders noch auf die circumscripte Exsudation an der Hinterfläche der Iris hinzuweisen.

In einem anderen Falle, der sich Anfangs genau ebenso verhielt und wo der Verlauf bis zum Ende abgewartet wurde, kam es nach längerer Zeit durch die Wirkung des Arseniks zu eitriger Hornhautperforation und darauf zu rascher Heilung.

Das Arsenikstückchen blieb hier (1879 Vers. XXXVIIIa) eine volle Woche frei auf der Iris liegen, ohne dass in seiner Umgebung die mindeste Exsudation zu bemerken war; seine Anwesenheit verhinderte auch nicht die Resorption der Anfangs vorhandenen zarten Fibringerinnung in der Pupille. Auch hier traten bald diffuse Trübung und Epithelverlust der Hornhaut in einem grossen, den Fremdkörper umgebenden Bezirke auf. Nach drei Tagen entstand in der Hornhaut gegenüber dem Arsenikkörnchen eine eitrige Infiltration in Gestalt eines nach der Mitte offenen Halbrings, der nach einer Woche in einen geschlossenen Ring überging. Erst jetzt trat auch auf der Iris neben dem Arsenikstückchen Exsudat auf, welches einen engeren Ring in dessen Umgebung bildete. Inzwischen hatte sich vom Hornhautrande aus eine dichte Vascularisation entwickelt, welche den Trübungsring erreichte und zuerst von den Seiten und dann vollkommen umschloss und zu überwachsen begann. Nach 14 Tagen war

1) Einen ähnlichen Befund von einem anderen Versuche stellt die Fig. 53 auf Taf. VII dar.

der Exsudatring auf der Iris so dicht an das Arsenikstückchen herangerückt, dass dieses kaum mehr als solches zu unterscheiden war. An der Hornhaut entstand jetzt ein flaches, von einem Saum dichter Vascularisation rings umgebenes Geschwür, durch dessen wenig getrübten Grund das Exsudat auf der Iris durchschimmerte, die übrige Hornhaut hatte sich aufgehellt. Vier Wochen nach Beginn des Versuches perforirte das Geschwür, wobei ein kleiner Irisvorfall entstand; von da an ging der Process rasch zurück und einige Wochen später war vollständige Heilung mit Hinterlassung einer ziemlich kleinen, der Iris adhärenten Narbe erfolgt. Vermuthlich war bei der Perforation der letzte Rest des Arseniks ausgestossen worden, da von nun an die Entzündung sich zur Rückbildung begab. Die Untersuchung auf Mikroorganismen konnte natürlich in diesem Stadium kein zuverlässiges Resultat mehr geben und musste unterbleiben.

Das ganze Auftreten der Veränderungen, ihr durchaus localer Character trotz tiefgehender Gewebszerstörung und der eigenthümliche Verlauf lassen mich gleichwohl annehmen, dass auch hier das Arsenik die wesentliche und wahrscheinlich die alleinige Ursache sämmtlicher Veränderungen gewesen ist. Eine nachträgliche Ansiedelung von Mikrobien auf dem Geschwürsgrunde lässt sich natürlich nicht ausschliessen. Ich halte sie aber zum Mindesten für unerheblich, weil in anderen Fällen, wo sie nachweislich vorhanden war, weit stärkere entzündliche Erscheinungen und besonders reichlichere Absonderung der Bindehaut auftraten. Da durch den vorhergehenden Versuch die Entstehung eitriger Infiltration der Cornea durch die alleinige Wirkung des Arseniks erwiesen ist, könnte höchstens bezweifelt werden, dass auch die eitrige Erweichung und Geschwürsbildung dem Arsenik allein als Ursache zuzuschreiben sei. Hierfür liegt aber kein genügender Grund vor, da bei andern, ähnlich wirkenden Entzündungerregern sicher erwiesen ist, dass ihre alleinige Wirkung auch diese Vorgänge nach sich zieht.

Im Anschluss an die vorhergehenden Versuche theile ich noch einige Beobachtungen mit, aus denen sich ergiebt, wie rasch und leicht es bei Einführung von Arsenik in die Gewebe des Auges zu secundärer Entwickelung von Mikroorganismen kommen kann.

Nach Einführung eines feinsten Körnchens von arseniger Säure in einen Stichcanal der Hornhaut (1879 Versuch XXXVIII b) trat ziemlich starke Entzündung mit eitriger Infiltration des Stichcanales und Bildung eines kleinen Ringes von Randeinwanderung in dessen Umgebung auf. Die Innenfläche des oberen Lides war an der Stelle, wo sie dem in der Hornhaut sitzenden Fremdkörper auflag, deutlich angeätzt. Nach drei Tagen hatte sich die vordere Wand des Stichcanales sammt dem Arsenikstückchen abgestossen. Die sofort vorgenommene mikroskopische Untersuchung der Hornhaut ergab, dass sich bereits Kokkencolonien in der Umgebung des Stichcanals entwickelt hatten.

Bemerkenswerth ist auch ein Versuch (1886 Vers. 52), bei dem ich ein Arsenikkörnchen in einem kleinen, sonst mit destillirtem Wasser gefüllten Röhrchen in die vordere Kammer eines Kaninchens gebracht hatte. Das Körnchen war im Grunde des ca. 6 mm langen und ca. $^1/_2$ mm weiten Röhrchens eine Reihe von Tagen hindurch deutlich zu sehen; es verkleinerte sich dabei ganz merklich, war aber nach vier Tagen noch nicht ganz gelöst. Später war bei zunehmender Hornhauttrübung sein Vorhandensein nicht mehr festzustellen. Es trat sehr rasch ausgedehnte Nekrose, nicht nur der Hornhaut, sondern auch der Bindehaut auf. Selbst die Innenfläche der Lider war da, wo sie mit dem Auge in Berührung gestanden hatte, weithin eitrig infiltrirt und ulcerirt. Ein Culturversuch mit dem Bindehautsecret lieferte reichliche Colonien von gelbem Staphylococcus. Nach 6 Tagen wurde das Thier getödtet,

das Auge herausgenommen, die Cornea mit aseptischen Instrumenten ringsum eingeschnitten, zurückgeklappt und das Röhrchen zum Culturversuch auf Gelatine gebracht und durch leichtes Erwärmen und Wiedererstarrenlassen in die Masse eingebettet. Die Cultur ergab schon nach einem Tage Colonien von Staphylococcus. In dem Röhrchen war von dem Arsenik Nichts mehr zu sehen, auch durch chemische Untersuchung nicht mehr nachzuweisen; der letzte Rest musste also während der zwei vorhergehenden Tage verschwunden sein. Der Culturversuch wurde nur einen Tag lang fortgesetzt und das Röhrchen dann mikroskopisch untersucht. Merkwürdiger Weise fanden sich jetzt auch in dem Lumen des Röhrchens selbst zweifellose Kokkencolonien, in ein zartes Fibrinnetz eingeschlossen, aber keine Eiterkörperchen. Auf der vorderen und hinteren Fläche der Iris war eitrig-fibrinöses Exsudat aufgelagert und im vorderen Theil des Glaskörpers eitrige Flocken enthalten. Die Hornhaut war durchweg nekrotisch, ihr Epithel abgestossen und ihr Randbezirk eitrig infiltrirt. Eine Stelle des Randes, wo die eitrige Infiltration fehlte, enthielt eine Anzahl von Kokkencolonien. Die in grosser Ausdehnung ulcerirte Bindehaut des Auges und der Lider war bis tief in das subconjunctivale Gewebe hinein eitrig infiltrirt; an der Oberfläche fanden sich massenhafte Kokken. Ob auch die Kokkencolonien in dem Röhrchen schon während des Lebens entstanden waren, oder erst bei dem Culturversuch, ist schwer zu entscheiden. Ich war Anfangs geneigt, das Erstere anzunehmen, da das Röhrchen mit der grössten Vorsicht herausgenommen worden war; doch ist zu bedenken, dass ein Theil des Hornhautrandes Kokkencolonien enthielt und dass durch diese, trotz aller Vorsicht, das Röhrchen bei dem Aufschneiden der Hornhaut verunreinigt sein konnte, weshalb ich die letztere Möglichkeit nicht ganz von der Hand weisen kann. Der Versuch bestätigt und ergänzt übrigens auch die oben mitgetheilten Beobachtungen über die Localisation der eitrigen Exsudation, indem hier während 6 Tagen in der Nähe des Arseniks in dem Röhrchen keine Spur von Eiter auftrat, obwohl es am Ende dieser Zeit schon zum Verschwinden des letzten Restes von Arsenik gekommen war.

XXII. ABSCHNITT.

Wirkung organischer Substanzen. Versuche mit Gummi Guttae.

1. Allgemeine Bemerkungen über die entzündungerregende Wirkung organischer Substanzen.

Unter den entzündungerregenden Stoffen pflanzlicher Herkunft zeichnen sich bekanntlich die sog. Acria dadurch aus, dass die von ihnen hervorgerufene Entzündung in der Regel nicht zur Bildung von Eiter führt, sondern, bei mässiger Intensität der Wirkung, mit acuter Exsudation seröser, wenig Leukocyten enthaltender Flüssigkeit, bei stärkerer und anhaltenderer Wirkung, mit vorzugsweise fibrinöser Exsudation und mit Gewebsnekrose einhergeht. Es liegt auf der Hand, dass die stark nekrotisirende Wirkung dieser Substanzen bei Einführung von aussen her dem Eindringen und der Entwickelung von Mikrobien die Wege bahnt, so dass die durch sie angeregten entzündlichen Processe durch die Mitwirkung von Mikrobien gesteigert und modificirt werden können. Da es schwer ist, die Mikrobien bei solchen Versuchen sicher auszuschliessen, sind die genannten Stoffe zur Entscheidung der principiellen Frage, ob eitrige Entzündung durch alleinige Wirkung chemischer Substanzen entstehen kann, nicht sehr geeignet, und sind ihnen solche vorzuziehen, welche bei geringerer nekrotisirender Wirkung eine reichliche Auswanderung von Leukocyten anregen, wie dies insbesondere für das Quecksilber und Kupfer durch die vorhergehenden Versuche erwiesen wurde. Doch kommen, wie ich gefunden habe, auch unter den pflanzlichen Acria Stoffe vor, wie das Gummi Guttae, deren Wirkung der der genannten Metalle ähnlich ist. Andere, wie das Terpentinöl nehmen eine mittlere Stellung ein, indem sie unter gewissen Umständen, insbesondere auch im Inneren des Auges, wenn auch weniger reichliche Eiterbildung erzeugen können.

Die intensiv nekrotisirenden Substanzen regen übrigens bei gewissen schwächeren Concentrationen ebenfalls Emigration von Leukocyten an, so dass in dieser Hinsicht kein fundamentaler, sondern nur ein gradueller Unterschied stattfindet.

Nachdem die principielle Frage in positivem Sinne entschieden ist, bleibt noch die Aufgabe übrig, die Wirkungen möglichst zahlreicher hierher gehöriger Substanzen näher zu verfolgen, und zu untersuchen, auf welchen Umständen deren Verschiedenheiten beruhen. Als Beitrag zur Lösung dieser Aufgabe theile ich die folgenden Beobachtungen mit, die in mehrfacher Hinsicht der Ergänzung bedürfen.

2. Versuche mit Injection von Gummi Guttae in die vordere Augenkammer und in die Hornhaut.

Injection einer concentrirten gelben Emulsion des genannten Gummiharzes, die zuvor filtrirt und durch Kochen sterilisirt war, in die vordere Kammer (1886 Vers. 91) rief starke Entzündung und schon nach einem Tag beginnende eitrige Exsudation auf dem unteren Theil der Iris bei diffuser Hornhauttrübung hervor. Nach zwei Tagen war schon fast die ganze untere Hälfte der Iris und die Pupille von eitriger Masse bedeckt.

Das dem frischen Auge entnommene Exsudat erwies sich bei Agarculturen als steril; desgleichen eine Probe der Injectionsflüssigkeit, die aus der zur Injection benutzten Spritze unmittelbar nachher auf Agar gebracht worden war.

Das Exsudat war von zäher Beschaffenheit, zum Theil mehr fibrinös, zum Theil von dicht gedrängten Eiterkörperchen durchsetzt. Eitriges Exsudat lag auch zwischen Ciliarfortsätzen und Linsenrand; auch der Glaskörper war von Streifen eitriger Infiltration durchzogen. Die Retina erweicht und, wie es schien, ebenfalls theilweise von Eiterzellen durchsetzt.

Noch stärker und mehr rein eitrig war die Exsudation nach Einführung kleiner Stückchen der festen Substanz.

Ich benutzte dazu Partikelchen, welche ich aus der Mitte eines grösseren Stückes mit sterilen Instrumenten entnahm und durch Cultur auf Gelatine auf ihre Sterilität prüfte. Die eitrige Exsudation, welche durch ein ca. 1 mm grosses Stückchen erzeugt wurde (1886 Versuch 99 und 100), nahm nach zwei Tagen schon die Hälfte, nach drei Tagen $^2/_3$ der vorderen Kammer ein. Der Eiter war in diesem Falle weich, flockig, wurde bei mikroskopischer Untersuchung frei von Mikroorganismen gefunden und blieb beim Culturversuch auf Agar steril. Auch hier war wieder starke Entzündung und diffuse Hornhauttrübung aufgetreten; ausser an der Vorderfläche der Iris fand sich bei der Section auch auf deren Hinterfläche eitriges Exsudat und geringere zellige Infiltration im vorderen Theil des Glaskörpers.

In einem anderen Versuch mit einem 2 mm grossen Stückchen war die Entzündung noch heftiger und die Hornhauttrübung so stark, dass sie den die ganze vordere Kammer ausfüllenden Eiter eine Zeit lang völlig verdeckte. Später hellte sich die Hornhaut theilweise auf, es kam zu Vascularisation am Rande, das Exsudat verminderte sich und lag der hinteren Fläche der Hornhaut als eine grosse, scharf begrenzte Scheibe auf, die sich mit der Zeit bis auf ein kleines gelbes Knötchen resorbirte. Nach über 4 Monaten wurde das Auge secirt. Die Hornhaut war noch immer stark getrübt, verdünnt und etwas vergrössert; die Pupille grossentheils

wieder frei geworden. In dem Knötchen von eingedicktem Exsudat schien noch ein Rest des Gummi Guttae eingeschlossen zu sein.

Im Vergleich mit der Wirkung der eitererzeugenden Metalle traten hier weit intensivere Hyperämie, Schwellung und Absonderung der Bindehaut auf, und die Entzündung blieb auch nicht auf den vorderen Theil des Auges beschränkt, sondern griff auf das Bereich des Glaskörpers über. Letzterer Umstand muss wohl auf eine grössere Verbreitung der schädlichen Substanz im Auge bezogen werden, deren Nachweis aber kaum zu liefern sein dürfte.

An der Hornhaut habe ich keine Versuche angestellt, kann aber anführen, dass Brittin Archer[1]) bei Versuchen zum Zweck der Tätowirung der Hornhaut mit Gummi Guttae eitrige Keratitis erhielt, die zur Abstossung des tätowirten Bezirkes führte, während andere Farbstoffe sich bei dem gleichen Verfahren als indifferent erwiesen; doch wird nicht angegeben, ob die Lösungen vor der Injection gekocht worden waren.

1) v. Graefe's Archiv XX. 1. (1874).

XXIII. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung von Crotonöl.

1. Vorbemerkungen und frühere Versuche.

Das Crotonöl enthält bekanntlich neben einer überwiegenden Menge indifferenter Fette als wirksamen Bestandtheil die Crotonolsäure, welche theils frei, theils als Glycerid darin auftritt und bekanntlich schon auf der unverletzten Epidermis reizend und entzündungerregend wirkt. Nach Cohnheim[1]) erzeugt Aufstreichen von Crotonöl auf die Haut des Kaninchenohrs zunächst eine, vorzugsweise auf Transsudation eiweisshaltiger Flüssigkeit beruhende Schwellung, welcher eine an Menge allmälig zunehmende Auswanderung von Leukocyten folgt; ferner capillare Extravasate, blasige Abhebungen der Epidermis, zuweilen partielle Nekrose oder auch kleine Abscesse. Wie weit letztere auf Hinzutritt von Mikrobien beruhten, entzieht sich der Beurtheilung. Auch bei Versuchen mit stark verdünntem Crotonöl an der Froschzunge trat nach anfänglicher Leukocytenauswanderung bald ausgebreitete Stase mit kleinen Hämorrhagien auf.

Die von verschiedenen Forschern zur Entscheidung der Frage, ob Crotonöl eitrige Entzündung erregen könne, unternommenen Versuche haben bekanntlich zu widersprechenden Resultaten geführt, indem nach Einführung desselben in das subcutane Gewebe die Mehrzahl der Beobachter Eiterung vermisste, während andere danach Eiterung auftreten sahen.

Von Versuchen mit positivem Resultat sind, abgesehen von kurzen Angaben von Gussenbauer[2]) und Ogston[3]), hier zuerst zu erwähnen die nach der von Cohnheim angegebenen Methode (s. Abschnitt XIV) bei Kaninchen angestellten Versuche Councilman's[4]) mit einer Mischung von Crotonöl mit Olivenöl im Verhältniss von 1 : 5.

Nach Zerbrechen der Röhrchen entstand innerhalb einiger Tage unter der Haut eine Beule, die mit dickem Eiter erfüllt war, in welchem, wie auch im umgebenden Gewebe, bei mikroskopischer Untersuchung Mikrobien vermisst wurden; doch war die Untersuchung wegen

1) Cohnheim. Neue Untersuchungen über die Entzündung. Berlin 1873. S. 37—45.
2) Gussenbauer. Sephthämie, Pyohämie und Pyosephthämie. Deutsche Chir. 4. Lief. 1882.
3) Ogston. Micrococcus poisoning. Journ. of Anat. and Phys. Vol. 16 u. 17. 1882—83.
4) Councilman. Zur Aetiologie der Eiterung. Virch. Arch. XCII. (1883.)

des Fettgehaltes des Eiters schwierig, und die Beweiskraft der Versuche ist daher später bezweifelt worden. Controlversuche mit indifferenter Flüssigkeit fielen negativ aus.

Die Resultate dieser Versuche konnten von der Mehrzahl der späteren Beobachter nicht bestätigt werden; Straus[1]), Klemperer[2]), Scheuerlen[3]), Brewing[4]), Kranzfeld[5]), Biondi[6]), Grawitz und de Bary[7]) und Steinhaus[8]) erhielten bei Anwendung derselben oder anderer Methoden bei subcutaner Application von Crotonöl, rein oder in Verdünnungen von 1 : 4 bis 1 : 20, nur seröse oder fibrinöse Entzündung, bei stärkerer Dosis Hautnekrose, aber keinen Eiter; wo Eiter ausnahmsweise auftrat, wurden Mikroorganismen durch Culturen oder durch mikroskopische Untersuchung nachgewiesen. Es lässt sich auch nicht in Abrede stellen, dass die Councilman'schen Versuche keine absolut sicheren Garantien gegen die Mitwirkung von Mikrobien geliefert haben. Es könnten mit den Glasröhrchen Mikrobienkeime eingeführt worden sein, welche in den gesunden Geweben sich nicht oder nicht in genügender Menge weiter entwickelten, um Entzündung hervorzurufen, die aber in dem durch das Crotonöl geschädigten Gewebe einen günstigeren Entwickelungsboden fanden; oder die Entzündung könnte zu gering gewesen sein, um durch die Haut hindurch erkannt zu werden, während später die durch das Crotonöl bewirkte Nekrotisirung der Gewebe der Entwickelung entzündungerregender Kokken einen neuen Anstoss gab; oder die Entwickelung der Mikrobien war vielleicht sehr verlangsamt, so dass die Entzündung erst später hervortrat. So fand u. A. Klemperer eine 14 Tage lang anscheinend reizlos eingeheilte Glaskapsel 8 Tage später von einem Abscess umgeben, ohne dass die Kapsel zerbrochen worden war. Ein Theil der späteren Versuche wurde mit directer Einführung von Crotonöl unter die Haut, meist in verdünntem Zustande angestellt, sei es mittelst desinficirter Pravaz'scher Spritzen, sei es mittelst besonderer, leicht sterilisirbarer Glascanülen; auch hier waren die Ergebnisse bei Hunden, Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen die gleichen. Nach dem Vorgang von Straus wurde bei directer Injection meistens die Einstichsstelle der Haut ausser Rasiren und Desinfection, unmittelbar vor und nach dem Einstich, mit dem Glühdraht verschorft, ein Verfahren, das aber auch seine misslichen Seiten hat, da man nicht sicher sagen kann, wie weit sich die Wirkung der Hitze auf die Umgebung erstreckt und die zu erwartenden Vorgänge beeinflusst. Doch wurden auch ohne Verschorfung ähnliche negative Resultate erzielt.

So sah u. A. Steinhaus bei subcutaner Injection von Crotonöl (1 : 4) nur Hautnekrose auftreten. Die Einführung unverdünnten Oeles (in nicht geschlossenen Glasröhrchen) führte zu Incapsulirung des Röhrchens ohne Eiterung, bei Kaninchen sowohl als Hunden. Bei mikroskopischer Untersuchung des Röhrcheninhaltes fanden sich neben Oeltropfen Leukocyten in verschiedenen Stadien der Degeneration, es kam aber nicht zur Bildung von Eiterpfröpfen im Röhrchenlumen.

---

1) Straus. Du rôle des microorganismes dans la production de la suppuration. Bull. de la Soc. de Biologie. 1883.

2) Klemperer. Ueber die Beziehung der Mikroorganismen zur Eiterung. Zeitschr. für klin. Med. Bd. X. (1885).

3) Scheuerlen. Die Entstehung und Erzeugung der Eiterung durch chemische Reizmittel. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. XXXII. H. 2. (1885.)

4) Brewing. Experim. Prüfung der Bedeutung chemischer Reizmittel für das Entstehen von Eiterung. Inaug.-Diss. Berlin 1886.

5) Kranzfeld. Zur Frage über die Aetiologie acuter Eiterungen. Russ. Inaug.-Diss. Petersb. 1886.

6) Biondi. Contribuzione all'etiologia della suppurazione. La Riforma med. 1886.

7) Grawitz und de Bary. Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virch. Arch. CVIII. (1887.)

8) Steinhaus. Die Aetiologie der acuten Eiterungen. Leipzig 1889.

Nur Passet[1]) konnte die Angaben Councilman's bei Anwendung von dessen Methode bestätigen. Er erhielt bei Kaninchen, mit Crotonöl 1 : 5, kirsch- bis nussgrosse Abscesse aus rahmigem Eiter, in welchem weder durch Culturversuche, noch durch mikroskopische Untersuchung Mikrobien nachzuweisen waren; auch die Untersuchung der Abscesswand auf Mikroorganismen blieb erfolglos.

v. Hirschheydt[2]) fand, dass vollkommen neutrales Crotonöl (durch wiederholtes Ausziehen des käuflichen Oeles mit absolutem Alkohol zu erhalten) selbst in grossen Dosen subcutan keine Entzündung erregt, während er käufliches oder saures Crotonöl schon in kleinen Mengen local reizend und meist eitererregend fand.

Die Forscher, deren Resultate negativ blieben, sind meistens so weit gegangen, nicht nur dem Crotonöl, sondern den chemischen Reizmitteln überhaupt, die Fähigkeit, eitrige Entzündung zu erregen, rundweg abzusprechen, obwohl ihre Versuche längst nicht umfassend genug waren, um eine solche Verallgemeinerung zu rechtfertigen.

Erst in neuerer Zeit haben besonders Grawitz und Steinhaus, die auch mit anderen Substanzen positive Resultate erzielten, einen unbefangeneren, objectiven Standpunkt vertreten. Nachdem eine so weit gehende Ansicht, besonders durch die Versuche mit Quecksilber, Kupfer, Gummi Guttae und Anderem als widerlegt gelten muss, ist es zwar nicht mehr von principieller Bedeutung, zu erforschen, wie es sich in dieser Beziehung mit dem Crotonöl verhält. Doch bleibt immer noch die Frage von Interesse, ob alle positiven Ergebnisse schlechthin auf Unreinheit der Versuche bezogen werden müssen, oder ob die Wirkung des Crotonöls je nach Umständen verschieden ausfallen kann. Meine Beobachtungen über die Wirkung von Kupferdrähten im Auge haben gezeigt, wie grundverschieden die Wirkung chemischer Substanzen ausfallen kann, je nach dem Orte, auf den sie direct einwirken, und es lässt sich daher sehr wohl denken, dass auch geringere Unterschiede der Versuchsbedingungen von wesentlichem Einfluss auf die Wirkungen sein können, was auch durch Beobachtungen anderer Autoren bestätigt wird. Schon oben wurde darauf hingewiesen, dass nach Grawitz subcutane Injection von Terpentinöl bei Hunden constant Eiterbildung erzeugt, bei Kaninchen dagegen nicht. In Ermangelung eigener Versuche an der Subcutis vermag ich für diese Oertlichkeit die in Rede stehenden Widersprüche nicht direct zu erklären, kann aber am Auge den Nachweis führen, dass auch dem Crotonöl unter gewissen Umständen die Fähigkeit, eitrige Entzündung zu erregen, nicht ganz abgeht. Ich hebe aber dabei ausdrücklich hervor, dass ich auch bei meinen Versuchen die längst bekannten Eigenthümlichkeiten der Wirkung des Crotonöls, starke Irritation der Gefässe und davon abhängige sero-fibrinöse

1) Passet. Untersuchungen über die Aetiologie der eitrigen Phlegmone des Menschen. Berlin 1885.

2) E. v. Hirschheydt. Ueber die Crotonolsäure Buchheims. Arbeiten aus d. pharmak. Inst. zu Dorpat. IV. S. 5—80 (1890).

Exsudation, und Auftreten von Gewebsnekrose, durchaus bestätigt gefunden habe. Es lässt sich gerade am Auge besonders deutlich zeigen, dass die Verschiedenheit der Ansichten weniger von Verschiedenheit der Beobachtungen selbst, als vielmehr ihrer Deutung abhängt und die Möglichkeit, die Vorgänge während des Lebens Schritt für Schritt zu verfolgen, giebt hier einen sehr wesentlichen Vorzug ab.

Der letzt erwähnte Umstand hat schon 1885 Ruijs[1]) veranlasst, Versuche an der vorderen Augenkammer anzustellen. Er war auch durch die negativen Resultate der Passet'schen Culturversuche nicht befriedigt, da seiner Meinung nach die Mikrobien zur Zeit der Untersuchung schon in dem Eiter zu Grunde gegangen sein konnten, eine Ansicht, die bei der kurzen Dauer der Versuche nach sonstigen Erfahrungen doch nur eine geringe Wahrscheinlichkeit haben dürfte. Nach aseptischer Injection eines Tropfens einer Mischung von Ol. crot. mit Ol. oliv. ana trat nach 24 Stunden starke Irishyperämie und umschriebene Exsudation in der Umgebung des Oeltropfens auf, welche von Tag zu Tag zunahm und das Oel bald ganz verhüllte. In der zweiten Woche nahm das Exsudat allmälig eine gelbe Farbe an und die darüberliegende Cornea begann sich zu trüben und hervorzuwölben; auch kam es zur Gefässentwickelung nach der vorgewölbten Stelle hin. Von da an erfolgte die Rückbildung, die nach einem bis mehreren Monaten beendet war und mehr oder minder starke Hornhauttrübung, mitunter auch vordere Synechien, Unregelmässigkeit der Pupille, seltener Linsentrübung hinterliess.

Das Exsudat liess sich als zähe, zusammenhängende Masse von der Iris entfernen, blieb bei Culturen steril und erwies sich bei mikroskopischer Untersuchung frei von Mikrobien. Es bestand aus Fibrin mit mehr oder minder veränderten, zum Theil deutlich nekrotischen Leukocyten, Iris und Cornea mit kleinen Zellen infiltrirt; das Endothel der Hornhaut fehlte an der Stelle der Auflagerung; sonst war keine Gewebsdestruction zu finden.

Auf Grund dieser Versuche, die mit übereinstimmendem Resultat auch mit Terpentinöl und Petroleum angestellt wurden, hält auch Ruijs die Mitwirkung von Mikrobien bei der Eiterbildung für unerlässlich, obwohl es ihm Schwierigkeiten macht, die positiven Ergebnisse von Councilman befriedigend zu erklären.

Knapp[2]) wiederholte diese Versuche mit wesentlich gleichem Ergebniss, was ihn zu derselben fehlerhaften Verallgemeinerung veranlasste, wie die Mehrzahl seiner Vorgänger. Da es ihm nicht gelang, bei directer Injection in die Hornhaut die Einstichsstelle und die Bindehaut vor ausfliessendem Crotonöl zu schützen, so dass diese Theile stark gereizt wurden, und gewöhnlich bald Hornhautgeschwüre entstanden, führte er die Stichcanüle durch die Sclera, den Linsenrand und die Pupille in die vordere Kammer und injicirte einen oder einige Tropfen einer Mischung von Ol. crotonis : 2 Ol. olivarum. Es entstanden Streifen „fibrinös-leukocytischer" Exsudation in der vorderen Kammer und an der Hinterfläche der Cornea, aber kein Eiter, während starke eitrige Exsudation auftrat, wenn dem Crotonöl eine geringe Menge einer Reincultur von Staphylococcus aur. zugesetzt wurde. Da die Exsudate auch von den mit reinem Crotonöl behandelten Augen noch einige wenige Kokkencolonien entstehen liessen, wurde noch eine weitere Versuchsreihe angestellt, die (nach einem Tag) sterile Culturen lieferte. Die Exsudate bestanden hier aus einem Netzwerk von geronnenem Fibrin und aus

1) Ruijs. Ueber die Ursachen der Eiterung. Deutsche med. Wochenschr. 26. Nov. 1885. Nr. 48.

2) Knapp. Fermentation, putrefaction and suppuration with demonstrations and experiments. New-York med. Record. Dec. 25. 1886.

Endothelzellen der Descemet'schen Membran. Wie es mit dem Leukocytengehalt dieser Exsudate stand, wird nicht direct angegeben; in den nicht völlig reinen Versuchen wird die Exsudation als fibrinös-leukocytisch bezeichnet.

Ich kann die hier mitgetheilten Resultate, sowohl nach alten, schon im Jahre 1879 angestellten, als auch aus jüngster Zeit stammenden Versuchen, durchaus bestätigen, ohne aber mit der ihnen gegebenen Deutung ganz übereinzustimmen, und kann noch einige Beobachtungen hinzufügen, welche die bisher erwähnten ergänzen und erweitern.

Ehe ich zur Mittheilung meiner Versuche übergehe, möchte ich indessen noch kurz der aus früherer Zeit stammenden Beobachtungen von H. Pagenstecher [1]) gedenken, welcher bei Versuchen über die Wirkung verschiedener Reizmittel auf den Glaskörper auch Crotonöl, in Capillarröhrchen gefüllt, mit Hilfe einer Stichcanüle in den Glaskörper einführte. Die Versuche sind zwar, dem damaligen Standpunkt entsprechend, nicht mit antiseptischen Cautelen angestellt, sind aber doch für die uns hier beschäftigenden Fragen nicht ohne Interesse. Sie sollten darüber Entscheidung bringen, ob der Glaskörper im Stande sei, Eiter zu erzeugen, oder ob die darin auftretenden Eiterzellen lediglich von aussen her eingewandert seien. Das Crotonöl füllte meistens das Röhrchen nur theilweise aus; die darin enthaltene Luft wurde aber im Auge nach kurzer Zeit resorbirt, so dass die Glaskörperflüssigkeit mit dem Crotonöl in Berührung kam. Die Wirkung bestand in der Regel in einer von der Einstichsstelle ausgehenden und nach dem frei im Glaskörper schwebenden Röhrchen hin fortschreitenden umschriebenen Trübung des Glaskörpers durch eitrige Infiltration. Einmal blieb aber diese Trübung drei Tage lang völlig aus, und der Glaskörper zeigte nur bei mikroskopischer Untersuchung eine geringfügige Einlagerung von Leukocyten in den Stichcanal, wie sie auch bei einfacher Stichverletzung beobachtet wurde. Im Inneren des Röhrchens trat keine Leukocyteneinwanderung auf; an der Berührungsstelle des Crotonöls mit der Glaskörperflüssigkeit entstand eine Trübung, die aber nur durch Emulsionirung des Oels verursacht war.

Wenn Pagenstecher sich vorzugsweise auf diese Crotonversuche stützte, um zu beweisen, dass das Glaskörpergewebe unfähig sei, von sich aus Eiter zu produciren, so wird man diese Beweisführung nicht mehr für ganz zutreffend halten, da sie voraussetzt, dass das Crotonöl in entzündungsfähigen Geweben unter allen Umständen Eiterbildung bewirke, was nach unseren heutigen Kenntnissen nicht der Fall ist. Wie die bei diesen Versuchen meistens aufgetretene eitrige Infiltration des Glaskörpers zu erklären ist, lässt sich, da keine antiseptischen Cautelen beobachtet wurden, nachträglich nicht mehr entscheiden. Bemerkenswerth ist aber, dass das Crotonöl in dem einen Versuche zwei volle Tage hindurch mit der Glaskörperflüssigkeit in Berührung stand (da ein Tag für die Resorption der Luft abgeht), ohne irgend welche schädliche Folgen für das Auge hervorzurufen. Es ist dies gewiss so zu erklären, dass in dieser Zeit Nichts von der wirksamen Substanz sich bis zu den Augenhäuten verbreitete, so dass die von der Einwirkung auf die Gefässe abhängigen Entzündungserscheinungen ausblieben.

2. Versuche über die Wirkung von Crotonöl in der vorderen Augenkammer.

Ueber die Wirkung einer sehr geringen Menge reinen Crotonöls auf das Innere des Auges giebt der folgende Versuch Aufschluss, den ich eingehend mittheile.

1) H. Pagenstecher. Zur Pathologie des Glaskörpers. Arch. f. Augen- u. Ohrenheilk. I. 2. (1870).

1890 Versuch VII. Einem Kaninchen wurde ein feinstes Tröpfchen durch Erhitzen im Dampftopf sterilisirten Crotonöls durch eine sterilisirte Spritze mit feinster Stichcanüle in die vordere Augenkammer injicirt, ohne das Kammerwasser vorher abfliessen zu lassen. Das nur ca. 1 mm grosse Tröpfchen stieg langsam nach oben; beim Ausziehen der schräg durch die Hornhaut geführten Canüle floss das Kammerwasser ab, der Oeltropfen blieb aber auf dem oberen Theil der Iris liegen. Die Canüle war vor dem Einstich mit sterilisirter Verbandwatte sorgfältig abgewischt worden, um etwa daran hängendes Crotonöl zu entfernen, auch wurde nur ein leichter Druck auf den Spritzenstempel ausgeübt und nachdem der Tropfen ausgetreten war, kurze Zeit gewartet, damit die Stichwunde beim Ein- und Ausstich nicht mit Crotonöl verunreinigt würde. Das ausfliessende Kammerwasser musste noch etwa haften gebliebene Spuren von Oel abspülen, zu deren Entfernung aus dem Bindehautsack dieser mit Sublimatlösung 1 : 5000 gereinigt wurde.

Trotz der minimalen Menge des Crotonöls entstand bis zum nächsten Tag sehr starke Injection und Schwellung der Bindehaut; die Lider waren leicht verklebt, und im Conjunctivalsack lag eine grosse schleimig-eitrige Flocke; die Hornhaut erschien leicht diffus getrübt. Das Crotonöltröpfchen lag frei auf der Iris, durch eine dünne Schicht von Emulsion etwas verhüllt, aber ohne Exsudatsaum, die Pupille rund und frei von Exsudat; keine Spur von Hypopyon. Die Bindehaut des oberen Lides zeigte da, wo sie oberhalb des Crotonöltröpfchens gelegen hatte, eine kleine weissliche, wie geätzt aussehende Stelle.

Im Verlauf der nächsten Tage ging die ödematöse Bindehautschwellung etwas zurück, während die diffuse Hornhauttrübung noch zunahm. Das Crotonöl blieb nackt am oberen Pupillarrand liegen, während zwischen ihm und dem Hornhautrand ein schmaler, bogiger Streifen eitriger Infiltration der Hornhaut auftrat. An der hinteren Fläche der letzteren entstand eine zarte Exsudatauflagerung, die, ungefähr central gelegen, einen grossen Theil der Hornhautoberfläche einnahm und sich nach oben bis zu dem Crotonöl erstreckte. Ihre Anwesenheit war fast nur durch ihren weisslichen, opaken, stark ausgezackten Rand zu erkennen, indem sie sonst kaum eine Zunahme der Hornhauttrübung verursachte; dieser Sachverhalt wurde nachher auch durch die Section erwiesen. Der Rand der Fibrinhaut zog sich von einem Tag zum anderen merklich nach der Hornhautmitte zurück, offenbar in Folge der Schrumpfung des gerinnenden Fibrins; vermuthlich hatte die Auflagerung ursprünglich bis zum Rande gereicht, war aber erst als solche zu erkennen, als sie angefangen hatte, sich in der angegebenen Weise zusammenzuziehen. (Es erinnert dieser Vorgang an gewisse flächenhafte Exsudationen an der hinteren Hornhautwand bei der parenchymatösen Keratitis und an die Zusammenziehung der Fibrinabgüsse der vorderen Kammer bei fibrinöser Iritis.) Am oberen Hornhautrande trat eine dichte Vascularisation mit hämorrhagischer Durchtränkung des Limbus corneae auf. Der Zustand blieb im Uebrigen unverändert. Nach 5 Tagen ergab die Section folgenden Befund. Die Einstichsstelle, welche im Leben von der geschwollenen Nickhaut verdeckt worden war, zeigt einen geringfügigen Substanzverlust, ohne Spur von Infiltration des Grundes; die benachbarte Scleralbindehaut ist in geringer Ausdehnung weiss, gefässlos, leicht nekrotisch. Trotz der gebrauchten Sorgfalt mussten also im Stichcanal Spuren von Crotonöl zurückgeblieben sein und diese Veränderungen bewirkt haben. Mit Platindraht lässt sich von beiden Stellen nur ein Minimum von Substanz abschaben, die am Trockentinctionspräparat keine Mikrobien erkennen lässt. Die Hornhaut zeigt sonst keinen Epitheldefect.

Das Auge wurde $^1/_2$ Tag lang in Flemming'sche Lösung gelegt und dann im Aequator durchschnitten; der hintere Theil erscheint makroskopisch normal. Bei Ablösung der Hornhaut von Iris und Ciliarkörper bleibt die ganze Descemet'sche Membran auf der Iris sitzen und

lässt sich im Zusammenhang ohne jeden Verlust sammt dem daran haftenden Exsudat isoliren. Offenbar war ihre Verbindung mit der Hornhaut durch die ödematöse Durchtränkung der letzteren gelockert worden. Das Exsudat besteht aus einem zellenarmen Fibrinnetz, worein nur da und dort Rundzellen eingelagert sind. Am Rande findet sich eine Stelle, welche aus platten, vielgestaltigen, endothelähnlichen Zellen besteht, die zum Theil über einander geschichtet sind. Neben dem compacteren Exsudat liegt eine geringe Menge einer weicheren flockigen Substanz, die aus dicht gedrängten, in ein zartes Fibrinnetz eingelagerten Rundzellen besteht und den lateralen Theil der vorderen Kammer, weit entfernt von dem Crotonöl, eingenommen hatte. Die grösste Mehrzahl waren typische Eiterkörperchen; dazwischen lagen grössere Rundzellen, bis zum vielfachen Durchmesser eines Eiterkörperchens, mit grösseren Kernen, zu 1 bis 6 in einer Zelle; ihr Protoplasma färbte sich mit Haematoxylin dunkel. Peripher von der Auflagerung war das Endothel gut erhalten, nur erschien die Form der Zellen stellenweise verändert, unregelmässig, wie nach Regeneration eines Substanzverlustes. Die in der Nähe des Crotonöls liegenden Endothelzellen enthalten feine Oeltröpfchen, die sich mit Osmiumsäure dunkel gefärbt haben. Auch die in dem compacten Exsudat zerstreuten Rundzellen sind durch braun gefärbte Oeltröpfchen dunkel.

Sehr merkwürdig ist das Verhalten der von der Descemet'schen Membran befreiten Cornea. Zunächst ergiebt sich, dass die im Leben bemerkte bogige Trübung in der Nähe des oberen Randes, wie erwartet, durch eitrige Infiltration bedingt ist. Ausserdem findet sich aber an der Stelle, wo der Crotonöltropfen gesessen hatte, ein kleines, durch Osmium dunkel gefärbtes Oeltröpfchen, für das blosse Auge eben erkennbar, umgeben von einem dunklen Ring von ca. $1^1/_2$ mm Durchmesser, der aus einer Einlagerung von Zellen in das Hornhautgewebe besteht, welche feinste Oeltröpfchen enthalten. Es lässt sich mit voller Sicherheit feststellen, dass die Descemet'sche Membran an der Stelle durchaus unverletzt geblieben ist und dass auch nicht etwa eine Verwechselung mit der Einstichsstelle stattgefunden hat. Die Hornhaut wird hierauf an Dickendurchschnitten untersucht. An der betreffenden Stelle sind in der That bis zu einer gewissen Tiefe Zellen in das Gewebe eingelagert, die zahlreiche, durch Osmium schwarz gefärbte Oeltröpfchen enthalten. Sie sind zum Theil rundlich, für Lymphkörperchen ziemlich gross, 1—2 kernig, zum Theil spindelförmig oder polyklon mit ungemein langen, gleichfalls mit Oeltröpfchen gefüllten Ausläufern; an der Innenfläche, an welcher die Descemet'sche Membran abgezogen worden war, bemerkt man in der Mitte der Stelle eine kleine von Oeltröpfchen durchsetzte Auflagerung, anscheinend ein zartes Fibringerinnsel. Ich habe noch in einigen anderen Fällen, sowohl mit verdünntem Crotonöl als mit reinem Olivenöl und zum Theil in viel grösserer Ausdehnung, Auftreten ölhaltiger, mit Ausläufern versehener Zellen in der Hornhaut beobachtet.

Das Aussehen der Zellen und das ganze Auftreten des Befundes sprach durchaus dafür, dass es sich nicht um fettige Degeneration handelte, sondern um Aufnahme von Oel in die Zellen; es scheint, dass das Oel (vermuthlich an einer von Endothel entblössten Stelle) die Descemet'sche Membran durchdrang und an der Innenfläche derselben von Leukocyten aufgenommen und eine Strecke weit fortgeführt wurde. Die rundlich gestalteten ölhaltigen Zellen mussten sicher für Leukocyten gehalten werden; die mit langen Ausläufern versehenen waren in ihrer Form von normalen Hornhautkörpern so verschieden, dass sie höchstens für Abkömmlinge derselben gelten konnten. Gerade an dieser Stelle, wo die Schädlichkeit am intensivsten wirkte, war aber eine Wucherung der Hornhautkörper am wenigsten zu erwarten und fehlte auch in der ganzen Hornhaut vollkommen, so dass ich auch die ölhaltigen Zellen mit langen Ausläufern für Leukocyten halten möchte.

Die Zone eitriger Infiltration ist schmal, erstreckt sich aber, wie gewöhnlich bei dem Randeinwanderungsring, durch die ganze Dicke der Hornhaut hindurch; an der Oberfläche ist sie breiter und dichter. Weiter nach der Hornhautmitte zu, wo nur die oberflächlichste Schicht zellig infiltrirt ist, lockern sich die Zellen und werden allmälig viel grösser. Sie bleiben aber von den ölhaltigen in der Tiefe durch einen grösseren, freien Zwischenraum getrennt. In den zellig infiltrirten Partien sind auch trübe Fibringewirre, wie ich sie früher beschrieben habe, in ziemlicher Menge eingelagert. Das vordere Epithel ist überall erhalten, doch von ungleicher Dicke. Der Hornhautrand selbst ist zwischen den stark ausgedehnten und schon etwas verlängerten Gefässen dicht mit rothen Blutkörperchen durchsetzt.

Der ausführlich mitgetheilte Befund stimmt ganz mit den Angaben der früheren Beobachter überein, ja er demonstrirt noch auffallender die Eigenthümlichkeiten des Crotonöls, dessen stark nekrotisirende Wirkung es zu einer Ansammlung von Leukocyten in seiner Nähe nicht kommen lässt, indem sogar die fibrinöse Exsudation in seiner näheren Umgebung so gering blieb, dass der Oeltropfen während des Lebens fast frei hervortrat. Die Erklärung dieser Erscheinungen dürfte einfach darin zu suchen sein, dass die in der directen Wirkungszone des Crotonöls auftretende Nekrose auch die Gefässe betheiligt, so dass hier von Circulation, Exsudation und Emigration nicht mehr die Rede sein kann. Erst in grösserem Abstand von dem Orte des Reizmittels tritt dieses in hinreichender Verdünnung auf, dass die ihm inne wohnenden entzündungerregenden Eigenschaften sich bethätigen können. Der Versuch zeigt nun, dass es hier nicht ausschliesslich zu fibrinöser Exsudation, sondern auch, obwohl in sehr mässigem Grade und geringer Ausdehnung, zu Leukocytenauswanderung kommt, und dass diese sowohl unter der Form der eitrig-fibrinösen Exsudation als der der eitrigen Infiltration eines gefässlosen Gewebes auftreten kann. Dass letztere von dem Crotonöl hervorgerufen war, ergab sich ganz evident aus deren Form, die einen Abschnitt eines Bogens darstellte, in dessen Mitte das Oeltröpfchen gelegen war.

Die unten mitzutheilenden Controlculturen zeigen überdies, wenn es noch eines Beweises bedürfte, dass keine Mitwirkung von Mikrobien bei diesen Vorgängen stattfindet.

Ich habe nun noch eine Reihe von Versuchen angestellt, um zu prüfen, ob es zu reichlicherer Emigration von Leukocyten kommen kann, wenn die stark nekrotisirende Wirkung des Crotonöls durch geeignete Versuchsbedingungen abgeschwächt wird. Zur Abschwächung benutzte ich theils die Methode der Einführung einer sehr geringen Menge reinen Crotonöls im Grunde eines Röhrchens, theils die Injection von Mischungen mit Olivenöl in verschiedenem Verhältniss.

Im ersteren Falle verfuhr ich so, dass ich auf den Grund eines vorher sterilisirten kleinen Glasröhrchens mittelst einer sehr feinen Pipette, die sammt

Inhalt im strömenden Dampf sterilisirt war, ein Tröpfchen reines Crotonöl brachte und dann, um die Luft zu verjagen, das Röhrchen in $^3/_4$% Chlornatriumlösung kochte, wobei das Oeltröpfchen auf dem Grunde liegen blieb. Das Röhrchen wurde nun durch einen kleinen Hornhautschnitt in die vordere Kammer geschoben, so dass sein geschlossenes Ende nach oben, sein offenes Ende nach unten gerichtet war. Beim Einfüllen des Crotonöls war sorgfältig vermieden worden, das Röhrchen äusserlich damit zu benetzen, so dass das Oel nur indirect, durch die wässerige Flüssigkeit hindurch, zu den Geweben des Auges gelangen konnte. Es könnte auffallend erscheinen, dass unter diesen Umständen überhaupt eine Wirkung eintrat, zumal in einem oben erwähnten Versuch von H. Pagenstecher ein mit Crotonöl gefülltes Röhrchen 2 Tage lang wirkungslos im Glaskörper verweilte. In meinen Versuchen war die Entzündung schon am nächsten Tage sehr ausgesprochen, was gewiss davon herrührt, dass die Entfernung des Crotonöls von den Augenhäuten hier doch erheblich geringer war als dort. Um die Wirkung unter diesen Umständen zu verstehen, muss man berücksichtigen, dass Oel in Berührung mit schwach alkalischen wässerigen Lösungen (wie das Kammerwasser) sich leicht spontan emulsionirt und sich dann in Gestalt von feinsten Tröpfchen in die Umgebung verbreitet. Es bleibt dabei dahingestellt, ob durch das Alkali des Kammerwassers Spuren der Crotonolsäure gelöst wurden und sich durch Diffusion verbreiteten, oder ob der wirksame Stoff in Emulsionsform zur Hornhaut und Iris gelangte.

Die aseptisch in die vordere Kammer gebrachten Crotonröhrchen bewirken nun in der That eine sehr ausgesprochene, aber auf die nächste Umgebung beschränkte eitrige Iridokeratitis, die selbst zu eitrigem Zerfall der tiefen Hornhautschichten führt, wobei, ähnlich wie bei Quecksilber, der ungewöhnliche Befund eines Ulcus corneae internum bei völlig intacter Aussenfläche zu beobachten ist.

In zwei Versuchen (1883 Versuch LIV und LV), wo ich ein 4—6 mm langes und ca. $^3/_4$ mm weites Röhrchen, das im Grunde $1^1/_2$—2 mm hoch mit Crotonöl gefüllt war, in die vordere Kammer des Kaninchens brachte, traten ganz übereinstimmend folgende Erscheinungen auf. Am Tage nach der Einführung ist das Auge mässig injicirt und lichtscheu. Das in senkrechter Richtung auf der Iris liegende Röhrchen ist in seiner ganzen Länge von einer dünnen Schicht eitrig-fibrinösen Exsudates umhüllt, die, nach dem unteren, offenen Ende zu, sich erheblich verdickt. Nach zwei Tagen bildet das Exsudat schon eine dicke Hülle um das Röhrchen, die am offenen Ende in einen eitrigen Knopf übergeht. In den folgenden Tagen nimmt es unter Steigerung der Entzündungserscheinungen noch etwas zu, bleibt aber dann stehen und grenzt sich schärfer von der Umgebung ab. Man bemerkt jetzt an dem den Eiterknoten deckenden Theil der Hornhaut eine eitrige Infiltration, in deren Bereich aber keine Spur von Substanzverlust an der Oberfläche besteht. Dieselbe ist nach 8 Tagen sehr deutlich ausgebildet.

Inzwischen hat sich vom Rande aus eine dichte Vascularisation der Hornhaut entwickelt, welche bis zu der infiltrirten Stelle reicht und sie von beiden Seiten her noch eine Strecke umfasst. Das braune Crotonöl ist im oberen Theil des Röhrchens noch deutlich zu sehen; an der Grenze gegen die das übrige Lumen erfüllende wässerige Flüssigkeit findet sich eine trübe Schicht von geringer Dicke, wie sich später bei der mikroskopischen Untersuchung ergab, aus emulsionirtem Oel; nachdem das untere Ende des Röhrchens durch Zusammenziehung des eitrigen Exsudates etwas freier geworden ist, erkennt man auch, dass letzteres, von der Mündung des Röhrchens aus, eine Strecke weit in das Lumen hineinreicht; darüber befindet sich bis zur Grenze des Crotonöls wenig getrübte wässerige Flüssigkeit.

Im weiteren Verlauf buchtet sich die infiltrirte Stelle der Hornhaut stärker vor und erscheint als ein von dichter Vascularisation umgebenes Eiterknötchen, dessen Oberfläche aber noch immer völlig intact ist. Die allgemeine Gefässinjection und der Reizzustand des Auges haben jetzt erheblich nachgelassen.

Nach 14 Tagen wurde die Section der Augen vorgenommen, theils frisch, theils nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit. Besonders klare Einsicht in die Veränderungen gab ein Durchschnitt des einen Auges, der in meridionaler Richtung dicht neben dem Röhrchen, durch die Mitte des Eiterknotens der Hornhaut gelegt wurde. (Vergl. Taf. VII, Fig. 51.)

Die vorgewölbte Stelle der Hornhaut zeigt an der Aussenfläche keine Spur von Substanzverlust. An der Innenfläche findet sich eine von eitrig infiltrirter und zerfallener Hornhautsubstanz erfüllte ulceröse Höhle, in welche das Ende des Röhrchens hineinragt. Die eitrig erweichte Hornhautsubstanz hat sich von der inneren Wand der Höhle schon grösstentheils gelöst und lässt sich leicht herausbröckeln; die Ränder sind glatt und in geringer Ausdehnung eitrig infiltrirt. Auf der Höhe der Vorwölbung ist die Hornhaut stark verdünnt, indem hier nur noch eine dünne Lamelle stehen geblieben ist, während nach den Rändern der Prominenz zu die Hornhaut allmälig bis zum Doppelten ihrer normalen Dicke erreicht, um dann rasch wieder zur Norm zurückzukehren. Am Rande des Röhrchens findet sich eine Adhäsion zwischen Cornea und Iris; der angrenzende Theil der letzteren, nebst Ciliarfortsätzen, ist verdickt, aber frei von eitriger Exsudation. Der übrige Theil der vorderen Kammer enthält nur etwas (durch die Härtung geronnene) Eiweissmasse und ist sonst völlig leer; auch an der Hinterfläche der Iris und an den Ciliarfortsätzen ist Nichts von Eiter zu bemerken. Das Röhrchen lässt sich leicht und glatt herausheben. Aus seiner Mündung ragt etwas eitriges Exsudat hervor, welches als $1^1/_2$ mm langer Pfropf in das Lumen hineinreicht, mikroskopisch mit lauter dichtgedrängten, ein- bis mehrkernigen Eiterkörperchen. Hierauf folgt mehr klarer Inhalt, der sich von dem Crotonöl im Grunde durch eine dünne Schicht feiner Oeltröpfchen abgrenzt.

Der Glaskörper ist theilweise von der Retina abgehoben, die letztere in viele feine Fältchen gelegt (vielleicht postmortal entstanden), ihre Gefässe stark ausgedehnt. An der Innenfläche der Retina auf der Seite, wo vorn das Röhrchen lag, eine braun aussehende, anscheinend hämorrhagische Auflagerung.

Totalschnitte des in Celloidin eingebetteten Auges bestätigten vollkommen das Ergebniss der makroskopischen Untersuchung. Das Epithel der vorderen Hornhautfläche ist überall continuirlich erhalten, auf der Höhe der Prominenz etwas verdünnt, an den Rändern dagegen erheblich verdickt. Die eitrig zerfallene Hornhautsubstanz ist von den Rändern des Substanzverlustes durch einen feinen Spalt getrennt; sie erscheint als dichte Anhäufung von ein- bis mehrkernigen Eiterzellen, deren Kerne durch Haematoxylin gut gefärbt sind; dazwischen sieht man nur feine Faserzüge, welche die Zellenmasse in grössere Abtheilungen trennen. Die zunächst

umgebende Hornhaut ist entsprechend der beträchtlichen Dickenzunahme noch ziemlich stark zellig infiltrirt, weiter nach der Oberfläche und nach den Seiten hin nimmt aber die zellige Infiltration ziemlich rasch ab. Ausser Leukocyten finden sich dazwischen auch grössere Zellen mit ovalen Kernen vom Aussehen der Bindegewebszellen.

Der Substanzverlust stellt eine rundlich begrenzte Höhle dar, an deren Rändern die Descemet'sche Membran beiderseits aufhört, während die Unterbrechung der Hornhautlamellen durch die dichte zellige Infiltration etwas verdeckt ist. Neben der Lücke ist der Descemet'schen Membran eine dicke Schicht endothelartiger Zellen aufgelagert, die mit der Iris zusammenhängt und offenbar die Implantationsstelle des Röhrchens umhüllt und eingekapselt hatte.

Die Conjunctiva ist am Hornhautrande stark gewulstet und dicht mit Leukocyten infiltrirt. Färbung mit Löffler's Methylenblau lässt nirgends Mikroorganismen erkennen.

Ganz übereinstimmend war der Befund am anderen Auge. Dasselbe wurde in äquatorialer Richtung durchschnitten und an der vorderen Hälfte Hornhaut und Sclera abgelöst, so dass das der Iris aufliegende Röhrchen in situ zu übersehen war. Es fand sich wieder dieselbe ulceröse Höhle an der Hinterfläche der Hornhaut, in welcher das offene Ende des Röhrchens gesteckt hatte, bei intacter Aussenfläche derselben. Das Röhrchen hatte, wo es der Iris auflag, einen tiefen, rinnenförmigen Eindruck in dieselbe bewirkt; es adhärirte ihr nur lose, war aber an seiner Mündung von einer zarten Hülle umgeben, die vor der Ablösung der Hornhaut am Rande des Geschwürs befestigt gewesen war. Dieselbe besteht wieder aus sehr zellenreichem Bindegewebe, mit platten, endothelartigen und langen, spindelförmigen Zellen, das mehr oder minder reichlich mit Leukocyten infiltrirt ist. Es fand sich also auch hier eine Art von Abkapselung am offenen Ende des Röhrchens, die auch die kleine Abscesshöhle gegen den übrigen Theil der vorderen Kammer abschloss. Das Röhrchen war wiederum von der Mündung an eine Strecke weit mit Eiter gefüllt, darauf folgte amorphe Eiweissmasse mit Fibrinnetzen, im Grunde das Crotonöl.

In der erweichten Hornhautsubstanz fanden sich beim Zerzupfen zwischen Massen von Eiterkörperchen grosse Bindegewebszellen mit langen Ausläufern und feinkörnigem Inhalt. Auch hier blieb die Färbung auf Mikroorganismen negativ.

Die bei der Ausführung der Versuche peinlich gehandhabte Antisepsis, das negative Resultat der Färbung und die stricte Localisirung der eitrigen Entzündung auf die nächste Umgebung des Crotonöls geben dem Gedanken an einen Versuchsfehler keinen Raum. Doch habe ich es nicht unterlassen wollen, noch einen gleichen Versuch mit einer Controlcultur zu verbinden, die auch das zu erwartende negative Resultat ergeben hat. Ich durfte hier den Versuch nicht so lange fortführen, dass es schon zu eitriger Erweichung der tieferen Hornhautschichten gekommen war, um mich nicht dem von Ruijs erhobenen Einwand auszusetzen, da die im Anfang vorhanden gewesenen Kokken später abgestorben seien. Der Versuch wurde daher nach 6 Tagen, wo keine weitere Zunahme der Entzündung mehr stattfand, zur Anstellung der Controlcultur unterbrochen.

Die Erscheinungen während des Lebens (1890 Versuch X) stimmten ganz mit den bei den soeben geschilderten Versuchen überein. Die Mündung des Röhrchens war wieder von einem dicken Knopf von eitrig-fibrinösem Exsudat umhüllt, und in der angrenzenden Hornhaut hatte sich schon eine sichelförmig gestaltete dichte Eiterinfiltration entwickelt, welche die ganze

Dicke der Membran durchsetzte. Das Exsudat war zum Theil mehr fibrinös mit spärlichem Zellengehalt, zum grösseren Theil bestand es aus einem von Eiterzellen ganz dicht infiltrirten, und dadurch wenig hervortretenden Fibrinnetz. Das Röhrchenlumen enthielt, wie nach Beendigung des negativ ausgefallenen Culturversuches auf Nähragar die mikroskopische Untersuchung ergab, 1 mm weit rein eitrigen Inhalt. Dickendurchschnitte der Hornhaut zeigen, dass die eitrige Infiltration die ganze Dicke der Membran durchsetzt; ausser Eiterkörperchen finden sich auch Fibrinausscheidungen in der Form der öfters erwähnten trüben Fadengewirre. Die Descemet'sche Haut ist noch unversehrt; sie zeigt neben dem eitrig-fibrinösen Gerinnsel eine aus über einander geschichteten, platten Zellen bestehende Auflagerung, deren Dicke ca. 0,2 mm beträgt. Es ist also schon in diesem Stadium zu einer beträchtlichen Endothelproliferation am Rande des Röhrchens gekommen.

Es ist unmöglich, zwischen dem geschilderten Befunde und dem bei einer mikrobischen Keratitis in Bezug auf die Exsudation in der vorderen Kammer und im Hornhautgewebe andere Unterschiede als solche des Grades und der Ausbreitung zu finden. Beim Kaninchen wie auch beim Menschen sind die eitrigen Exsudate in der vorderen Kammer, selbst wenn sie in der Gestalt des Hypopyons auftreten, in der ersten Zeit des Processes stets durch reichlichen Fibringehalt gallertig geronnen und es kommt sogar nur ausnahmsweise und spät zur Entstehung von flüssigem Eiter. Characteristisch bleibt aber doch für das Crotonöl die geringe Ausdehnung, in welcher es zu dichter Leukocytenanhäufung kommt, und das Ueberwiegen von fibrinöser Exsudation, Gewebsnekrose und Proliferationsvorgängen, wenn die schädliche Substanz in directe Berührung mit den Theilen gebracht wird.

Ich habe nun noch versucht, durch stärkere Verdünnung des Crotonöls seine nekrotisirende Wirkung abzuschwächen und vielleicht auf diesem Wege eine reichlichere Eiterbildung anzuregen, wozu ich Concentrationen von 1 : 20, 1 : 50 und 1 : 100 Olivenöl benutzte. Ich kann das Ergebniss dieser Versuche dahin zusammenfassen, dass der Character der Crotonölwirkung auch durch so starke Verdünnungen keine wesentliche Aenderung erfährt und dass die Leukocytenemigration dabei immer verhältnissmässig gering bleibt.

Dagegen erlaubt die schwächere Concentration der wirksamen Substanz den Wanderzellen viel näher und unmittelbarer an den Ort der Schädlichkeit heranzurücken; das verdünnte Crotonöl umgiebt sich mit einem Hof von Eiterzellen, der bei dem negativen Ergebniss der Untersuchung auf Mikrobien keinen Zweifel daran lässt, dass es ebenfalls zu den die Emigration der Leukocyten erregenden Substanzen zu rechnen ist. Ueber die sonstigen Veränderungen giebt die folgende Darstellung der Versuchsergebnisse Auskunft.

Die Crotonölmischungen wurden, wie das reine Crotonöl, sterilisirt und mit gut ausgekochter Spritze mit feinster Stichcanüle in die vordere Kammer des Kaninchens injicirt, ohne vorher das Kammerwasser abzulassen. Ich liess nur einen kleinen Tropfen, von 1—3 mm

Durchmesser, in die vordere Kammer übertreten und durch Beachtung der früher angegebenen Cautelen gelang es bei diesen Versuchen, die Einstichsstelle von der Injectionsflüssigkeit so weit rein zu halten, dass in der Regel gar keine oder nur eine ganz minimale, punktförmige Infiltration derselben entstand.

Die Erscheinungen waren bei den drei angewandten Concentrationen[1]) im Ganzen übereinstimmend und nur dem Grade nach verschieden. Unter mehr oder minder starker Hyperämie und Schwellung der Bindehaut trat regelmässig bis zum nächsten Tage diffuse Trübung im ganzen oberen Theil der Hornhaut (der Lage des Crotonöls entsprechend) auf, welche sich öfters in abnehmendem Grade auch über den unteren Theil der Hornhaut verbreitete. Bei der Mischung 1 : 20 kam es auch bald zu Abstossung des vorderen Epithels gegenüber dem Tropfen, was bei den schwächeren Concentrationen nicht der Fall war. Das der Iris aufgelagerte Oel wurde vom zweiten Tage ab von einem Saum von opakem, weissem Exsudat umgeben, an welchen sich eine zartere, membranöse Fibringerinnung anschloss. Der opake Saum verbreiterte sich im weiteren Verlauf nicht erheblich, bei der Mischung von 1 : 100 nahm er sogar nach einigen Tagen wieder etwas ab, so dass der Rand des Oeltropfens klarer hervortrat. Gegenüber diesem opaken Saum entstand in der Hornhaut ein Bogen von eitriger Infiltration, von etwas grösserem Radius als der erstere, der nach dem Rande der Hornhaut gerichtet, nach der Mitte derselben offen war. Lag das Crotonöl in der Nähe des Hornhautrandes, so fiel das Mittelstück des Bogens in den letzteren und war wegen der Undurchsichtigkeit des Gewebes nicht deutlich zu erkennen; die Infiltration erschien alsdann in der Gestalt von zwei einander mit der Concavität zugekehrten Bogenstücken gegenüber den Rändern des Oeltropfens. Bei der stärksten Concentration (1 : 20) war auch der an die Hornhaut grenzende Streifen der Bindehaut von Epithel entblösst und leicht eitrig infiltrirt. Bei geringeren Concentrationen war der Infiltrationsbogen kürzer und schwächer entwickelt oder überhaupt nicht deutlich zu erkennen, doch fand ich ihn mitunter auch bei der schwächsten Mischung (1 : 100) in voller Ausbildung.

Im weiteren Verlauf stellte sich Randvascularisation der Hornhaut ein, die allmälig weiter nach der Mitte vorrückte. Die Beobachtung wurde gewöhnlich nicht länger als bis zum 6. Tage fortgesetzt; um diese Zeit schien der entzündliche Process in allen Versuchen noch langsam weiterzugehen. In keinem derselben war eine merkliche Verminderung der Menge des Oels durch Resorption eingetreten.

In drei Versuchen, bei je einer der drei verschiedenen Concentrationen, wurde nach 3—4 Tagen mit dem der vorderen Kammer unter antiseptischen Cautelen entnommenen Exsudat ein Culturversuch auf Agar angestellt, der jedesmal negativ ausfiel. Da die Erscheinungen in diesen Versuchen mit denen der übrigen durchaus übereinstimmten, so folgt daraus, dass dieselben in allen Fällen dem Crotonöl allein als Ursache zuzuschreiben sind.

Die anatomische Untersuchung der Augen wurde theils frisch, theils nach vorgängiger Härtung in Müller'scher oder Flemming'scher Lösung vorgenommen. Sie ergab, dass die opake, weisse Substanz in der Umgebung des Oeltropfens aus einem fibrinösen Exsudat bestand, in welches Eiterkörperchen in wechselnder Menge, stellenweise in dichter Anhäufung eingelagert waren. Dasselbe adhärirte an Iris und Hornhaut und setzte sich in eine viel zartere zellenarme Fibrinhaut fort, welche sich über die benachbarte Iris bis an oder über die Pupille erstreckte. An der Grenze des Oeltropfens fand sich regelmässig ein schmaler Saum aus dicht gedrängten Eiterzellen, theils frei der Hinterfläche der Hornhaut aufgelagert, theils in das Fibrinnetz eingeschlossen.

1) 1 : 20 1879 Vers. XXXVII, 1889 Vers. 24, 26, 27; 1 : 50 1889 Vers. 25, 1890 Vers. III; 1 : 100 1890 Vers. I. u. IV.

Mitunter war auch der opake Exsudatring in grösserer Ausdehnung dicht mit Eiterkörperchen durchsetzt, besonders bei etwas längerer Dauer des Processes und bei mittelstarker Concentration. Hatten sich kleinere Oeltröpfchen abgelöst, so waren diese von einer dichten Leukocytenanhäufung ganz verdeckt. Auch hier gelang es, (nach mehrtägigem Einlegen in Müller'sche Flüssigkeit), die Descemet'sche Membran sammt dem darauf sitzenden Exsudat in continuo zu isoliren. Ein solches Präparat vom 6. Tag, von einem Versuch mit Crotonöl $^1/_{50}$, erwies das Exsudat in der Mitte weich, rein eitrig, mit Oeltropfen dazwischen, am Rande compacter, eitrig-fibrinös. Die Oberfläche war von pigmentirten Zellen mit feinen, verzweigten Ausläufern bedeckt, deren Entstehung ich nicht verfolgt habe.

Auch an meridionalen Durchschnitten gehärteter Augen fand ich die Vorderfläche der, gleich der Hornhaut, erheblich verdickten Iris von einem Exsudat mit dicht gedrängten Eiterkörperchen und eingestreuten pigmenthaltigen Zellen bedeckt. Nach drei Tagen war der grössere Theil des fibrinösen Exsudates meist noch arm an Leukocyten, dagegen fand ich, besonders dem Rande des Exsudates, endothelartige Zellen aufgelagert, die von der Hornhaut oder Iris zu stammen schienen. Um dieselbe Zeit trat auch schon der mehrfach erwähnte Bogen von eitriger Infiltration der Hornhaut auf, dessen Anfang ich sogar schon nach 22 Stunden beobachtet habe. Derselbe durchsetzte den grössten Theil oder die ganze Dicke der Hornhaut und war auch wieder von netzförmigen Fibrinausscheidungen im Hornhautgewebe begleitet. Auch bei diesen Versuchen fielen alle mit verschiedenen Farbstoffen angestellten Tinctionen auf Mikroorganismen negativ aus. Dagegen enthielten die Eiterkörperchen vielfach Fetttröpfchen, die sich mit Osmiumsäure schwärzten und wohl für aufgenommenes Oel zu halten waren. Die beträchtliche Dickenzunahme des getrübten Theils der Hornhaut beruhte hauptsächlich auf seröser Durchtränkung und Quellung.

Die Hornhautkörperchen fand ich bei Versuchen mit 1 : 20 Crotonöl im Allgemeinen schwach gefärbt, in der Nähe des Oeltropfens vacuolär degenerirt und mit eingezogenen Fortsätzen. Die trüben Fibringewirre, welche hier vorkamen, schlossen sich wieder sehr deutlich an die nekrotischen Hornhautkörperchen als Centrum an. In den oberflächlichen Schichten trat (schon nach 3 Tagen) in der Peripherie des nekrotischen Bezirkes eine ausgesprochene Proliferation der fixen Zellen unter den bekannten Spiessformen und mit zahlreichen Kerntheilungsfiguren auf. Bei schwächeren Concentrationen wurde (innerhalb der angegebenen Zeit von 6 Tagen) Proliferation der Hornhautkörper vermisst.

Das Endothel war in den Randtheilen der Hornhaut gut erhalten. In der Umgebung des Oeltropfens fanden sich Proliferationserscheinungen, Unregelmässigkeit der Form und Grösse der Zellen und gegenseitige Ueberlagerung derselben. An der Stelle des Oeltropfens selbst liess sich zuweilen ein Defect nachweisen, in anderen Fällen hinderte das aufgelagerte Exsudat, den Sachverhalt zu ermitteln. Kerntheilungsfiguren habe ich hier nicht gefunden.

Bei längerer Dauer des Processes kommt es zu ausgesprochenerer Endothelproliferation. So fand ich in einem Versuche mit Crotonöl 1 : 100, der 12 Tage lang fortgesetzt wurde, am Rande des Oeltropfens eine geschichtete Auflagerung auf der Descemet'schen Membran, die am Rande ganz deutlich in das einschichtige Endothel überging; zwischen den über einander liegenden platten Zellen hatten sich schon Streifen klarer Intercellularsubstanz gebildet. Die Auflagerung erreichte eine Dicke von 0,2 mm.

Die Endothelzellen aus der Gegend des Oeltropfens enthielten, und zwar schon nach einem Tag, feine Oeltröpfchen, welche besonders die Gegend des Kernes und die Grenzen der Zellen einnahmen. Zweimal habe ich auch in den tiefsten Schichten des Hornhautgewebes

Zellen mit langen Ausläufern vom Aussehen der Hornhautkörperchen beobachtet, welche Oeltröpfchen enthielten, ähnlich wie ich dies oben von einem Versuch mit reinem Crotonöl beschrieben habe, (Taf. VIII, Fig. 60), und zwar bei Concentrationen von 1 : 20 und 1 : 50; (ein weiteres Mal habe ich dasselbe gesehen nach Injection einer sterilisirten Emulsion von reinem Buchöl, wo sich auch ausgedehnte Auflagerungen ölhaltiger Zellen an der Innenfläche der Descemet'schen Membran gebildet hatten).

Auch hier enthielt ein Theil der in der Hornhaut vorhandenen Leukocyten gleich aussehende Tröpfchen. Ob auch die Ausläuferzellen aus ölhaltigen Leukocyten hervorgegangen oder für fixe Hornhautkörper zu halten waren, habe ich nicht sicher zu entscheiden vermocht.

Das Kammerwasser war 22 Stunden nach Injection einer Mischung von 1 : 20 leicht getrübt, und enthielt zahlreiche Flöckchen von Eiterkörperchen und einzelne rothe Blutkörper. Salpetersäure gab geringen Eiweissniederschlag; spontane Gerinnung erfolgte nicht, offenbar deshalb, weil sich das vorhandene Fibrin schon in der Form eines leukocytenhaltigen Gerinnsels ausgeschieden hatte.

Die Iris war, besonders bei den stärkeren Concentrationen, in der Gegend, wo der Oeltropfen sass, verdickt, stark hyperämisch und unterhalb der eitrig-fibrinösen Auflagerung dicht mit Leukocyten infiltrirt. An ihrer hinteren Fläche, den Ciliarfortsätzen und im Glaskörper fand sich keine Exsudation und überhaupt keine mikroskopische Veränderung.

Ich will zum Schluss noch darauf hinweisen, dass die Injection von reinem Olivenöl weder Hornhauttrübung noch nennenswerthe Exsudation hervorrief, wie im XXX. Abschnitt eingehender berichtet werden soll.

XXIV. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung von Terpentinöl.

1. Frühere Untersuchungen.

Die Versuche verschiedener Beobachter über die entzündungerregende Wirkung des Terpentinöls sind grösstentheils am subcutanen Gewebe angestellt worden und haben zu ebenso verschiedenen Resultaten geführt wie die mit Crotonöl. Die Widersprüche lassen sich jedoch nach den neueren Untersuchungen von Grawitz und de Bary zum grössten Theil vereinigen, indem diese Forscher zeigten, dass die Wirkung nach der Thierart und der Methode der Einführung verschieden ausfällt. Bei Injection in das subcutane Gewebe erzeugt das Terpentinöl bei Hunden ausnahmslos Eiterung, während es bei Kaninchen und Meerschweinchen daselbst in der Regel nur seröse und fibrinöse Exsudation bewirkt. Bei Einführung in Glaskapseln, die erst nach erfolgter Einheilung zerbrochen werden, oder von mit Terpentinöl getränkten indifferenten Substanzen entsteht jedoch auch bei Kaninchen Eiterung. Mit dieser Fassung stimmen die positiven Resultate bei Hunden von Uskoff (1881), Orthmann (1883), Brewing (1886), Grawitz und de Bary (1887), Mosso (1887), de Christmas (1888) und Steinhaus (1889) überein, bei denen auch durch mikroskopische Untersuchung und durch Culturen das Fehlen von Mikrobien nachgewiesen wurde. Nur Nathan (1888) führt seine positiven Resultate auf Mikrobien zurück, weil er bei Plattenculturen, nicht aber bei Reagensglasculturen, Kokkencolonien erhielt, was aber, wie schon Steinhaus eingehend dargelegt hat, nicht als Beweis gelten kann, da für den vorliegenden Zweck nur Reagensglasculturen geeignet sind und möglichst sicher vor zufälligen Verunreinigungen schützen.

Ferner stimmen mit der angegebenen Fassung überein die negativen Resultate bei Kaninchen von Straus (1883), Klemperer, Scheuerlen (1885), Kranzfeld (1886), Zuckermann, Grawitz und de Bary (1887), de Christmas (1888) und Steinhaus (1889); und die positiven bei Kaninchen nach Einführung in Glaskapseln von Passet (1885) und von Brewing (1886) und die

gleichen bei Benutzung mit Terpentinöl getränkter Fremdkörper von Alex. Fränkel[1]) und Dubler (1890). Bei letzteren Methoden scheint die Resorption dadurch verlangsamt zu werden, dass in dem porösen Körper oder in der Höhlung der zerbrochenen Kapsel etwas von der Substanz zurückgehalten wird, was die stärkere Wirkung erklären mag. Uebrigens hat Dubler auch durch subcutane Injection beim Kaninchen mikrobienfreie Eiterung erhalten.

Aus diesen Ergebnissen erhellt, wie sehr die Art der Wirkung von den Versuchsbedingungen und besonders von den Eigenschaften der betroffenen Gewebe abhängig ist, wobei ausser der Geschwindigkeit der Resorption auch die Weiterverbreitung in die Umgebung eine wichtige Rolle spielt.

Dass das Terpentinöl eine reichliche Auswanderung von Leukocyten anregt, haben schon 1878 Cohnheim und Senftleben[2]) beobachtet. Diese Forscher fanden, dass Injection von Terpentinöl in die vordere Augenkammer alle fixen Hornhautkörper zum Absterben bringt; gleichwohl war nach 4—5 Tagen die Hornhaut auf das Dichteste mit Eiterkörperchen infiltrirt, mit Ausnahme eines central gelegenen Abschnittes, in welchem keinerlei zellige Elemente zu finden waren. Injectionen in die vordere Augenkammer haben auch Ruijs und Knapp (loc. cit.) ausgeführt. Das Ergebniss war dasselbe wie das oben ausführlicher mitgetheilte bei Injection von Crotonöl, fibrinöse, leukocytenhaltige Exsudation in der Umgebung des Oeles; wo ausnahmsweise Hypopyon auftrat, wurden Kokken nachgewiesen.

2. Versuche über die Wirkung von Terpentinöl in der vorderen Augenkammer.

Auch ich habe nach Injection von Terpentinöl in die vordere Kammer des Kaninchens in der Regel eine vorwiegend fibrinöse Exsudation beobachtet. Wenn aber nur wenig Terpentinöl zurückgeblieben war, habe ich auch eitrig-fibrinöses Exsudat und selbst ein kleines Hypopyon auftreten sehen, obwohl Verunreinigung durch Mikrobien ausgeschlossen wurde.

Ist die zur Wirkung kommende Menge grösser, so scheint, wie bei dem Crotonöl, die stark nekrotisirende Eigenschaft der Substanz eine erheblichere Leukocytenauswanderung zu verhindern.

Bei Injection einer grösseren Menge von Terpentinöl nach Ablassen des Kammerwassers (1885 Vers. LXII) traten sehr starke Entzündungserscheinungen auf, insbesondere auch reichliche Absonderung der Bindehaut, was sich wohl dadurch erklärt, dass durch das nachher noch abfliessende Kammerwasser geringe Mengen des leichtflüssigen Terpentinöls mit der Bindehaut in Berührung kamen. Es trat diffuse Trübung und Unempfindlichkeit der Hornhaut auf, erstere offenbar wieder in Folge von Quellung durch Schädigung des Endothels. Am

1) Al. Fränkel. Wiener klin. Wochenschr. 1888. No. 30 u. 31.

2) Senftleben. Beitr. zur Lehre von der Entzündung und den dabei auftretenden corpusculären Elementen. Virch. Arch. LXXII. (1878).

unteren Rande der Hornhaut, am weitesten entfernt von dem die höchste Stelle der vorderen Kammer einnehmenden Terpentinöl, entstand eine beschränkte eitrige Infiltration; nach oben trat dieselbe erst im Bereich der Conjunctiva bulbi auf und erlangte hier rasch eine ziemliche Ausdehnung. Nach zwei Tagen fand sich noch wenig Exsudat in der vorderen Kammer, am dritten Tage war aber die ganze Iris mit einem eitrigen Gerinnsel bedeckt. Der jetzt mit letzterem angestellte Culturversuch ergab ein negatives Resultat. Beim Abschneiden der Hornhaut entleerten sich noch viele Terpentinöltröpfchen. Das der Iris aufgelagerte Exsudat war nicht sehr reichlich; die Linse kataraktös. Die Conjunctiva bulbi, unterhalb wie oberhalb der Hornhaut, war in ihrer ganzen Dicke eitrig infiltrirt und ulcerirt.

Bei dem schon erwähnten Versuche (1885 Versuch LXI), wo das injicirte Terpentinöl beim Ausziehen der Canüle sich mit dem Kammerwasser grösstentheils wieder entleerte, fand sich nach 3 Tagen dieselbe diffuse Trübung und Quellung der Hornhaut, während die Bindehautnekrose fehlte. Schon nach zwei Tagen trat, neben eitrig-fibrinöser Exsudation auf dem oberen Theil der Iris, ein kleines Hypopyon auf. Bei Eröffnung der Hornhaut fand sich das Hypopyon von weichem, flockig geronnenem Eiter gebildet; dasselbe wurde, wie das Exsudat vom oberen Theil der Iris, durch Cultur auf Agar als kokkenfrei erwiesen. In der Hornhaut war es nur zu einer geringen, circumscripten eitrigen Infiltration in der Gegend der Einstichsstelle gekommen.

Bei der kurzen Dauer der Versuche ist der Einwand nicht statthaft, dass Mikrobien Anfangs vorhanden gewesen, aber später abgestorben seien, wie denn auch bei der kräftigen antiseptischen Wirkung des Terpentinöls, so lange noch etwas davon im Auge vorhanden ist, gewiss nicht daran gedacht werden kann, dass es zur Entwickelung von Mikrobien kommt.

XXV. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung von Cantharidin.

1. Frühere Untersuchungen.

Die von anderen Beobachtern mitgetheilten Versuche mit Cantharidin kommen dahin überein, dass dieser Substanz keine Eiterung erregende Wirkung zukommt, dass die dadurch erregte Entzündung vielmehr in der serösen oder fibrinösen Form auftritt.

Abgesehen von den Angaben Kocher's, welcher nach Injection von Cantharidentinctur in das Knochenmark Eiterung vermisste, beziehen sich die übrigen Untersuchungen auf die Subcutis. Klemperer erhielt bei seinen an Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen angestellten Versuchen, wie mit anderen Acria, so auch mit Tinct. Cantharidum (1 : 4 Aq. dest.) nur mehr oder minder starke seröse Entzündung, zuweilen mit Fibrinsträngen. Das klare Serum war mitunter reich an Leukocyten, auch waren die Maschen des subcutanen Gewebes damit erfüllt.

Uebereinstimmend hiermit sind die an Kaninchen angestellten Versuche von Scheuerlen, die sich u. A. auch auf Cantharidin erstreckten.

Es würde noch zu prüfen sein, wie sich die Wirkung beim Hunde verhält, bei dem sich an der Subcutis das Terpentinöl zum Unterschiede vom Kaninchen als eitererzeugend herausgestellt hat.

2. Beobachtungen über die Wirkung des Cantharidins, insbesondere nach Injection in die vordere Augenkammer, die Hornhaut und den Glaskörper.

In Bezug auf die Wirkung des Cantharidins auf die Hautoberfläche ist bekannt, dass die Vesicatorflüssigkeit Leukocyten in ziemlicher Menge enthält. Ich fand bei der Untersuchung des Inhalts frischer Vesicatorblasen die aufgefangene Flüssigkeit leicht trübe, ziemlich farblos, alkalisch reagirend und in derselben zahlreiche, in amöboïder Bewegung begriffene Leukocyten. Tinctionen auf Spaltpilze fielen negativ aus. Beim Stehen trat auch nach mehreren Tagen keine spontane Gerinnung auf. Essigsäure, vorsichtig zugesetzt, bewirkte geringen Niederschlag, der im Ueberschuss nicht vollständig löslich war; Salpetersäure und Kochen dicke, käsige Eiweissfällung.

Es schien mir von Interesse, auch die Folgen der Einführung des Cantharidins in das Innere des Auges zu prüfen, und zwar nicht nur zur weiteren Vervollständigung der Beobachtungen über die entzündungerregende Wirkung der Acria, sondern auch um zu sehen, wie sich unter dem Einfluss eines so intensiven Erregers seröser Exsudation der Augendruck verhalten würde. In ersterer Beziehung stellte sich heraus, dass es beim Kaninchen in der vorderen Augenkammer nur zu einer geringen und vorwiegend fibrinösen Exsudation kommt, bei welcher übrigens auch eine mässige Emigration von Leukocyten nicht fehlt; sehr ausgesprochen traten dabei entzündliche Hyperämie und Gewebsnekrose mit daran sich schliessenden Regenerationsvorgängen auf. Im Glaskörper scheint es dagegen auch zu Eiterbildung kommen zu können. Eine Steigerung des Augendruckes erfolgte bei meinen Versuchen nicht, vielmehr kam es bei starker Wirkung zu einer Herabsetzung desselben, offenbar in Folge des nekrotisirenden Einflusses der Substanz, die wohl auch die Circulation in den secretorischen Apparaten des Auges erheblich gestört haben mochte.

Zur Injection in die vordere Augenkammer des Kaninchens benutzte ich zum Theil die officinelle Tinctura Cantharidum, welche ich nach Abfluss des Kammerwassers injicirte und durch Ausziehen der Canüle sogleich wieder abfliessen liess, so dass nur wenig zurückblieb. Um die gleichzeitige Wirkung des Alkohols auszuschliessen, stellte ich mir auch eine wässerige Suspension der wirksamen Substanz her, indem ich die stark eingedampfte Tinctur mit Wasser versetzte und eine Zeit lang kochte, um den Alkohol vollends zu verjagen. Zu anderen Versuchen diente das reine Cantharidin, wovon einige feinste Krystalle durch eine kleine Hornhautwunde in die vordere Kammer geschoben wurden.

Obwohl nach der Injection die Flüssigkeit gleich wieder abgelassen wurde, trat doch starke Entzündung auf. 24 Stunden nach Injection des in Wasser suspendirten Extractes (1881 Vers. 72) war die Hornhaut stark diffus getrübt und gequollen. Ihr Endothel fehlte in grosser Ausdehnung; die Leukocyteninfiltration war dabei nur mässig. Iris und Pupille waren zum Theil von einer Fibrinhaut bedeckt, auf der nur hier und da Gruppen von Lymphkörperchen aufgelagert waren. Das Kammerwasser enthielt zahlreiche Leukocyten, gab Andeutung spontaner Gerinnung und starke Trübung mit Salpetersäure.

An der Hinterfläche der Iris fand sich kein Exsudat, dagegen war der Glaskörper nach der Härtung in Müller'scher Flüssigkeit von feinkörnig geronnenem Eiweiss durchtränkt.

Nach 3 Tagen (1885 Vers. XXIII, Injection von Cantharidentinctur) war der Befund am lebenden Auge ungefähr derselbe, die Hornhaut stark getrübt, aber die Exsudation in der vorderen Kammer gering. In der Gegend der Einstichsstelle war der Pigmentsaum am Hornhautrande gelockert und weiter in die Hornhaut hinein vorgeschoben, wie ich es im XXXVII. Abschnitt eingehender schildern werde. Vergl. Taf. VII, Fig. 53. Die vordere Kammer zeigte nach Härtung in Flemming'scher Lösung nur locker geronnenes Eiweiss und ein Fibrinnetz mit zahlreichen ziemlich grossen Rundzellen, die reichlich braunes Pigment einschlossen. Der Randtheil der Hornhaut enthielt in grosser Menge die früher geschilderten trüben Gewirre von Fibrinfäden, welche hier ganz deutlich überall ein nekrotisches Hornhautkörperchen einschlossen. (Taf. V, Fig. 29 und 30.) Bei flüchtiger Betrachtung hätte man glauben können, es mit einer massenhaften Entwickelung feiner Zellfortsätze zu thun zu

haben, während stärkere Vergrösserung sicher festzustellen erlaubte, dass die durch einander gewirrten Fibrinfäden mit der Zelle nicht in organischem Zusammenhang standen, sondern sich nur in ihrer nächsten Umgebung ausgeschieden hatten. Man erkannte im Inneren den ungefärbt gebliebenen Kern, oft auch sehr deutlich den rundlich gewordenen Zellkörper, dessen Ausläufer eingezogen waren. Die Fibrinfäden liessen sich weiterhin in ein lockereres Netz verfolgen, das die Grundsubstanz mehr gleichmässig durchzog.

Weiter nach dem Rande der Hornhaut finden sich auch lange, spiessige Zellausläufer und zum Theil sehr schöne Kerntheilungsfiguren, also Wucherung der fixen Hornhautzellen. Die Leukocyten sind spärlich. Auch im Epithel des Hornhautrandes bemerkt man vereinzelte Kerntheilungsfiguren, was berechtigt, die erwähnte Veränderung des Pigmentsaumes durch Proliferationsvorgänge zu erklären.

Der Glaskörper war im vorderen Abschnitt ebenfalls von Fibrin infiltrirt, das in Gestalt eines ziemlich dichten Netzes auftrat, aber nur sehr spärliche Rundzellen einschloss.

Die Einführung selbst einer sehr geringen Menge von Cantharidin in die vordere Kammer bewirkte höchst intensive Entzündung, wobei es zu diphtheroïder Infiltration und Geschwürsbildung der ganzen Conjunctiva kommen konnte. Die Hornhaut war intensiv grauweiss getrübt, unempfindlich, ihr Epithel abgestossen, der Bulbus weich, offenbar in ziemlicher Ausdehnung nekrotisch. Es kam daher auch schon nach wenigen Tagen zur Invasion von Spaltpilzen; eine leicht ulcerirte Stelle der Hornhaut enthielt massenhafte Kokken, desgleichen der eitrig infiltrirte Glaskörper. Die Glaskörpereiterung ist um so sicherer der Kokkenwucherung zuzuschreiben, als sie in einem anderen Falle ausblieb; dagegen trat hier kataraktöse Trübung der Linse auf. Die Exsudation in der vorderen Kammer war nur gering und vorwiegend fibrinös.

Wurde weniger Cantharidin eingebracht, durch Injection einer möglichst geringen Menge des in Wasser suspendirten Pulvers, so war die Entzündung nicht so intensiv, die Nekrose der Bindehaut fehlte oder war sehr umschrieben, die Hornhaut aber stark getrübt und unempfindlich, und auf der Pupille und angrenzenden Iris wenig eitrig-fibrinöses Exsudat aufgelagert. Letzteres organisirte sich später zu einer Pupillarmembran und die Hornhautnekrose ging nach einigen Wochen unter Entwickelung von Randvascularisation allmälig zurück.

Nach Injection von Cantharidenextract in die Hornhautsubstanz war nach einem Tag die Entzündung verhältnissmässig gering. Die Hornhautmitte war in grosser Ausdehnung trüb und gequollen, das Endothel daselbst abgestossen, am Rande der Endothellücke ein zarter Ring von aufgelagertem Fibrin. Die Hornhautsubstanz zeigte nur geringe Leukocyteninfiltration, etwas dichter in der Umgebung des Stichcanals. Auch das Kammerwasser enthielt nur spärliche Lymphkörperchen, gab aber ziemlich starke Eiweisstrübung durch Salpetersäure.

Bemerkenswerth ist, dass hier ebenso wenig als nach Injection in die vordere Kammer eine Vesication an der Hornhautoberfläche erfolgte, was wohl durch die Gefässlosigkeit der Hornhaut zu erklären ist.

Merkwürdig war auch das Ergebniss einiger Versuche mit Injection in den Glaskörper (zweimal von Cantharidin, einmal von Tinct. Cantharidum), das ich trotz seiner Unvollständigkeit hier mittheilen will.

In allen Versuchen war die Exsudation in den Glaskörper verhältnissmässig gering, so dass wenigstens eine Zeit lang der Augengrund ganz gut ophthalmoskopirt werden konnte. Dagegen kam es zu einer acuten Circulationsstörung in der Netzhaut: die Gefässe waren stark gefüllt, zeigten aber kleine Unterbrechungen der Blutsäule und keinen Unterschied in der Färbung zwischen Arterien und Venen, stellenweise auch kleine Blutungen, so dass die Circulation mehr oder minder vollständig erloschen schien. Sehr bald kam es auch zu totaler

Ablösung und Zerreissung der Netzhaut. Eitrige Glaskörperinfiltration beobachtete ich nur einmal nach Injection der Tinctur, aber ganz circumscript und auf die Gegend des Einstichs beschränkt. Die geringe, kaum merkliche Bindehautinjection, der umschriebene Character der Veränderung und die nach 8 Tagen beginnende Verkleinerung derselben, welche die Netzhautablösung wieder deutlicher zu erkennen gestattete, machen es sehr unwahrscheinlich, dass eine Kokkeninfection mit im Spiel war. Die Section bestätigte das Vorhandensein einer umschriebenen Glaskörpereiterung; der übrige Theil des Glaskörperraums und der subretinale Raum waren von Fibrinnetzen und eiweisshaltigem Transsudat erfüllt.

Bei Cantharidininjection waren die Entzündungserscheinungen ebenfalls relativ gering; ausser den sehr acut einsetzenden Veränderungen der Netzhaut trat hier noch Katarakt auf (möglicher Weise traumatischen Ursprungs), während der Glaskörper nur mässig in der Nähe des Ciliarkörpers getrübt war, hauptsächlich durch Fibrin mit zahlreichen, aber nirgends dicht gedrängt liegenden Leukocyten.

XXVI. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung des Zweifach-Chlorschwefeläthyls (Thiodiglycolchlorids).

Durch die Güte meines Collegen V. Meyer erhielt ich im Jahre 1887 eine Quantität des von ihm zuerst dargestellten Thiodiglycolchlorids

$$S < \begin{matrix} CH_2 - CH_2\,Cl \\ CH_2 - CH_2\,Cl, \end{matrix}$$

welches sich bei im Göttinger physiologischen Institut angestellten Versuchen als intensiv giftig und entzündungerregend erwiesen hatte[1]). Es war dies um so auffallender, weil der Körper wenig flüchtig, in Wasser fast unlöslich und von neutraler Reaction war und nach seiner chemischen Constitution keine aggressiven Eigenschaften erwarten liess. Kaninchen, welche einige Stunden lang in geschlossenem Raum der bei gewöhnlicher Temperatur durch Ventilation erfolgenden Verdunstung der Substanz ausgesetzt waren, zeigten starke Entzündung der Nasenschleimhaut und Conjunctiva, des Gehörgangs und der tieferen Luftwege, und starben rasch an Pneumonie. Aufpinseln einer minimalen Menge auf die Haut des Ohres führte zu hochgradiger Schwellung der ganzen Ohrmuschel, die unter profuser Eiterung nach einigen Wochen nekrotisch abfiel. Auch nach subcutaner Application einer sehr kleinen Menge erfolgte Entzündung der Nasenschleimhaut und Bindehaut und Tod an Pneumonie nach drei Tagen, ohne merkliche Wirkung an der Applicationsstelle.

Auch für den Menschen ist das Thiodiglycolchlorid sehr gefährlich; die zufällige Benetzung einer intacten Hautstelle mit einer alkoholischen Lösung bewirkte bei einem Collegen eine sehr langwierige und tiefgehende nekrotisirende Entzündung.

Ich benutzte die Gelegenheit, um zu prüfen, ob diese so enorm stark nekrotisirend wirkende Substanz in möglichst geringer Dosis wirklich eitrige Entzündung erregen könne. Das Ergebniss war ein positives und ich knüpfe

1) V. Meyer. Ueber Thiodiglycolverbindungen. Nachrichten v. d. k. Ges. d. Wiss. zu Göttingen. 1886. Nr. 20 u. Bericht d. d. chem. Ges. XIX. No. 18.
Derselbe. Physiolog. Wirkung der gechlorten Schwefeläthyle. Gött. Nachr. 1887. No. 9.

an dessen Mittheilung auch die sonst gemachten Beobachtungen an, die mir von Interesse scheinen.

Einem Kaninchen (1887 Versuch 20) wurde mittelst eines sehr fein ausgezogenen Glasrohrs ein minimales Tröpfchen der reinen Substanz, schätzungsweise höchstens $^1/_3$—$^1/_2$ Cubmm. in den Conjunctivalsack gebracht. Die Conjunctiva beginnt sofort sich zu röthen und das Thier hält das Auge geschlossen. Nach $^1/_2$ Stunde ist schon starke Chemosis der ganzen Bindehaut, Röthung und Schwellung der Lider eingetreten, dazu Röthung und vermehrte Absonderung der Nasenschleimhaut; nach einigen Stunden die Athmung auffallend frequent. Bis zum nächsten Tag nehmen die Entzündungserscheinungen noch bedeutend zu; die von kleinen Ekchymosen durchsetzte Conjunctiva ist so stark geschwollen, dass sie die Hornhaut grösstentheils bedeckt; ihre Secretion gering. Der mittlere Theil der Hornhaut ist getrübt, doch ohne Substanzverlust, die Randtheile klar. Thier im Uebrigen munter. Die Entzündung bleibt lange Zeit auf einer beträchtlichen Höhe stehen; die Conjunctiva wird stellenweise von fibrinösem Belag bedeckt, die Trübung nimmt zu und breitet sich über die ganze Cornea aus; die Lidspalte wird auffallend eng. Nach einer Woche erscheint die Haut des unteren Lides in grosser Ausdehnung vertrocknet und fängt an sich abzulösen; nach 16 Tagen stösst sich die Haut beider Lider sammt Haaren in der Breite von 1—$1^1/_2$ cm. in continuo ab, so dass nur am Lidrand eine schmale Zone sammt Cilien stehen bleibt. Die blossgelegte Fläche ist völlig trocken, glatt, nur mässig geröthet, also bereits vernarbt; an der Innenfläche der abgestossenen Cutis findet sich nur ganz wenig, grösstentheils vertrockneter Eiter. Die Conjunctiva ist jetzt nur noch mässig geröthet, stellenweise leicht nekrotisch, secernirt wenig, die Cornea ziemlich stark diffus getrübt. Der Substanzverlust der Haut glich sich weiterhin durch Narbenretraction bedeutend aus, unter Bildung eines leichten Ektropions; dagegen kam es nur zu geringer Schrumpfung der Bindehaut. In der Hornhaut trat ausgebreitete Vascularisation auf, wonach die Trübung sich bedeutend aufhellte. Nach 3 Monaten war der Process ziemlich abgelaufen.

Was bei diesem Versuch, abgesehen von der enorm starken Wirkung minimaler Mengen der toxischen Substanz, besonders auffällt, ist die viel grössere Intensität der Wirkung auf die Haut, im Vergleich mit der auf die Bindehaut und Hornhaut. Es dürfte dies wohl dadurch zu erklären sein, dass der grösste Theil des Giftes durch die Bindehaut- und Thränensecretion rasch aus dem Bindehautsack entfernt wurde und auf der Lidhaut liegen blieb. Bei der ziemlich geringen Eiterung, welche die Lösung der nekrotischen Hautpartie begleitete, war natürlich die Mitwirkung von Mikrobien nicht ausgeschlossen, so dass der Versuch hierüber keinen Aufschluss giebt.

Dass das Thiodiglycolchlorid unter Umständen auch Eiterung erregen kann, ergab sich aus einem anderen, durch Prüfung auf Mikrobien als rein erwiesenen Versuch, bei dem ich ein wenig von der Substanz in einem Glasröhrchen in die vordere Augenkammer eines Kaninchens brachte.

1887 Versuch 19.

Das Röhrchen und alle Instrumente waren sterilisirt, die Substanz an sich steril; die in dem Röhrchen eingeführte Menge mochte etwa $^3/_4$ Cubmm. betragen. Die Entzündung

entwickelte sich hier etwas langsamer, erreichte aber denselben Höhegrad, nur dass es hier, wie zu erwarten war, nicht zu Nekrose der Lidhaut kam.

Schon nach einem Tag trat am offenen Ende des Röhrchens ein kleines Eiterknöpfchen auf, das sich allmälig bis auf 5 mm Durchmesser vergrösserte, während sich am Boden der vorderen Kammer ein Hypopyon von 4 mm entwickelte; Hornhaut stark getrübt, Bindehautsecretion zeitweise sehr reichlich, der dem Eiterknopf am offenen Ende des Röhrchens benachbarte Theil der Conjunctiva zeigte kleine Flecke von fibrinösem Belag. Nach 5–6 Tagen fing die Entzündung an langsam zurückzugehen, die Hornhaut gegenüber dem Röhrchenende wurde eitrig infiltrirt und buchtete sich vor. Nach 16 Tagen wird die Stelle punktirt und mit geglühter Platinpincette ein eitriges Gerinnsel ausgezogen, das zur Cultur auf Nährgelatine gebracht wird. Die Cultur bleibt steril; auch die mikroskopische Untersuchung des eitrigen Exsudates lässt keine Kokken erkennen. Das Röhrchen war zurückgeblieben, drängte sich aber am 33. Tage an der Oeffnung vor und liess sich leicht mit der Pincette ausziehen, sein Inhalt war völlig klar. Schon vorher hatte sich ausgebreitete Vascularisation der Hornhaut entwickelt, die jetzt, wie auch die Bindehautinjection, allmälig zurückging. Nach 8 Wochen war die Perforationsstelle mit adhärentem Leukom glatt geheilt, die Hornhaut beträchtlich aufgehellt, doch bestand noch längere Zeit eine kleine ulceröse Stelle der Conjunctiva, die eine leichte Absonderung unterhielt.

Das negative Resultat der Untersuchung auf Mikrobien berechtigt zu dem Schlusse, dass auch das Thiodiglycolchlorid zu den eitererzeugenden Entzündungserregern gehört, doch wäre es wünschenswerth, das Ergebniss dieses einzig gebliebenen Versuches durch einige weitere zu controliren. Im Verhältniss zu der grossen Stärke der entzündungerregenden Wirkung muss die Fähigkeit der Substanz, Leukocytenemigration anzuregen, als eine nur mässige bezeichnet werden.

XXVII. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung des Jequirity.

Bei dem lebhaften Interesse, welches sich in neuerer Zeit der intensiv entzündungerregenden Wirkung des Jequirity zugewendet hat, schien es mir geboten, auch diese Substanz in das Bereich meiner Untersuchungen zu ziehen, und da am Auge bisher vorzugsweise ihre Wirkung auf die unverletzte Oberfläche des Organs geprüft wurde, einige Versuche über die Folgen ihrer Einführung in das Innere des Auges anzustellen.

Ich brachte daher je ein ca. 2 mm langes, schmales Stückchen einer Paternostererbse durch einen kleinen Lanzenschnitt aseptisch an beiden Augen in die vordere Kammer eines Kaninchens. Durch Abwaschen der Schale mit absolutem Alkohol und Zerdrücken der Erbse in einer sterilisirten Reibschale erhält man leicht ein passendes Stückchen der Marksubstanz, das sich als mikrobienfrei erweist. Das Thier starb nach 16 Stunden unter meinen Augen, nachdem es bis dahin munter gewesen war und noch ehe es am Auge zu entzündlicher Reaction kam. Das Auge war nur wenig injicirt, und das eingebrachte Stückchen lag ohne umhüllendes Exsudat frei auf der Iris. Die Section ergab einen Befund, wie er auch sonst bei Vergiftung mit Jequirity beobachtet ist.

Lungen sehr blutreich, im rechten Herzen weiche Gerinnsel; Emphysem des Pericards; Magen- und Darmschleimhaut von zahlreichen kleinen Hämorrhagien durchsetzt und mit reichlichem eitrigem Schleim bedeckt; im Mesenterium ausgedehnte hämorrhagische Infiltration; Nieren partiell hyperämisch; Blut auffallend wässerig, enthält nur sehr spärliche weisse Blutkörper, deren Grösse die der rothen nicht oder kaum übertrifft.

Das eingebrachte Stückchen fand sich durch etwas Fibrin an die Oberfläche der Iris angeheftet; in der Pupille eine dünne Fibrinhaut, wie auch bei Einführung indifferenter Fremdkörper, die aber eine mässige Menge von Leukocyten einschloss. Die Hornhaut vor dem Stückchen zeigte eine ganz leichte Trübung, die mit Wahrscheinlichkeit auf beginnende Quellung durch partielle Nekrose des Endothels zu beziehen war, da das letztere nach Behandlung mit Silberlösung einen umschriebenen Defect darbot. (1886 Vers. 6a.)

Etwas später, zwischen 24 und 36 Stunden, erfolgte der Tod, als ich einem Kaninchen ein noch kleineres Stückchen im Grunde eines mit destil-

lirtem Wasser gefüllten Röhrchens in die vordere Kammer beider Augen einführte. Hier war es auch schon zu beginnender Entzündung mit geringer, vorwiegend fibrinöser Exsudation auf der Iris gekommen, deren Entwickelung in die letzte Zeit des Lebens gefallen war.

Sectionsbefund:

Conjunctiva chemotisch und von kleinen Extravasaten durchsetzt. Das Röhrchen von einer dünnen Fibrinschicht eingeschlossen, die ziemlich zahlreiche Leukocyten enthält, die Pupille und angrenzende Iris überzieht und die Oeffnung des Röhrchens deckt. Das Lumen des letzteren ist frei.

Das Kammerwasser enthält nur spärliche weisse und rothe Blutkörper, gerinnt spontan zu einer weichen Gallerte und giebt mit NO^3H käsigen Eiweissniederschlag.

Die Hornhaut zeigt in der Gegend des Röhrchens eine leichte Trübung mit entsprechendem Endotheldefect; der Endothellücke sind zahlreiche, vacuolär degenerirte Leukocyten aufgelagert, die sich auch vereinzelt im Hornhautgewebe zu finden scheinen. (1883 Versuch LVI und LVII.)

Den weiteren Verlauf des Processes konnte ich in einem anderen Falle beobachten, wo ich nur an einem Auge ein Jequirity-Röhrchen einführte und wo das Leben erhalten blieb. Hier kam es nach einem Tag zu beträchtlicher Chemosis und diffuser Hornhauttrübung, wozu in den folgenden Tagen starke Lidschwellung, fibrinöse Exsudation auf der Conjunctiva, besonders am oberen und unteren Hornhautrand, eitrige Infiltration der Randzone der Hornhaut und zuletzt ausgedehnte diphtheroïde Veränderung des oberen Tarsaltheils und der Uebergangsfalte der Bindehaut dazutraten. Durch die stark getrübte und ganz unempfindliche Hornhaut war das Röhrchen und nach unten hin blutig gefärbter Inhalt eben noch zu erkennen.

Die nach 6 Tagen vorgenommene Section bestätigte den angegebenen Befund. Das Röhrchen wurde auf Gelatine zum Culturversuch gebracht, der, 8 Tage lang fortgesetzt, negativ blieb. Im Lumen fand sich noch der Rest des Jequiritystückchens, ausserdem fast klarer Inhalt, ohne Zellen, nur mit etwas Fibrin; auch an Tinctionspräparaten keine Mikrobien nachweisbar.

Auf der Iris, besonders dem unteren Theil derselben und am Pupillarrand, liegt eine dünne Schicht eines derben Fibrinnetzes mit spärlichen eingelagerten Leukocyten und kleinen, durch Haematoxylin dunkel gefärbten Körnern, die wohl Zerfallsproducte von Kernen sind. Iris und Ciliarfortsätze sind verdickt, der Glaskörper von Eiweiss durchtränkt, enthält ausserdem feine Fibrinnetze und vereinzelte Gruppen von Leukocyten. (1881 Vers. 51.)

Dass in den zuerst angeführten Versuchen der Tod der Thiere wirklich durch die Einführung der minimalen Stückchen der Jequirity-Erbse in das Innere des Auges verursacht wurde, wird, abgesehen von dem characteristischen Sectionsbefund, durch die vielfach erprobte starke Giftigkeit des Jequirity bewiesen. Insbesondere

stimmen meine Versuche direct überein mit den Beobachtungen von Bruylants und Venneman[1]), welche Kaninchen nach Einführung von 2—5 mgr trockener Jequirity-Paste unter die Haut des Ohres in kurzer Zeit sterben sahen. Wägungen von ungefähr gleich grossen Stückchen der Jequirity-Erbse, wie die zu meinen Versuchen benutzten, ergaben mir gerade dasselbe Gewicht. Dass im ersten Versuch der Tod früher eintrat, als es zur Entstehung von Entzündungserscheinungen an der Einführungsstelle gekommen war, kann nicht auffallen, da der Jequiritywirkung bekanntlich eine Art von Incubationsstadium vorhergeht, während dessen nach den Untersuchungen der soeben genannten Forscher durch die Keimung der Samen der wirksame Stoff erst gebildet wird. Das Jequiritin, welches sie zuerst annähernd rein dargestellt haben, ist als solches nicht in den Samen enthalten, sondern entsteht erst während deren Keimung; es ist ein in Wasser lösliches Ferment, das durch Kochhitze zerstört wird[2]). Offenbar wurde das im Auge gebildete Jequiritin sehr rasch resorbirt, so dass bei der allmäligen Entstehung desselben in der ersten Zeit keine zu einer merklichen localen Wirkung ausreichende Menge vorhanden war. Erst allmälig kam es, wenn das Leben erhalten blieb, durch die anhaltende Wirkung der immer stärker gewordenen Concentration zu einer beträchtlichen Höhe des localen Processes, der sich in Bezug auf die direct betroffenen Theile, insbesondere die Hornhaut, mehr als Nekrose, in weiterer Linie dagegen als Entzündung mit vorwiegend fibrinöser Exsudation darstellte. Der sanguinolente Inhalt der vorderen Kammer und die geringe Menge des daselbst gelieferten Exsudates zeigen, dass auch in der Iris die Schädigung des Gewebes sehr bald einen Grad erreichte, der mit erheblicher Circulationsstörung verbunden war und der Nekrose mindestens sehr nahe stand. Selbst die Bindehaut wurde später in weiter Ausdehnung von einer solchen nekrotisirenden Entzündung ergriffen. Soweit es zur Exsudation im Inneren des Auges kam, war diese aber wie sonst auf der Conjunctiva oder auf anderen Schleimhäuten, eine fibrinöse mit nur mässigem Leukocytengehalt.

Die weite Verbreitung der Entzündungserscheinungen am Auge, die hochgradige Betheiligung der Bindehaut und Lider, wohin die Substanz auf dem Wege der Diffusion gelangte, zeigen wieder sehr anschaulich, wie minimale Mengen des Giftes zu einer höchst intensiven Wirkung genügen. Da die Intensität der Veränderungen mit der Entfernung von dem Orte des Giftes im Allgemeinen abnahm und sich nicht über die nähere Umgebung des Auges hinaus erstreckte, so kann die Entzündung der Conjunctiva und der Lider nur

1) Bruylants et Venneman. Le jéquirity et son principe phlogogène. Bull. de l'Acad. R. de méd. de Belgique. 3e sér. T. XVIII. No. 1 (1884).

2) Nach neueren Untersuchungen von S. Martin und R. N. Wolfenden (veröffentlicht in den Proc. Roy. Soc. XLVI, wieder abgedruckt im Amer. Journ. of pharmacy. Vol. XX. July 1890) sollen im Jequirity zwei in ihren Wirkungen ähnliche Proteïde enthalten sein, die als ein Globulin und eine Albumose bezeichnet werden.

durch eine locale Verbreitung des Giftes bedingt gewesen sein. Es ist zwar noch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass das in der vorderen Kammer resorbirte Gift durch die Bindehaut und Thränendrüse wieder ausgeschieden werde und so auf indirectem Wege eine locale Wirkung erzeuge. Diese Möglichkeit wird aber dadurch widerlegt, dass in dem nicht geimpften Auge unseres dritten Versuchsthieres keine Entzündung auftrat, welche doch hätte entstehen müssen, da das einmal in die Circulation gelangte Gift ebensowohl am einen wie am anderen Auge wieder ausgeschieden werden müsste. Auch ist, soviel ich gefunden habe, bei subcutaner Application des Jequirity keine Ophthalmie beobachtet; (nur Absonderung einer milchigen Flüssigkeit, offenbar Secret der Harder'schen Drüse, wie ich dies auch sonst bei Kaninchen kurz vor dem Tode gesehen habe, finde ich angegeben.) Die Lösung der wirksamen Substanz kann also zur Conjunctiva und den Lidern nur auf dem Wege der Diffusion durch die Hornhaut hindurch gelangt sein, wobei sie ausserordentlich verdünnt werden musste. Es verhält sich hier ähnlich wie bei dem Crotonöl, nur dass dabei zwei mögliche Fehlerquellen sicherer auszuschliessen sind. Die eine Fehlerquelle ist eine geringe Verunreinigung der Hornhautwunde durch die schädliche Substanz; diese ist bei der Einführung der festen Jequirity-Masse im Grunde eines Röhrchens ganz unmöglich; die zweite das eine Zeit lang nach der Eröffnung der vorderen Kammer fortdauernde Ausfliessen des Kammerwassers, wodurch etwas von der Noxa direct nach aussen geführt werden kann. Diese Möglichkeit kommt hier deshalb nicht in Betracht, weil das Jequiritin gar nicht in dem Samen fertig enthalten ist, sondern erst allmälig entsteht und frühestens nach 3—4 Stunden die ersten Erscheinungen macht, welche Zeit schon zur Verklebung der Wunde beim Kaninchen ausreicht. Obwohl ich auch bei den Croton-Versuchen durch geeignete Vorsichtsmassregeln die erwähnten Fehlerquellen zu vermeiden gesucht habe, so ist doch der Jequirity-Versuch noch überzeugender. Ich lege auf dieses Ergebniss deshalb besonderes Gewicht, weil es sich auf andere, weniger stark wirkende Substanzen übertragen lässt und die Erklärung der Fernwirkung derselben durch Diffusion gelöster Bestandtheile wesentlich unterstützt, Quantitative Bestimmungen über das Minimum der zu einer Wirkung nothwendigen Menge verdanken wir Bruylants und Venneman, welche mit $^1/_{100}$ mgr Jequiritin, ja zuweilen mit der Hälfte dieser Dosis, beim Kaninchen die characteristische Conjunctivitis erzeugen konnten.

Dass Mikrobien keinen wesentlichen Antheil an der Wirkung haben, wie von Sattler[1]) und von Cornil und Berlioz[2]) angenommen wurde, sondern

1) Sattler. Ueber die Natur der Jequirity-Ophthalmie. Zehend. Monatsbl. f. Augenheilk. 1883. S. 207 bis 227; die Jequirity-Ophthalmie. Wiener med. Wochenschr. 1883. N. 17—21.

2) Cornil et Berlioz. Expériences sur l'empoisonnement par les bacilles de la macération du Jéquirity. Arch. de physiol. norm. et path. 1883. No. 8.

nur als Complication in Betracht kommen, habe ich auch bei meinen Versuchen, im Einklang mit den Angaben von v. Hippel[1]), Manfredi[2]), Bruylants und Venneman[3]), Neisser[4]), Salomonsen und Christmas Dirckinck-Holmfeld[5]) und E. Klein[6]) bestätigt gefunden.

1) v. Hippel. Ueber die Jequirity-Ophthalmie. v. Gräfe's Arch. XXIX. 4. 1883.

2) Manfredi. La Congiuntivite jequiritica. Mem. della R. Accad. di Sc. di Modena. Vol. VII. Ser. II. Sed. di 17. giugn. e di 9. lugl. 1883.

3) loc. cit.

4) Neisser. Ueber die Natur der Jequirity-Ophthalmie. Fortschr. d. Med. 1884. N. 3. 1. Febr.

5) Salomonsen u. Christmas Dirckinck-Holmfeld. Die Aetiologie der Jequirity-Ophthalmie. Fortschr. d. Med. 1884. No. 3.

6) E. Klein. Ein Beitrag zur Aetiologie der Jequirity-Ophthalmie. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1884. No. 8 und 11.

XXVIII. ABSCHNITT.

Versuche über die entzündungerregende Wirkung des Indigo.

Bei zu anderem Zwecke angestellten Injectionen von Indigopulver in die vordere Augenkammer machte ich die Beobachtung, dass diese Substanz sehr stark entzündungerregend wirkt und dass die dabei vorkommenden Erscheinungen, namentlich auch durch das acute Auftreten spontaner Perforation an der Sclerocornealgrenze mit denen nach Injection von sterilisirten Staphylococcus-Suspensionen, wie ich sie im XII. Abschnitt beschrieben habe, auffallend übereinstimmen. Bei der bekannten Unlöslichkeit des Indigo in Wasser war ich durch diese Beobachtung sehr überrascht und wurde dadurch zu weiteren Untersuchungen veranlasst.

Da die Indigo-Suspension im Dampftopf sterilisirt und der Versuch mit antiseptischen Cautelen ausgeführt worden war, konnte ich schon von vornherein nicht an eine zufällige Verunreinigung mit Mikrobien denken; auch blieb ein Culturversuch mit dem eitrig-fibrinösen Exsudat der vorderen Kammer (vom dritten Versuchstag) steril. Da ferner in vier weiteren Versuchen ganz dieselben Erscheinungen immer wiederkehrten und da auch bei diesen die mehrfach angestellten Culturversuche stets ein negatives Resultat lieferten, so konnte nicht daran gezweifelt werden, dass wirklich der Indigo als Ursache der eitrigen Entzündung zu betrachten war. Ich hatte zu den früheren Versuchen immer nur die gleiche Indigosorte benutzt und habe mir deshalb neuerdings noch aus einer anderen Quelle besten Bengal-Indigo verschafft, aber auch mit diesem wiederum in zwei Versuchen (1890 Versuch LIX und LX) ganz dieselben Wirkungen erhalten.

Die letzteren characterisirten sich als acute Iritis mit eitrig-fibrinösem Exsudat, welches den auf die Iris und Pupille abgelagerten Indigo einschloss, und mit Hypopyon, Beides durch den Indigo mehr oder minder blau gefärbt. War wenig Indigo in der vorderen Kammer zurückgeblieben, so ging die Entzündung nach 5—6 Tagen zurück, wobei sich der Farbstoff durch Resorption rasch verminderte; bei grösseren Mengen trat regelmässig neben dem unteren

Hornhautrand eine spontane Perforation des Bulbus im Bereich der Sclera auf, die sich zuerst durch eine Vortreibung der blutig unterlaufenen Bindehaut bemerkbar machte, also offenbar von der Tiefe ausging. Unter 5 Versuchen trat sie in sämmtlichen drei Fällen, wo viel Indigo injicirt worden war, constant nach 2—3 Tagen auf, wodurch allein schon der Gedanke an eine zufällige Entstehung ausgeschlossen wird.

Die anatomische Untersuchung eines solchen Auges, wo nach zwei Tagen der erste Beginn von Perforation am unteren Hornhautrande bemerkt wurde, ergab in diesem Stadium folgenden Befund.

Der an dem eben getödteten Thier (1886 Versuch 113) mit Vorsicht herausgenommene Bulbus ist weich und zeigt neben dem unteren Hornhautrand eine blutige Suffusion der Scleralbindehaut, die aber noch nicht perforirt ist. Durch die getrübte und stark verdickte Hornhaut schimmert bläulich gefärbtes, eitriges Exsudat hindurch, das sich durch die schlaffe Hornhaut hin- und herschieben lässt. Nachdem die letztere im oberen Umfang eingeschnitten ist, werden von dem bläulichen Eiter mit Platindraht drei Strichculturen auf Agar und Gelatine angesetzt, die sämmtlich steril bleiben.

Der Bulbus wird jetzt im Aequator halbirt; die hintere Hälfte ist makroskopisch normal. An der vorderen Hälfte erscheinen die Ciliarfortsätze stark hyperämisch und der Ciliarkörper nach unten blutig durchtränkt. Der die Linse umgebende Theil des Glaskörpers ist von fibrinöser Exsudation mit ziemlich spärlichen Lymphkörperchen durchsetzt und leicht getrübt. Nach Ablösung der Insertion des Ciliarkörpers und der Iris tritt eine spaltförmige Perforation der Sclera hervor, mit blutig imbibirten Rändern, die etwa 1 mm vom Hornhautrande absteht.

Die Iris und Pupille sind von einer dünnen, mehrfach durchbrochenen Schicht dunkelblau gefärbten Exsudates bedeckt, das der Iris innig anhängt und aus dicht gedrängten Eiterkörperchen in einem nur in der Pupille deutlich hervortretenden Fibrinnetz besteht; die meisten Eiterkörperchen enthalten Indigokörnchen, daneben findet sich auch noch freier Farbstoff. Auch die Eiterzellen des Hypopyons sind reichlich mit Indigokörnchen erfüllt. Färbungspräparate lassen keine Kokken erkennen.

Die äussere, an das Exsudat angrenzende Schicht der Iris zeigt sich an Dickendurchschnitten sehr dicht von Leukocyten infiltrirt, besonders an den Stellen, wo reichlichere Mengen von Indigo liegen; viele derselben enthalten Indigokörnchen und von hier aus sind indigohaltige Zellen auch noch weiter in das Irisgewebe zerstreut. Doch verlieren sie sich in der Tiefe des Gewebes bald, wie überhaupt die tiefere Schicht der Iris keine auffallende zellige Infiltration zeigt.

In einem anderen Versuch vom dritten Tage (1886 Versuch 111), der im Wesentlichen denselben anatomischen Befund zeigte, wurden nach Celloidineinbettung Totalschnitte des Bulbus in meridionaler Richtung gemacht, an denen weiterer Aufschluss über das Verhalten der Theile in der Gegend der Perforation gewonnen wurde. Dieselbe lag auch hier nach rückwärts von der Irisinsertion; durch die weit klaffende Lücke war der stark hyperämische, aber nur mässig mit Zellen infiltrirte Ciliarkörper vorgefallen und von sanguinolenter Gerinnungsmasse bedeckt. An den Rändern der Perforation war das Scleralgewebe ungemein stark gelockert, aufgefasert und reichlich von Leukocyten durchsetzt. Die letzteren lagen besonders dicht im Kammerwinkel und dem episcleralen Gewebe bis zum Hornhautrande hin, weniger dicht im Gewebe der Sclera selbst. Die Fibrillen des Scleralgewebes waren in grosser

Ausdehnung völlig auseinander gewichen, indem die sie verbindende Kittsubstanz zur Lösung gekommen war. Letzteres zeigte sich auch an Schnitten von den seitlich an die Perforation grenzenden Theilen. Die Sclera war hier noch nicht durchtrennt, sondern nur stark und von beiden Flächen her verdünnt, wie wenn sie durch die weit gediehene Erweichung dem Augendruck nachgegeben hätte und die Fibrillenbündel auseinander gezogen worden wären. Ueber die so veränderte Stelle sah man noch die stark verdickte Conjunctiva sammt Epithel ohne Continuitätstrennung hinüberziehen. Die eitrige Infiltration erstreckte sich nur wenig über den Hornhautrand hinüber; dagegen waren noch etwas weiter in die Hornhaut hinein in das Gewebe der letzteren zahlreiche trübe Fibringewirre von der Art, wie ich sie bei der Aspergillus-Keratitis (Seite 44) beschrieben habe, eingelagert.

Während sonst in allen Fällen, selbst noch am 9. Tage nach der Injection (1886 Vers. 12 und 13), in dem Exsudat der vorderen Kammer eine reichliche Menge indigohaltiger Leukocyten gefunden wurde und Nichts auf eine etwaige Reduction oder sonstige Veränderung des Indigo in den Zellen hinwies, war dies in dem soeben geschilderten Versuche nicht der Fall. Es liessen sich kaum einige wenige indigohaltige Zellen nachweisen; auch trat der Indigo nur in gröberen Partikeln auf, während die sonst sehr zahlreich vorhandenen feinen Körnchen fehlten. Da dieses Auge allein in Flemming'scher Lösung gehärtet war, vermuthe ich, dass die feineren Indigokörnchen durch die Chromsäure und Osmiumsäure zersetzt worden waren, und nur die gröberen Theilchen übrig blieben, zumal Indigoblau durch verdünnte Chromsäure in Isatin verwandelt werden soll.

Jedenfalls ist nicht daran zu zweifeln, dass die bei diesen Versuchen beobachtete allmälige Resorption des Indigo mindestens zum Theil in derselben Weise zu Stande kommt, wie bei anderen körnigen Substanzen, durch Aufnahme in Leukocyten und Rückwanderung der mit Körnchen beladenen Zellen in die umgebenden Gewebe.

In Bezug auf die Erklärung der spontanen Perforation an der Sclerocornealgrenze brauche ich nur auf das bei den Versuchen mit sterilisirten Staphylococcus-Aufschwemmungen Gesagte zu verweisen. Alles was dort über die Unmöglichkeit eines rein traumatischen Ursprungs dieser Perforationen gesagt ist, hat auch hier seine volle Geltung. Ebenso wies auch hier der histologische Befund klar darauf hin, dass es sich um einen Erweichungsprocess der Gewebe handelt, bei welchem zunächst die Bindegewebsfibrillen noch ungelöst bleiben, während die sie zusammenhaltende Kittsubstanz schon zur Lösung gekommen ist. Die Stelle, wo die Perforation auftritt, war wiederum constant die Sclerocornealgrenze, gleich hinter der Irisinsertion, wo die stetige Filtration der intraocularen Flüssigkeit eine reichliche Durchtränkung der Gewebe mit dem ihre Erweichung bewirkenden Ferment zur Folge hat.

Wie schon bei den Staphylococcus-Versuchen bemerkt wurde, bin ich zu der Ansicht gekommen, dass die gewebslösende Wirkung bei der eitrigen

Entzündung durch ein von den Leukocyten geliefertes Ferment vermittelt wird. Es könnte dabei nur der Umstand auffallend erscheinen, dass die Erweichung der Sclera schon in einem Stadium beginnt, wo das Gewebe noch gar nicht so dicht von Eiterkörperchen durchsetzt ist, wie man dies bei der Vereiterung der Gewebe zu sehen gewohnt ist und wie ich es auch in anderen Versuchen beobachtet habe. Es ist aber hier zu bedenken, dass schon im Beginn der Erweichung der Augendruck die betroffene Stelle auszudehnen sucht, so dass die Fibrillen noch stärker gelockert werden und darum keine dichte zellige Infiltration zeigen können und dass ein von den Eiterkörperchen geliefertes Ferment sehr wohl auf gewissen Abstand hin wirken kann. Ich werde diese Erklärung des Hergangs im XXXVIII. Abschnitt durch weitere Versuche wahrscheinlich machen.

Jedenfalls kann nicht daran gedacht werden, dem Indigo selbst eine gewebslösende Wirkung zuzuschreiben. Es geht dies namentlich daraus hervor, dass Injectionen in das Hornhautgewebe, die theils unabsichtlich bei den Injectionen in die vordere Kammer mit zu Stande kamen, theils als besondere Versuche (1886 Versuch 112 und 114) ausgeführt wurden, durchaus keine Erweichung der Hornhaut bewirkten. Die bei letzteren auftretende Entzündung war nur mässig.

Bei ziemlich geringer Injection trat ein sehr zarter Trübungshof um den blauen Streifen an der Injectionsstelle auf, der selbst kaum merklich infiltrirt war. Trotzdem fand sich bei der mikroskopischen Untersuchung der blaue Stichcanal reichlich von Eiterzellen durchsetzt, von denen nach zwei Tagen ein Theil schon Indigokörnchen aufgenommen hatte, während die überwiegende Menge des Indigo extracellulär zu liegen schien. Später kam es zu umschriebener Gefässentwickelung vom Rande her bis in die Gegend des Stichcanals hinein, die dann wieder zurückging. Der blaue Streifen schien im Lauf der Zeit allmälig etwas blasser und weniger dicht zu werden. Nach 4 Wochen war sämmtlicher Indigo in dicht davon erfüllte Zellen eingeschlossen, von der ein- bis mehrfachen Grösse eines Lymphkörperchens, die durch enge Aneinanderlagerung sich gegenseitig abplatteten und zwischen denen sich feine Gefässe verbreiteten.

Die entzündungerregende Wirkung des Indigo machte sich selbst dann geltend, wenn die Substanz im Grunde eines kleinen Röhrchens in die vordere Kammer eingeführt wurde (1886 Versuch 46a und b), indem das Röhrchen sich zum Theil mit eitrigem Exsudat füllte, dessen Zellen Indigokörnchen einschlossen.

Im Verlauf einer Woche sah man in dem Röhrchen, in dessen Grunde sich ein circa 2 mm hoher Absatz von Indigo befand, während der Rest mit destillirtem Wasser gefüllt war, oberhalb des Indigo eine stetig zunehmende Einlagerung von Eiter auftreten, während das Auge nur wenig injicirt war und übrigens keine Spur von Exsudation erkennen liess. Nach Beendigung des Versuches, nach 8 Tagen, sah man im Grunde des Röhrchens 1 mm hoch dunkelblauen Indigo; dann kam eine $1^1/_2$ mm hohe Schicht bläulich gefärbten Eiters,

deren Farbe unten allmälig in die dunklere des Indigo überging; weiter nach oben fand sich noch ein lockerer Eiterbelag der Wandung, während das übrige Lumen mit einem zellenärmeren Fibrinnetz erfüllt war. Indigohaltige Zellen waren hier nur in mässiger Menge vorhanden. Ein am anderen Auge eingeführtes Controlröhrchen mit destillirtem Wasser zeigte gar keinen Absatz von Eiterzellen und enthielt nur ein lockeres Fibrinnetz, in welches keine oder nur äusserst spärliche Leukocyten eingelagert waren. Ein vor der mikroskopischen Untersuchung vorgenommener Culturversuch mit beiden Röhrchen hatte den Versuch als rein erwiesen.

Ich komme im XXXIV. Abschnitt noch auf die bei dieser Versuchsanordnung zu beobachtenden Erscheinungen zurück; hier soll deren Mittheilung nur dazu dienen, die Intensität der entzündungerregenden Wirkung des Indigo zu veranschaulichen, da von dieser so schwer löslichen Substanz gewiss nur minimale Spuren des Röhrcheninhaltes zur Lösung kamen.

Da der Indigo bekanntlich ein Gemenge verschiedener chemischer Substanzen darstellt und, ausser dem die Hauptmenge bildenden Indigblau oder Indigotin, noch eine Anzahl anderer organischer Verbindungen enthält, fragt es sich, welchem Bestandtheil die stark entzündungerregende Wirkung zukommt. Ich habe in dieser Beziehung zunächst ermittelt, dass das Indigotin dieser Stoff nicht ist, obwohl ihm ein gewisser Grad von Reizwirkung ebenfalls zukommt. Injection von in destillirtem Wasser suspendirtem reinem Indigotin in die vordere Kammer bewirkte Anfangs nur mässige Bindehautinjection, die sich aber in den nächsten Tagen beträchtlich steigerte, mit Chemosis und Irishyperämie verbunden war und erst nach 7 Tagen zurückzugehen begann. Es trat aber keine eitrige Exsudation auf, das Indigotin wurde in ein Fibringerinnsel eingeschlossen, das nach drei Tagen nur wenige, nach 8 Tagen sehr zahlreiche Leukocyten einschloss, von denen aber nur der kleinere Theil Farbstoffkörnchen enthielt. Die Hornhaut war diffus getrübt und ihr Endothel abgestossen. Von eitriger Infiltration oder Nekrose an der Sclerocornealgrenze war nicht das Mindeste zu bemerken, obwohl sehr viel Farbstoff in der vorderen Kammer zurückgeblieben war. (1886 Versuch 130 und 131.)

Auch in ganz mit Indigotin gefüllten Röhrchen, die in die vordere Kammer eingeführt wurden, trat keine für das blosse Auge bemerkliche Eitereinlagerung auf, doch fanden sich an den Enden der Röhrchen zwischen dem Indigotin mehr oder minder reichliche Leukocyten, von denen die Mehrzahl Farbstoff in verschiedener Menge aufgenommen hatte, ähnlich wie ich dies bei später mitzutheilenden Versuchen mit anderen körnigen Farbstoffen beobachtet habe. (1886 Versuch 125—127.)

Welches die hauptsächlich wirksame Substanz ist, habe ich bisher noch nicht feststellen können, doch will ich die Beobachtungen, die ich bei einigen zu diesem Zweck angestellten Versuchen gemacht habe, hier noch kurz mittheilen.

Die Aehnlichkeit der Wirkung mit der des gekochten Staphylococcus legte die Vermuthung nahe, dass es sich bei beiden um dieselbe wirksame Substanz mikrobischen Ursprungs handeln möge. Bekanntlich verdankt der Indigo seine Entstehung einem Gährungsprocess, welcher nach Alvarez[1]) durch einen Bacillus bewirkt wird, der mit dem des Rhinoscleroms und der Pneumonie grosse Aehnlichkeit haben soll. Intravenöse Injectionen dieses Bacillus wirkten bei Meerschweinchen tödlich, nach vorhergegangener Schwäche, erhöhter Reizbarkeit und Durchfall.

Culturen von dem zu den Versuchen benutzten Indigopulver entwickelten 4 oder 5 verschiedene Arten von Mikroorganismen, worunter aber der Alvarez'sche Indigobacillus nicht enthalten zu sein schien. Das Pulver selbst liess nach Fuchsinfärbung keine Mikroorganismen erkennen. Grössere Mengen von solchen können also wohl in dem Indigo nicht enthalten sein und die Wirkung scheint demnach einer bei der Indigogährung entstandenen toxisch wirkenden Substanz zugeschrieben werden zu müssen.

Durch Ausziehen mit Aether wurde das im Indigo enthaltene Indigroth in Lösung gebracht. Eine Probe davon gab auf Silberblech keine braune Färbung, enthielt also keine nachweisbare Menge in Aether löslichen Phlogosin's beigemischt. Das erhaltene Indigroth in kleinem Röhrchen in die vordere Kammer gebracht, erwies sich als schwach entzündungerregend; doch war die Wirkung zu gering, als dass das Indigroth als eigentlich wirksamer Bestandtheil gelten könnte. Nach vollständigem Ausziehen des Indigroth durch Aether und Chloroform wurde der Indigo mit salzsäurehaltigem Alkohol behandelt, wobei eine braune Lösung entstand, welche den Indigleim enthielt. Durch Neutralisation mit Kali wurde die in Lösung gegangene Substanz gefällt, der Niederschlag mit Alkohol ausgewaschen, wieder in Salzsäure gelöst und der trockene Rückstand mit Aether ausgezogen. Die sehr geringe Menge harziger Substanz, welche nach Verdunsten des Aether's zurückblieb, gab auf Silberblech keine deutliche Reaction und bewirkte auch auf der Bindehaut des Kaninchens nur geringe Reizung. Es müssten daher diese Untersuchungen, um ein Resultat zu liefern, in grösserem Maassstab wieder aufgenommen werden.

1) Alvarez. Sur un nouveau microbe, déterminant la fermentation indigotique et la production de l'indigo bleu. Compt. rend. de l'Acad. des Sc. CV, No. 5, p. 286 (1887).

XXIX. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung der Harnsäure.

Es schien mir von Interesse, auch die Stoffwechselproducte des normalen Organismus auf ihre etwaige entzündungerregende Wirkung zu prüfen. Meine Aufmerksamkeit richtete sich hier besonders auf die Harnsäure, deren Schwerlöslichkeit ein längeres Verweilen an Ort und Stelle verbürgt, so dass ein etwaiges Ausbleiben der Wirkung nicht darauf geschoben werden kann, dass die Substanz zu rasch wieder aufgesaugt worden sei. Bei der wichtigen Rolle, welche die Harnsäure bei der Gicht spielt, ist die Prüfung ihrer entzündungerregenden Wirkung auch in dieser Hinsicht von nicht geringer Bedeutung. Bekanntlich sind die Ansichten über den Grad der Schädlichkeit für die Gewebe des Körpers, welcher der Harnsäure zuzusprechen ist, getheilt. Ich selbst erwartete nicht, dass diese Substanz, welche bei Vögeln in grösserer Menge durch die Niere hindurchgeht, ohne Entzündungsvorgänge hervorzurufen, sich gegen andere Gewebe in hohem Grade feindlich erweisen würde. Man könnte zwar aus dem Umstande, dass in der Vogelniere die mit Harnsäure beladenen Epithelzellen regelmässig der Abstossung unterliegen, den Schluss ziehen, dass diese Zellen durch die Harnsäure zum Absterben gebracht und in Folge dessen abgestossen würden; allein derselbe Schluss wäre dann auch für den fettigen Inhalt der Epithelzellen der Milchdrüse und anderer fettabsondernder Drüsen berechtigt, deren Zellen ebenfalls bei der Reaction ausgestossen werden und zu Grunde gehen, während das Fett doch wohl als möglichst indifferent zu betrachten ist.

Indessen würden solche Erwägungen natürlich vor Thatsachen zurückzutreten haben, welche das Gegentheil bewiesen. In der That ist Ebstein[1]) bei seinen Untersuchungen über die Entstehung der Gicht, auf Grund von pathologisch-anatomischen Beobachtungen, wie von Thierversuchen, zu dem Schlusse gekommen, dass die Harnsäure eine die Gewebe auf das Schwerste benachtheiligende Substanz sei und dass ihr, wenigstens auf gewisse Gewebe, besonders auf die Hornhaut des Auges, eine entzündliche Reizwirkung zukomme.

1) Ebstein. Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882.

Ich wurde bei Gelegenheit der weiter unten mitzutheilenden Untersuchungen über den Einfluss verschiedener Substanzen auf die Leukocytenbewegung veranlasst, mich mit Versuchen über diesen Gegenstand zu beschäftigen. Ich hatte dabei unter Anderem auch die Harnsäure, und zwar zunächst nur als schwache und schwer lösliche Säure, unter die zu prüfenden Substanzen aufgenommen und hatte ein fast negatives Ergebniss erhalten, da in einem mit Harnsäure gefüllten, in die vordere Kammer gebrachten Glasröhrchen nur eine so geringfügige Leukocytenansammlung stattfand, wie sie auch bei mit Wasser oder schwacher Kochsalzlösung gefüllten Röhrchen beobachtet wurde.

Da hiernach der Harnsäure jedenfalls nur ein sehr geringer Einfluss auf die Auswanderung der Leukocyten zuzukommen schien, unternahm ich eine kleine Versuchsreihe zur weiteren Prüfung ihrer Wirkung im Inneren des Auges.

Was zunächst die Wirkung in der vorderen Augenkammer anlangt, so hat auch Ebstein daselbst keine Entzündung auftreten sehen, ebensowenig wie nach Einstäubung in den Conjunctivalsack. „Harnsäure, in Schüttelmixtur in die vordere Augenkammer von Kaninchen eingespritzt, verschwand langsam, binnen etwa 2 Wochen, ohne aber irgend welche augenfällige entzündliche Erscheinungen zu veranlassen. Indessen war entsprechend der Stelle, wo die Harnsäure gelegen hatte, eine Trübung im unteren Theil der Hornhaut zurückgeblieben.“ Ich kann das Ausbleiben irgend hervortretender Entzündungserscheinungen, selbst nach Einführung grosser Mengen von Harnsäure in die vordere Augenkammer, durchaus bestätigen, obwohl ein ganz leichter Entzündungsprocess, wie er auch bei chemisch indifferenten, namentlich pulverigen Substanzen, z. B. Zinnober, beobachtet wird, auch hier nicht ganz fehlte. Doch stand derselbe in seiner Intensität merklich hinter der Zinnoberwirkung zurück.

Ich theile den betreffenden Versuch etwas ausführlicher mit.

Um eine möglichst starke Wirkung zu erzielen, injicirte ich (1886 Vers. 115) eine Suspension fein gepulverter Harnsäure in destillirtem Wasser, die $^1/_4$ Stunde gekocht war, also eine concentrirte Lösung mit viel Harnsäure im Ueberschuss, von der soviel im Auge zurückblieb, dass der Absatz ein Viertel der Höhe der vorderen Kammer erfüllte. Bis zum nächsten Tag war schon der grösste Theil der Harnsäure verschwunden und nur ein kaum 1 mm hoher Absatz übrig. Injection gering, Pupille und unterer Theil der Iris, wie gewöhnlich bei Injection von pulverigen Substanzen, von einer zarten Fibrinschicht bedeckt, welche unten den Rest der Harnsäure einschloss und im weiteren Verlauf noch allmälig abnahm. Bei der nach 3 Tagen gemachten Section liess sich das zarte Fibrinhäutchen im Zusammenhang von der Iris abziehen. Es war im Allgemeinen zellenarm; nur unten waren in das Fibrinnetz zahlreiche kleine Zellen mit körnigem Inhalt, vermuthlich Harnsäurekörnchen, zum Theil auch Pigmentkörnchen, eingelagert.

Die Hornhaut zeigte im unteren Abschnitt, entsprechend der früheren Auflagerung, eine wenig ausgedehnte, zarte Trübung und am unteren Rande beginnende Vascularisation.

Ihr Endothel war grösstentheils gut erhalten und zeigte nur in die Kittleisten eingelagerte feine dunkle Körnchen, zumeist Pigmentmoleküle, zum Theil vielleicht auch Harnsäurekörnchen. Weiter nach unten wurde es unregelmässiger, von Vacuolen durchsetzt und fehlte zuletzt ganz. Im Bereich des Defectes waren der Hornhaut Leukocyten vereinzelt und in Gruppen aufgelagert, die gleichfalls die erwähnten Körnchen einschlossen. (Die Pigmentmoleküle stammten vom Pigmentblatt der Iris, die bei der Injection verletzt worden war, da ich die Canüle durch den Scleralrand und die Iris von hinten her in die vordere Kammer einführte.) Der getrübte Theil der Hornhaut zeigte eine geringe Leukocyteninfiltration, die gegen den Rand hin dichter wurde, wo auch die Gefässe sich etwas in die Hornhaut hinein fortgesetzt hatten.

Obwohl also eine sehr reichliche Menge Harnsäure eingeführt war, traten nur ziemlich geringe entzündliche Veränderungen auf, die voraussichtlich in wenigen Tagen spurlos zurückgegangen sein würden. Doch war es immerhin zu einer umschriebenen Schädigung des so überaus zarten Hornhautendothels, leichter Leukocyteneinwanderung und erstem Beginn von Randvascularisation der Hornhaut gekommen. Die rasche Aufsaugung der Harnsäure wurde in diesem Versuch dadurch begünstigt, dass wenig Kammerwasser abfloss und sie in Folge dessen nur in eine zarte Fibrinschicht eingeschlossen wurde. Wenn, wie dies bei Ebsteins Versuchen der Fall war, die Resorption der Harnsäure etwas längere Zeit erfordert, so ist es begreiflich, dass der leichte Entzündungsprocess eine bleibende Hornhauttrübung hinterlassen kann.

Jedenfalls ist aber das geschilderte Verhalten des Auges nach Einführung von Harnsäure in die vordere Augenkammer mit der Annahme einer erheblichen Schädlichkeit dieser Substanz nicht wohl vereinbar.

Nach diesem Ergebniss liess sich erwarten, dass die Einführung von Harnsäure in das Gewebe der Hornhaut noch geringere Folgen haben werde, was auch durch den Versuch bestätigt ward. Bei Injection der gekochten Suspension mit feinster Stichcanüle blieb nach Verschwinden des Anfangs aufgetretenen Quellungshofes in der Umgebung des Stichcanals ein breiter weisser Streifen von eingelagerter Harnsäure zurück, der bis zum nächsten Tag schon fast wieder verschwunden war. Das Auge war frei von Injection und nach einigen Tagen der Stichcanal nur bei genauer Untersuchung noch eben als zarte Trübung zu erkennen (1886 Vers. 116). Dasselbe Resultat erhielt ich durch Einführung feuchter Harnsäure in eine mit dem Linearmesser gemachte Taschenwunde; am folgenden Tag fand sich bei mikroskopischer Untersuchung im Stichcanal nur noch wenig feinkörnige Substanz, aber keine zellige Infiltration (1886 Vers. 124). Erst als ich in eine möglichst lange und weite Taschenwunde sehr viel Harnsäure in Substanz einbrachte (Vers. 124, 128, 132, 133), blieb der Wundcanal, auch nachdem die Harnsäure im Verlauf von 2—3 Tagen resorbirt war, graulich getrübt, auch hielt die geringe Bindehautinjection etwa eine Woche lang an. Doch nahm die Trübung sehr rasch ab und war nach 14 Tagen fast ganz zurückgegangen, so dass bald

nur eine kaum sichtbare Spur von Narbe hinterblieb. Die nach Ablauf von zwei Tagen vorgenommene histologische Untersuchung ergab, dass die nächste Umgebung des Stichcanals dicht mit Leukocyten infiltrirt war, welche die früher von der Harnsäure eingenommenen Gewebsspalten ausfüllten, während die Harnsäure daraus schon grösstentheils wieder verschwunden war. Folgender Versuch kann das Gesagte näher erläutern.

1886 Versuch 128.

Ein mit dem Linearmesser gemachter Einstich zwischen die Hornhautlamellen wird mit einem dünnen Spatelchen erweitert, und die Taschenwunde mit feuchter sterilisirter Harnsäure gefüllt, so dass ein $3^1/_2$ mm langer, $1^1/_2$ mm breiter, weisser Streifen entsteht, der sich von der umgebenden klaren Hornhaut scharf abhebt.

Nach 16 Stunden. Auge frei von Injection, auch sonst keine Veränderung.

Nach 2 Tagen. Stichcanal weniger opak, keine Bindehautinjection.

Section.

Der weissgrau getrübte Stichcanal erscheint an der frisch ausgeschnittenen Hornhaut von einem schmalen, zarten Trübungshof umgeben. Kammerwasser klar, Iris normal.

Die Trübung des Stichcanals erwies sich bei mikroskopischer Untersuchung als der Hauptsache nach bedingt durch eine ziemlich dichte Infiltration mit Leukocyten, zum geringeren Theil durch dazwischen liegende, feinkörnige, opake Substanz, vermuthlich Harnsäure. Die Zellen sind grösstentheils frei von körnigem Inhalt, nur an einer Stelle enthalten sie, wohl für Harnsäure anzusprechende, Körnchen und sind daselbst auch entsprechend grösser. Die Einlagerung findet sich, ausser im Stichcanal selbst, in damit zusammenhängenden spindelförmigen Lücken, welche durch Auseinanderweichen der Fibrillen entstanden, offenbar vorher mit Harnsäure vollgepfropft waren, an deren Stelle nun die Leukocyten getreten sind. In der nächsten Umgebung des Stichcanals sind noch zerstreute Leukocyten in das Gewebe eingelagert, desgleichen auch am Hornhautrande; der übrige Theil der Hornhaut ist aber davon völlig frei. Im Stichcanal und in dessen Nähe sind keine normalen Hornhautkörperchen nachweisbar; nach Haematoxylinfärbung erkennt man nur hier und da einzelne blass und ungleichmässig gefärbte Kerne derselben, während sie in der übrigen Hornhaut in der gewöhnlichen Weise hervortreten. In der Umgebung des Stichcanals finden sich, aber in sehr geringer Zahl, einige der bekannten, durch Proliferation der Hornhautkörperchen entstehenden, langen, spiess- oder spindelförmigen Zellen.

Der Pigmentsaum des Epithels am Hornhautrande ist verbreitert und gelockert und sendet feine, netzförmig verzweigte Ausläufer eine Strecke weit in die Hornhaut hinein. Dies lässt, nach sonstigen Erfahrungen, auf eine umschriebene Wucherung der Epithelzellen schliessen, durch welche sie in die Hornhaut hinein vorgeschoben werden. Doch ist das Epithel überall, auch im Bereich des Stichcanals wohl erhalten und hatte auch früher keinen Substanzverlust erkennen lassen. Nur sind in der Umgebung des Stichcanals die Epithelzellen von hellen Vacuolen durchsetzt, wodurch ihr Protoplasma ein netzförmiges Aussehen erhält.

Ueber das Endothel konnte ich Nichts ermitteln; doch fand ich dasselbe in einem anderen Versuch (132), der sonst das gleiche Verhalten darbot, überall und auch unterhalb des Stichcanals vollkommen gut erhalten. In diesem Versuch wurde auch durch eine Agarcultur von dem Inhalt des Stichcanals die Reinheit des Versuches von Mikrobien dargethan, was übrigens bei dem so reizlosen Verhalten des Auges kaum nöthig gewesen wäre.

Nach diesen Erfahrungen war mir nicht erklärlich, wie Ebstein durch Injection einer Lösung von Harnsäure in Natriumphosphat zellige Infiltrationen der Hornhaut erhalten konnte, welche in bleibende Leukome übergingen. Nach Injection einer mit Harnsäure gesättigten, filtrirten und sterilisirten 5 % Natriumphosphatlösung in die Hornhaut sah er die anfängliche Trübung nach einigen Stunden sich soweit aufhellen, dass sie nur bei focaler Beleuchtung erkennbar war; im Verlauf der nächsten Tage entstanden dann milchweisse Hornhautinfiltrate im Verbreitungsbezirk der Injectionsflüssigkeit, die später leukomatöse Trübungen hinterliessen. Die Abbildung eines Dickendurchschnittes der Hornhaut zeigt mit Leukocyten erfüllte Gewebsspalten, wie ich sie nach Einführung einer reichlichen Menge feuchter Harnsäure in das Hornhautgewebe beobachtet habe. Bei Injection der 5 % Natriumphosphatlösung ohne Harnsäure blieb die Entwickelung dieser Infiltrate aus. — Nach Injection einer Schüttelmixtur von Harnsäure erhielt Ebstein meist einen dem soeben angegebenen ganz gleichen Effect; einmal entstand sogar ein tiefer Substanzverlust, der sich später wieder mit Epithel überdeckte.

Bei Wiederholung des zuerst genannten Versuches habe ich jedoch ein wesentlich abweichendes Resultat erhalten. Die Injection einer 5 % Lösung von Natriumphosphat bewirkte eine Quellungstrübung der Hornhaut, welche sich nicht, wie Ebstein angiebt, nach 1—2 Stunden verlor, sondern erst nach ca. 8—14 Tagen allmälig zur Rückbildung kam, und sogar in der Mehrzahl der Fälle länger bestehen blieb, als nach Injection einer gleichen Menge der mit Harnsäure gesättigten Lösung; dies mag sich durch den Umstand erklären, dass das Alkali des Natriumphosphats durch die Harnsäure theilweise gebunden wird. An den Harnsäure-Augen ging meistens die Trübung ziemlich rasch zurück, und es blieb dann nur an ihrem Rande ein zarter, grauer Ring bestehen, der nach Injection von Natriumphosphat allein ebenfalls auftrat, wenn auch gewöhnlich etwas unvollständiger entwickelt, und der auf Einlagerung feinster Körnchen, vermuthlich aus Erdphosphaten, in die Hornhautgrundsubstanz beruhte; derselbe erhielt sich längere Zeit hindurch unverändert. In den ersten Tagen trat Bindehautinjection, entsprechend dem Grade und der Dauer der Quellungstrübung auf. Die anatomische Untersuchung wies mässige Leukocyteninfiltration und Verlust des Endothels im Bereich der Trübung nach, aber nur in der ersten Zeit und bei den Versuchs- und Control-Augen in ganz derselben Weise. Von irgend welchen der Harnsäure zuzuschreibenden Wirkungen war in keinem Falle etwas zu bemerken.

Um möglichst zur Aufklärung meiner abweichenden Resultate beizutragen, theile ich die von mir angestellten Versuche etwas genauer mit.

Die benutzte Harnsäure war rein weiss, gab die characteristischen Reactionen und hinterliess beim Verbrennen auf Platinblech nur Spuren von alkalisch reagirender Asche. Die

5% Natriumphosphatlösung wurde mit Harnsäure im Ueberschuss gekocht, erkalten gelassen, wobei sich ein Theil wieder ausschied, und filtrirt.

Nach sorgfältiger Sterilisirung durch Kochhitze wurde je einem Kaninchen am einen Auge die Harnsäurelösung, am anderen die Control-Lösung mit feinster Stichcanüle in die Hornhaut injicirt, bis ein grosser weisser Quellungshof von 7—9 mm Durchmesser entstand.

Bei zwei derartigen Versuchen aus früherer Zeit (1886 Vers. 136 und 137) war an beiden Augen der weisse Injectionshof nach zwei Tagen nur wenig vermindert und die Augen ziemlich stark injicirt. Die Hornhaut fand sich bei der anatomischen Untersuchung im Bereich der Trübung stark gequollen, von mässig zahlreichen, zerstreut liegenden Leukocyten durchsetzt, das Endothel daselbst abgestossen und das Epithel leicht vesiculär verändert. Erst nach 4—5 Tagen (bei dem anderen Thier) fing die Trübung an merklich abzunehmen, war aber nach einer Woche an dem Harnsäure-Auge erheblich geringer, als an dem anderen, obwohl sie hier Anfangs eher etwas ausgedehnter gewesen war. Nach 10 Tagen war sie an dem ersteren bis auf eine schmale ringförmige Trübung von dem gleich genauer zu schildernden Verhalten zurückgegangen; an dem Control-Auge erfolgte die Aufhellung weit unvollständiger und noch nach $2^1/_2$ Monaten war die Ringtrübung breiter und ausgesprochener als am ersteren.

Neuerdings habe ich noch drei weitere Versuche angestellt (1890 Vers. LV—LVII), bei welchen übereinstimmend am Tage nach der Injection an dem Harnsäure-Auge die Quellungstrübung bereits verschwunden war, während sie an dem Control-Auge noch mehrere Tage hindurch unverändert fortbestand und sich selbst nach 3 Wochen noch nicht völlig zurückgebildet hatte. An beiden Augen trat wieder der zarte Trübungsring an der früheren Grenze des Injectionshofes auf, an dem Harnsäure-Auge gewöhnlich rings geschlossen, an dem anderen meist unvollständig. Dabei war an dem ersteren die übrige Hornhaut, abgesehen von dem leicht getrübten Stichcanal, völlig klar und glänzend, und auch die Bindehautinjection geringer und früher rückgängig als an dem anderen.

Die ringförmige Trübung bestand aus gleichmässig in der Hornhautgrundsubstanz eingelagerten, feinen, staubförmigen Körnchen. Sie verschwand grösstentheils nach Einlegen in verdünnte Salz- oder Essigsäure; an der Stelle der opaken Körnchen kamen jetzt zahllose, blasse, feinste längliche Gebilde zwischen den Fibrillen der Grundsubstanz zum Vorschein, deren mangelndes Färbungsvermögen dafür sprach, dass es vielleicht nur Gewebslücken waren, während sie in der Form den früher beschriebenen Fibrinstäbchen glichen. Zusatz von oxalsaurem Ammoniak liess im Bereich des Ringes gröbere krystallinische Körner mit einzelnen deutlichen Oktaedern dazwischen auftreten. Die ringförmige Trübung mochte daher dadurch entstanden sein, dass das Natriumphosphat durch in der Gewebsflüssigkeit enthaltene Kalksalze gefällt wurde, wodurch sich ihr Auftreten an der Grenze des Injectionshofes und ihre Dauerhaftigkeit erklärt, indem während einer 3 Wochen lang fortgesetzten Beobachtung daran keine merkliche Abnahme auftrat.

Im Uebrigen ergab die mikroskopische Untersuchung nach zwei Tagen denselben Befund wie oben. Die Hornhaut war im mittleren Bezirk von discret stehenden Leukocyten in mässiger Menge durchsetzt, die, abgesehen von dem etwas dichter damit infiltrirten Stichcanal, an dem Harnsäure-Auge keine für das blosse Auge erkennbare Trübung mehr unterhielten, während das andere noch ausgesprochene Quellungstrübung und Verdickung zeigte; das Endothel war an beiden Augen in derselben Ausdehnung abgestossen. Die Hornhautkörper boten an dem Harnsäure-Auge (bei frischer Untersuchung) keine merkliche Veränderung, an dem anderen traten im Bereich der Trübung da und dort lange Ausläufer hervor,

die auf eine leichte Proliferation hinwiesen. Mit Haematoxylin färbten sich die Hornhautkörper mit ihren Kernen an beiden Augen, nur in der Umgebung des Stichcanals war die Färbung schwach ausgesprochen.

Auch nach 9 Tagen war, abgesehen von dem Verhalten der Trübung, der histologische Befund beiderseits wesentlich gleich; das Endothel und Epithel wieder normal; nur geringe Leukocyteneinlagerung in der Umgebung des Stichcanals; nach Haematoxylinfärbung traten die Hornhautkörper allenthalben als zierliches Netz hervor, dessen Formen zum Theil eine leichte Proliferation vermuthen liessen.

Es ist vielleicht nicht überflüssig zu bemerken, dass eine Verwechselung der beiden Augen bei den beschriebenen Versuchen sicher ausgeschlossen ist.

Die Einführung der Harnsäure in durch 5 % Natriumphosphat bewirkter Lösung ist hiernach kein geeignetes Mittel, um etwaige geringfügige Wirkungen dieser Substanz zu erforschen. Jedenfalls sind diese so gering, dass sie hinter denen des genannten Lösungsmittels zurückbleiben. Aber auch bei directer Einführung ungelöster Harnsäure in die Hornhaut, wobei gewiss mehr darin zurückblieb, als nach Injection einer Suspension oder gar einer Lösung, erhielt ich geringere Wirkungen als Ebstein, die auch rasch wieder zurückgingen. Die Ursache dieser abweichenden Resultate kann ich nicht angeben, glaube aber durch meine Versuche zu dem Schluss berechtigt zu sein, dass die Harnsäure nur in sehr geringem Grade und nur in starker Concentration die Fähigkeit besitzt, Leukocytenauswanderung anzuregen und Nekrose von Gewebszellen zu bewirken. Letztere erwies sich selbst bei stärkster Concentration als so gering und so wenig ausgedehnt, dass sie durch regenerative Vorgänge rasch wieder ausgeglichen werden konnte, so dass es niemals zur Entstehung eines Substanzverlustes kam, wie auch das Krankheitsbild im Leben nur als sehr leichte, rein locale Keratitis aufzufassen war. Ich hebe noch besonders hervor, dass in keinem der vier Versuche, wo ich Harnsäure in Substanz in eine Taschenwunde der Hornhaut brachte, die Decke des Wundcanals abgestossen wurde, was nach Einführung von wenig differenten Fremdkörpern, z. B. aus Eisen, oder von schwach chemisch reizenden Pulvern, wie Calomel, sehr leicht geschieht, so dass also von einer eigentlichen Gewebsnekrose an der betreffenden Stelle nicht die Rede sein kann.

Bei der Wichtigkeit, welche Ebstein seinen Versuchen am Auge zuschreibt, habe ich die abweichenden Ergebnisse der meinigen nicht zurückhalten zu dürfen geglaubt. Haben dieselben nun eine erhebliche Schädlichkeit der Harnsäure für die thierischen Gewebe nicht zu erweisen vermocht, so fragt es sich, wie sie sich mit der allgemein gemachten und auch von mir nicht bezweifelten Annahme in Einklang bringen lassen, dass die Harnsäure als das wirksame Agens bei der Gicht zu betrachten ist.

Es liegt auf der Hand, dass durch die geringe Wirkung der von aussen in den Körper eingeführten Harnsäure eine stärkere Wirkung derselben bei

der Gicht keineswegs ausgeschlossen wird, da im ersteren Fall die Harnsäure sehr rasch wieder aus dem Körper durch Lösung und Resorption verschwindet, während sie im letzteren Falle dauernd abgelagert bleibt. Es widerspricht also meinen Versuchsergebnissen nicht, wenn Ebstein die Entstehung der von ihm gefundenen nekrotischen Heerde, welche Sitz der Uratablagerungen sind, und die sie umgebenden entzündlichen Veränderungen der Harnsäure zuschreibt, da eine anhaltende Wirkung derselben die Gewebe viel intensiver schädigen wird als eine rasch vorübergehende. Dass letzteres wirklich der Fall ist, dafür sprechen die bemerkenswerthen Versuche Ebsteins mit Ureterenunterbindung und Chromsäurevergiftung bei Vögeln, bei denen es durch verhinderte Ausscheidung zu bleibenden Harnsäureablagerungen in verschiedenen Körpertheilen kam und wo nach Auflösung der Harnsäure das betroffene Gewebe sich im Zustande der Nekrose befand und auch öfters von kleinzelliger Infiltration umgeben war, ganz den Befunden bei der Gicht entsprechend.

Freilich wurden bei Ureterenunterbindung in der Niere selbst niemals Nekrose-Heerde und Auskrystallisiren von Harnsäure beobachtet, was Ebstein durch die Annahme zu erklären versucht, dass die Niere resistenter gegen die Harnsäure sei als die übrigen Organe. Auch fehlt der strenge Beweis, dass wirklich die Harnsäure die genannten Veränderungen hervorbringt, da man fragen kann, wie Ebstein selbst andeutet, ob die betreffenden Stellen nekrotisiren, weil in ihnen Harnsäure abgelagert wird, oder ob umgekehrt die Harnsäure in ihnen abgelagert wird, weil sie durch eine andere Ursache, welche nebenher durch den Versuch oder durch die Krankheit herbeigeführt wurde, zuvor schon zum Absterben gebracht sind und dadurch günstige Bedingungen zum Auskrystallisiren der Harnsäure darbieten.

Indessen macht es die Beobachtung des Gichtanfalls und die dabei constatirte Verminderung der Harnsäureausscheidung durch den Harn doch wahrscheinlich, dass die Ablagerung von Harnsäure in die Gewebe dabei das Wirksame ist.

Der Gichtanfall zeigt aber auch, dass die durch die Harnsäure bewirkte acute Entzündung mehr den Character einer serösen Entzündung hat, nicht mit erheblicher zelliger Exsudation einhergeht und ohne bleibende Schädigung der Theile rasch zurückgehen kann, was mit den Versuchen am Auge soweit harmonirt, als man es bei der Verschiedenartigkeit der betroffenen Theile erwarten kann. Ist es mit der Zeit zu dauernder Ablagerung von Harnsäure gekommen, so wird vielleicht diese mit der Erhaltung der Vitalität der betroffenen Theile nicht vereinbar sein, wodurch das Auftreten der bei der Gicht gefundenen pathologischanatomischen Veränderungen, wie auch der nach Ureterenunterbindung und Chromsäureinjection, sich erklären würde.

XXX. ABSCHNITT.

Versuche über die Wirkung indifferenter organischer Substanzen.

Es ist bekannt, dass indifferente organische Körper, wie Cellulose, Catgut, Seide, Elfenbein u. dgl., im thierischen Körper von Riesenzellen umhüllt und zur Resorption gebracht werden, und dass aseptisch eingeführte Gewebsstücke, die nicht entwickelungsfähig und nicht im Stande sind, in organische Verbindung mit dem Körper zu treten, darin von Leukocyten durchsetzt und allmälig vollkommen resorbirt werden können. Auch am Auge findet dasselbe statt, wie aus fremden und eigenen Beobachtungen hervorgeht. In der vorderen Augenkammer werden frische Stücke normalen thierischen Gewebes, von Muskel, Sehne, Sehnerv etc., zunächst von einer Fibrinschicht umgeben, nach deren Resorption sie sich langsam verkleinern und zusammenschrumpfen. Das Auge zeigt dabei äusserlich kaum etwas von Injection, dagegen ist die umgebende Iris eine Zeit lang deutlich hyperämisch. Ein aseptisch auf die Kaninchen-Iris gebrachtes Stück frischer Muskelsubstanz desselben Thieres fand ich nach 11 Tagen fest mit der Iris und Cornea durch zellenreiches fibrilläres Gewebe verbunden; das am Rande gelblich verfärbte Stückchen zeigte hier Trümmer quergestreifter Substanz, von kernhaltigen protoplasmatischen Hüllen umgeben, dazwischen rundliche oder unregelmässig gestaltete Zellen, etwas grösser als Leukocyten. Stückchen vom Sehnerven verhielten sich in gleicher Weise, fingen nach 8—16 Tagen an sich zu verkleinern und gingen allmälig in eine der Iris fest anhaftende flache Verdickung über, waren aber nach vielen Monaten noch nicht ganz geschwunden. Aehnlich war es mit Stückchen von Sarkom- oder Gliomgewebe, welche auf die Iris gebracht waren, nur dass eine Zeit lang etwas stärkere Irishyperämie bestand und dass ich hier nach einigen Monaten die fremde Substanz bis auf eine kleine Verfärbung vollständig verschwinden sah. Auch im Glaskörper war der Vorgang derselbe, wobei noch die durch die umgebende Bindegewebswucherung bewirkte Schrumpfung zur Ablösung der Netzhaut führen konnte.

Die Versuche mit Sarkom der Aderhaut und Gliom der Netzhaut waren somit in Bezug auf die Anregung von Geschwulstbildung, der allgemeinen Erfahrung entsprechend, völlig negativ. Das bei Einführung von Gliomsubstanz in den Glaskörper beobachtete Auftreten von Netzhautablösung, dessen ich schon im XVII. Abschnitt auf Seite 231 gedacht habe, ist aber so bemerkenswerth, dass ich den Versuch etwas eingehender mittheilen will.

Bei dem erwähnten Versuch (1883 Vers. XXVIIa) wurde durch eine weite Stichcanüle ein Stückchen Gliomsubstanz in den Glaskörper gebracht. Man sah dasselbe mit dem Augenspiegel frei im Glaskörperraum nahe vor der Papille schweben. Es verkleinerte sich allmälig und resorbirte sich innerhalb 14 Tagen bis auf einen zarten, membranösen Strang, der eine Anzahl gelblicher Knötchen eingeschlossen enthielt und mit der Einstichsstelle zusammenhing. Erst 6 Wochen nach der Einführung wurde beginnende Ablösung und Perforation der Retina wahrgenommen, welche sich weiterhin bedeutend ausdehnte und auch auf den marklosen Theil derselben überzugehen schien. Die Markflügel der Netzhaut schrumpften im Verlauf von 3—4 Monaten zu schmalen Strängen zusammen, auf denen von Gefässen kaum mehr etwas zu sehen war. Vor denselben fand sich im Glaskörper zuletzt noch immer der stark zusammengezogene Strang mit den Resten der Knötchen, welcher aus der eingebrachten Gliomsubstanz entstanden war.

Weit stärkere Reizwirkung beobachtete Nicati[1]) nach Einführung von Catgutfäden in die vordere Kammer oder in den Glaskörper von Thieren. An beiden Orten traten gefässreiche Wucherungen auf, welche den Catgutfaden umgaben und in der vorderen Kammer sich bis auf die Hornhaut fortsetzten, und bei deren Rückbildung der Faden rasch völlig resorbirt wurde. Wie weit der Carbolsäuregehalt des Catguts daran betheiligt war, bleibt dahingestellt. Es ist klar, dass die gleichzeitige Einführung von chemischen Desinfectionsmitteln nicht bedeutungslos ist und dass man dieselben durchaus vermeiden muss, wenn man über die Wirkung der eingebrachten Substanz eine richtige Vorstellung gewinnen will. Die histologischen Vorgänge bei den oben angeführten Versuchen habe ich nicht genauer verfolgt, kann aber einige hierher gehörige Beobachtungen über die Veränderungen der der Resorption im Körper ausgesetzten Krystalllinse anführen. Bei Verletzungen der hinteren Linsenkapsel vom Glaskörper aus, bei Thierversuchen, wovon schon oben berichtet wurde, wie auch bei aseptischen Stichverletzungen des menschlichen Auges, wo die hintere Linsenkapsel geöffnet war, habe ich gesehen, dass die in den Glaskörperraum vorquellende Linsensubstanz und der Glaskörper von zahlreichen grossen Körnchenzellen durchsetzt wurden, offenbar aus Leukocyten durch Aufnahme von Linsendetritus hervorgegangen, ähnlich denen, welche Cohnheim und Senftleben durch Einbringen von markhaltiger Nervensubstanz

1) Nicati. Gaz. des. Hôpit. 28. juin 1877.

in die Bauchhöhle erzeugt haben. Boë[1]), der sich auf meine Veranlassung mit dieser Frage beschäftigte, hat beim Kaninchen dieselbe Veränderung durch Discission der Hinterkapsel hervorgebracht und zugleich gefunden, dass dieselbe nur bei gelungener Asepsis auftrat; bei Kokkeninfection wurde die vorquellende Linsensubstanz zwar von Eiterkörperchen dicht durchsetzt, es kam aber nicht zur Aufnahme von Linsendetritus in die Zellen.

Bemerkenswerth sind auch die Ergebnisse von Boë, nach aseptischer Einführung frischer todter Linsen unter die Haut des Kaninchens oder in die Bauchhöhle vom Meerschweinchen. Nach 1—2 Wochen fand sich, bei Wiederöffnung der aseptisch geheilten Wunde, die stark verkleinerte Linse in eine dicke Kapsel aus neugebildetem, gefässhaltigem Bindegewebe gehüllt; die gelbliche Masse, in welche die Linse verwandelt war, zeigte in einem Fall noch gut erhaltene, aber vollkommen von einander isolirte Linsenfasern und vereinzelte mässig vergrösserte Leukocyten; ein anderes Mal war auch die von der Bindegewebskapsel eingeschlossene, verkleinerte Linse grösstentheils in gefässreiches Granulationsgewebe verwandelt. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass auch die älteren Versuche von Panum[2]), welcher einem Hunde Fischlinsen durch die Vena jugularis in den Blutkreislauf einbrachte, als aseptisch zu betrachten sind. Die Linsen fanden sich nach 10 Monaten in der übrigens gesunden Lunge in dünne Kapseln von neugebildetem Bindegewebe eingeschlossen, waren nach mehrmonatlichem Verweilen in der Lunge nicht sehr verkleinert und hatten ihre Structur und selbst ihre Durchsichtigkeit erhalten. Zwischen Linse und Bindegewebskapsel fand sich eine geringe Menge rahmähnlicher Flüssigkeit mit Fettkörnchenzellen und Fettmolekülen vor.

Dass derartige Resultate auch bei Ausschluss reizend wirkender Antiseptica erhalten werden, deutet darauf hin, dass die organischen Substanzen selbst in irgend einer Weise als Reize wirken, vermuthlich indem sie gewisse Zersetzungen erfahren, deren Producte für die Elemente des Körpers nicht indifferent sind. Um hierüber weiteren Aufschluss zu erhalten, habe ich noch die Wirkung einfach zusammengesetzter organischer Stoffe, die als durchaus indifferent gelten, in der vorderen Augenkammer geprüft und zwar die von Oel und Stärke. Ich fand, dass es auch bei diesen Substanzen zu mässiger Leukocytenemigration und Endothelproliferation kommt und dass die Stärke in der That eine Fermentwirkung erfährt, durch welche sie in Zucker umgewandelt wird.

---

1) Boë. Recherches expérimentales pour servir à l'étude de la cataracte traumatique. Arch d'Ophth. VI. p. 308—323 (1886).

2) Panum. Experim. Beitr. z. Lehre von der Embolie. Virch. Arch. XXV. S. 452—453 (1862).

Versuche mit Oel.

Reines Olivenöl, durch Erhitzen sterilisirt und mit feinster Stichcanüle in die vordere Kammer injicirt, so dass nur wenig Kammerwasser verloren ging, bewirkte leichte Bindehautinjection, die 5—6 Tage anhielt. Am Tag nach der Injection war der grosse Oeltropfen in eine Anzahl kleinerer getheilt, von denen jeder von einem weisslichen Saum, vermuthlich aus emulsionirtem Oel, umgeben war. Diese Säume verloren sich in einigen Tagen bis auf geringe Reste, und die getrennten Tropfen flossen wieder zu einem einzigen klaren Tropfen zusammen. Die Reste von Trübung bestanden, wie die nach 12 Tagen vorgenommene Untersuchung erwies, aus Fibringerinnseln mit spärlichen Fettkörnchenzellen und etwas Pigment.

Die hintere Fläche der Hornhaut zeigte, wo ihr die Oeltröpfchen anlagen, einige kleine getrübte Stellen, die sich als umschriebene mehrschichtige Endothelwucherung erwiesen, deren Zellen zum Theil auch Oeltröpfchen zu enthalten schienen. Das übrige Endothel war normal. (1890 Versuch II.)

Erheblicher waren die Veränderungen, welche nach Injection einer sterilisirten Emulsion von Buchöl mit arabischem Gummi, in zwei Fällen ganz übereinstimmend auftraten. (1879 Versuch XXXVIII a und b.) Die Augen blieben längere Zeit injicirt. Die Emulsion bildete einen grossen, opaken Tropfen, der sich mit einem weisslichen Saum umgab, während die Emulsion sich durch Zusammenfliessen der Oeltröpfchen etwas aufhellte; grössere Tröpfchen verbreiteten sich später in den übrigen Theil der vorderen Kammer. Die Hornhaut war Anfangs leicht diffus getrübt und am Rande vascularisirt; später trat die Trübung besonders vor den Oeltropfen hervor, die an ihrem Rande von weissen Zügen und Streifen umgeben waren.

Section nach 17 Tagen. Die opaken Streifen, welche die Oeltropfen umgaben, bestanden aus localer Wucherung des Endothels, durch welche beträchtliche Auflagerungen mehrfach übereinander geschichteter platter Zellen entstanden waren, die sämmtlich reichliche Mengen von Oeltröpfchen enthielten. An den übrigen Stellen war das Endothel gut erhalten, aber auch hier die Zellen in grosser Ausdehnung mit Oel infiltrirt. Im Hornhautgewebe selbst fanden sich zierliche, verzweigte, gleichfalls mit Oeltröpfchen erfüllte Zellen, in der Form den Hornhautkörperchen ähnlich; an anderen Stellen aber auch ölhaltige Zellen, die der Form nach sicher für Leukocyten anzusprechen waren. (Vergl. Taf. VIII, Fig. 60 von einem Versuch mit stark verdünntem Crotonöl.) Der Nachweis des Oels an den Präparaten wurde durch die vorhergegangene Osmiumbehandlung sehr erleichtert.

Aus den bei den Crotonölversuchen gemachten Beobachtungen ergiebt sich, dass das Oel aus der vorderen Kammer die unverletzte Descemet'sche Membran durchdringen kann, wodurch das Auftreten ölhaltiger Zellen in der Hornhaut erklärlich wird. Die Befunde liessen den Gedanken nicht aufkommen, dass es sich etwa um in den Zellen durch einen Degenerationsprocess entstandenes Fett handeln könnte.

Versuche mit Amylum.

Ich habe schon vor 7 Jahren die Beobachtung gemacht, dass Injection von sterilisirtem Stärkekleister in die vordere Augenkammer vorübergehende Leukocytenauswanderung und Fibrinausscheidung mässigen Grades hervorruft und dass die Stärke danach sehr rasch unter Auftreten von Zucker wieder aus der vorderen Kammer verschwindet. Die Leukocyten enthielten nur wenig unveränderte Stärketheilchen, aber mehr durch Jod braunroth gefärbte Tröpfchen, die vielleicht als Umwandlungsproducte der Stärke zu betrachten waren.

Dünner Stärkekleister, durch Kochen von feinster Kartoffelstärke in $^3/_1$ % NaCl-lösung bereitet, wurde in ziemlich reichlicher Menge mit geringem Verlust von Humor aqueus in die vordere Kammer des Kaninchens injicirt. (1883 Vers. XLVII a und b.) Am nächsten Tage war das Auge mässig geröthet und die als flockige Masse auf den Boden der vorderen Kammer gesenkte Stärke schon erheblich vermindert.

Das Kammerwasser von diesem Tage enthält zahlreiche, in lebhafter amöboïder Bewegung begriffene Leukocyten. Viele derselben lassen bei Jodzusatz eine braunroth gefärbte Inhaltsportion erkennen, deren Farbe durch Schwefelsäurezusatz nicht geändert wird. Ein kleines Fibrinflöckchen schliesst ausser zahlreichen Leukocyten einige amorphe, blauviolett gefärbte Stärkeklümpchen ein.

Beim Kochen mit Fehling'scher Lösung tritt eine ganz ansehnliche Ausscheidung von Kupferoxydul auf; das Kammerwasser ist also zuckerhaltig.

In einem anderen Versuch war die nach zwei Tagen vorgenommene Zuckerreaction nur schwach. In der vorderen Kammer fand sich ein leukocytenreiches, dichtes Fibringerinnsel, das keine freie Stärke mehr enthielt und sich mit Jod dunkelgelb bis braun färbte. Die in die Leukocyten aufgenommenen Stärketheilchen zeigten hier theilweise noch eine schön violette Färbung.

Die Fibrinausscheidung in diesen Versuchen kann nicht von Kammerwasserverlust herrühren, da bei der Injection fast kein Kammerwasser abfloss; sie muss daher, wie auch die Leukocytenemigration, einem gewissen Grade von chemischer Reizwirkung zugeschrieben werden. Die hier angeführten Resultate habe ich neuerdings bei Wiederholung der Versuche vollkommen bestätigt gefunden.

Um dabei (1890 Vers. XLV bis XLVIII) möglichst viel Stärkekleister in die vordere Kammer zu bringen, wurde dieses Mal das Kammerwasser abfliessen gelassen und der mässig dickflüssige, mit destillirtem Wasser bereitete Stärkekleister (aus Kartoffelmehl) bis zur prallen Füllung der vorderen Kammer injicirt. Am nächsten Tage war bei mehr oder minder ausgesprochener Bindehautinjection der untere Theil der Iris und Pupille von einer flockigen, wie Kleister aussehenden Masse bedeckt, die aber beim Abziehen des Kammerwassers ihre Lage nicht veränderte. Das stark getrübte Kammerwasser enthielt sehr zahlreiche Leukocyten und gerann nach kurzer Zeit spontan zu einer klaren Gallerte. Bei Jodzusatz traten darin zahlreiche, kleine violett gefärbte Flöckchen hervor, die Leukocyten enthielten aber keinen violett gefärbten Inhalt; ein Theil derselben zeigte vielmehr wieder die schon früher bemerkten braunrothen Tröpfchen, die mitunter halbmondförmig gestaltet erschienen und die sich, wenn weniger Stärke in der vorderen Kammer zurückgeblieben war, nur ziemlich schwach färbten.

Bei Zusatz frischer Fehling'scher Lösung zu dem Kammerwasser löst sich die gallertige Gerinnung wieder auf. Beim Kochen erfolgt ziemlich reichliche Bildung von Kupferoxydul, wobei zugleich eine flockige Ausscheidung entsteht, welche sich rasch zusammenzieht und den sich bildenden Niederschlag grossentheils einschliesst. Nach einiger Zeit hat sich dieselbe zu einem kleinen, lebhaft roth gefärbten Flöckchen zusammengezogen, während daneben auch noch ein geringer freier Niederschlag von gleicher Farbe entstanden ist.

Nach zwei Tagen war die flockige Masse in der vorderen Kammer noch nicht merklich vermindert. Das Kammerwasser zeigte noch immer zahlreiche Leukocyten, aber keine spontane Gerinnung mehr. Die mit Jod braunroth gefärbten Tröpfchen in den Zellen waren nur noch schwach angedeutet. Die Zuckerreaction war noch sehr ausgesprochen, doch etwas

schwächer, als den Tag zuvor. Dagegen zeigte sich bei der anatomischen Untersuchung des frischen Auges, dass die Auflagerung auf der Iris im Wesentlichen aus einem leukocytenhaltigen Fibringerinnsel bestand und keine Stärkereaction bei Jodzusatz mehr gab. Es fanden sich nur bei mikroskopischer Untersuchung einige braun-violett gefärbte membranöse Flöckchen, die vielleicht ein Umwandlungsproduct der Stärke sein konnten, sonst nahm die Masse nur eine gleichmässige gelbbraune Farbe an. Der Leukocytengehalt war in den dünneren Randtheilen der Fibrinhaut sehr beträchtlich, auch lagen daneben freie Leukocyten in dicht gedrängter Menge angehäuft.

In der obersten Schicht der Fibrinhaut lagen verästelte Pigmentzellen, die vermuthlich von der Iris stammten.

Die Hornhaut zeigte, im Bereich der Auflagerung auf der Iris, eine umschriebene Trübung und Quellung, mit Verlust des Endothels, sowie eine geringe Leukocyteninfiltration, die sich auch auf den klar gebliebenen Theil der Hornhaut erstreckte.

Die Zuckerreaction wurde in sämmtlichen Versuchen übereinstimmend beobachtet. Bei der geringen Menge Flüssigkeit war es nicht gut möglich, das Eiweiss vorher auszufällen, weil der Niederschlag sich nicht gehörig absetzte und durch Filtriren zu viel Flüssigkeit verloren ging. Ich habe mich deshalb durch einen Controlversuch bei eitriger Impfkeratitis überzeugt, dass das dabei erhaltene, eiweiss- und fibrinhaltige Kammerwasser keine Ausscheidung von Kupferoxydul bewirkt, obwohl eine geringe Entfärbung der Kupferlösung stattfand.

Um zu prüfen, ob die Umwandlung der Stärke in Zucker als eine Wirkung des leichten Entzündungsprocesses zu betrachten, eventuell den dabei auftretenden Leukocyten zuzuschreiben ist, oder ob sie als physiologischer Vorgang betrachtet werden muss, habe ich aseptisch abgezogenes Kammerwasser des Kaninchens mit frisch gekochtem Stärkekleister bei Körpertemperatur digerirt. Nach 24 Stunden wurde mit Fehling'scher Lösung eine ganz ausgesprochene Zuckerreaction erhalten, ungefähr eben so stark wie nach Injection der Stärke in die vordere Kammer. Dasselbe Resultat erhielt ich auch, wenn die Digestion nur 3, resp. 3¾ Stunden dauerte. Das normale Kammerwasser enthält daher ein Enzym, welches Stärke in Zucker umwandelt.

Es ist schon durch die Untersuchungen verschiedener Autoren bekannt, dass den saccharificirenden Fermenten eine grosse Verbreitung im Thierkörper zukommt.[1]) Von besonderem Interesse ist hier, dass Lépine[2]) ein solches Ferment unter Anderem auch in der Hornhaut und im Glaskörper des Auges gefunden hat. Sein Vorkommen im Kammerwasser scheint bisher nicht beobachtet zu sein. Ob der aus dem Amylum gebildete Zucker als leichtes Reizmittel wirkt,

1) Vergl. u. A. die Angaben von Maly u. v. Wittich in Hermanns Handb. d. Physiol. V. 2. S. 13 und 382.

2) Lépine, Ueber Entstehung und Verbreitung des thierischen Zuckerfermentes. Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss., math.-phys. Kl. 31. Okt. 1870.

und die beobachtete Leukocytenauswanderung anregt oder ob daneben noch andere Substanzen entstehen, welchen diese Wirkung zukommt, wird weiter zu untersuchen sein. Ich halte es für sehr wohl möglich, dass bei solchen Versuchen ausser den saccharificirenden, auch noch andere Fermente in den Geweben in Wirksamkeit treten und dass dieselben gewisse Spaltungsproducte in den Körper eingeführter, an sich indifferenter organischer Substanzen erzeugen, welche Leukocytenauswanderung und Bindegewebsproliferation anregen. Bei dem Oel würde z. B. an eine Spaltung unter Entstehung freier Fettsäuren zu denken sein; doch enthalte ich mich, weiter auf dieses hypothetische Gebiet einzugehen.

XXXI. ABSCHNITT.

Allgemeine Ergebnisse der Versuche über die Wirkung der entzündungerregenden chemischen Substanzen.

Die Frage, ob reine chemische Substanzen eitrige Entzündung erregen können, ist nach den hier mitgetheilten fremden und eigenen Beobachtungen endgiltig in bejahendem Sinne entschieden. Es erhebt sich nun die weitere Frage, welche Eigenschaften der entzündungerregenden Stoffe es sind, von denen das Zustandekommen dieser Wirkung abhängt.

Wir finden hier die gleiche Fernwirkung wieder, wie bei den entzündungerregenden Producten der Mikrobien, welche dort zu der Annahme führte, dass diese Producte sich durch Diffusion in die Umgebung verbreiten. Auch die Wirkung der chemischen Substanzen anderer Herkunft ist nicht auf die unmittelbar von ihnen berührten Theile beschränkt, vielmehr war das Vorkommen einer Fernwirkung für alle geprüften Stoffe mit mehr oder minder grosser Evidenz festzustellen.

Mechanische Einflüsse, die nur bei festen Körpern in Betracht kommen könnten, spielen überhaupt bei der Entstehung der Entzündung nur eine höchst geringfügige und nebensächliche Rolle, was ich im XXXII. Abschnitt noch näher darlegen werde. Die Fernwirkung der chemischen Substanzen ergiebt sich einmal daraus, dass die Erscheinungen der durch sie erzeugten Hornhautentzündungen im Wesentlichen ganz mit denen der mykotischen Keratitis übereinstimmen, durch welche oben der Nachweis der Fernwirkung erbracht worden ist; ferner aus dem Umstande, dass eitrige Entzündung durch die verschiedensten chemischen Reizmittel auch dann hervorgerufen wird, wenn letztere im Inneren eines kleinen Röhrchens in die vordere Kammer gebracht werden, wonach sich diese Röhrchen mehr oder minder weit mit Eiter füllen. (Vergleiche den XXXIV. Abschnitt.)

Es ist daher auch für die chemischen Entzündungserreger eine Weiterverbreitung in die Umgebung anzunehmen, die aber, je nach der Beschaffenheit der Substanz, in verschiedener Weise erfolgen wird. Für in Wasser leicht

lösliche Stoffe hat die Annahme ihrer Weiterverbreitung auf dem Wege der Diffusion keine Schwierigkeit. Nur finden sich unter diesen, wie es scheint, nicht viele, die sich durch stark entzündungerregende Wirkung auszeichnen. Es liegt dies wohl daran, dass leicht lösliche Stoffe durch Resorption rasch wieder weggeführt werden und dass ihre Wirkung darum nur von kurzer Dauer ist; so erzeugen sie zwar an der direct betroffenen Stelle Aetzung, aber oft keine oder nur geringe Entzündung, weil zu deren Entstehung eine gewisse Zeit erforderlich ist. Wirken diese Substanzen auf eine unverletzte Schleimhautoberfläche, wo die Aufsaugung langsamer erfolgt, so kann heftige Entzündung eintreten, die bei subcutaner Einverleibung völlig ausbleibt. So verhält sich dies unter Umständen bei Sublimat und noch auffallender bei der Jequirity-Erbse, deren hochgradig reizende Wirkung auf der unverletzten Bindehaut im auffallendsten Contrast steht zu dem völligen Mangel von Entzündung in der vorderen Augenkammer, wenn die rasch eintretende Resorption des Giftes in Kürze den Tod des Thieres herbeiführt.

Die starke locale Wirkung des Silbernitrates mag zum guten Theil darauf beruhen, dass dasselbe von den vorhandenen Chloralkalien als schwer lösliches Chlorsilber gefällt und an einer raschen Resorption gehindert wird. Auch schwer lösliche Stoffe können natürlich intensive Entzündung erregen, wenn schon eine sehr geringe Concentration derselben zur Erzielung einer intensiv schädigenden Wirkung auf die thierischen Gewebe ausreicht, wofern nur eine genügende Menge in den Körper eingeführt ist, die darin allmälig zur Lösung kommt.

Wenn sich somit gezeigt hat, dass gewisse Substanzen, wie das Quecksilber, die unter den im Körper obwaltenden Bedingungen gewöhnlich für unlöslich gelten, doch intensive eitrige Entzündung erregen, und wenn wir selbst von Metallen wie Gold und Silber gewisse Reizwirkungen ausgehen sehen, so ist dies wohl nur so zu deuten, dass diese Substanzen im Körper zwar sehr schwer löslich, aber nicht völlig unlöslich sind und dass schon die geringen, zur Lösung kommenden Mengen zur Wirkung genügen. Die Metalle, bei denen ich entzündungerregende Eigenschaften constatirt habe, insbesondere das Quecksilber, Kupfer und Blei sind in gelöster Form sämmtlich Gifte, während das Eisen, trotz seiner viel grösseren Löslichkeit in den Säften des Körpers, als normaler Bestandtheil desselben, der ihm in ziemlich grossen Mengen ohne Schaden einverleibt werden kann, sich auch local als relativ harmlos erweist. Unter den giftigen Metallen steht obenan das Quecksilber, dessen schon in den schwächsten Lösungen auf den Schleimhäuten stark reizende, in stärkeren nekrotisirende Wirkung vom Sublimat her zur Genüge bekannt ist. Ein gewisser Grad von Löslichkeit des regulinischen Quecksilbers ist besonders durch die Beobachtungen am menschlichen Körper sichergestellt, wonach es, in fein ver-

theiltem Zustand in die Haut eingerieben, in das Blut und die Säfte übergeht und im Harn chemisch nachgewiesen werden kann. Es darf daher angenommen werden, dass auch bei dem Thierversuch bei Einverleibung des Metalls eine lösliche Hg-Verbindung entsteht, deren andauernde Wirkung die Entzündung hervorruft, wenn auch beim Auge wegen der zu geringen Menge der directe Nachweis dafür nicht wohl zu erbringen ist.

Für das Kupfer konnte aber der Nachweis der Löslichkeit im Inneren des Auges vollkommen geliefert werden. Einmal wurde nach Einführung von Kupferstückchen in die vordere Augenkammer oder in die Hornhaut am Exsudat der vorderen Kammer resp. an der Hornhaut Kupferreaction erhalten, und auch nach Einführung des Metalls in den Glaskörper die Anwesenheit einer Kupferverbindung in demselben und in der Linse beobachtet. Weiter wurde gefunden, dass in die vordere Kammer gebrachte Kupferfeile zugleich mit dem zunächst auftretenden eitrigen Exsudat vollständig gelöst wird und aus dem Auge verschwindet. Die Kupferverbindungen sind zwar weniger giftig als die des Quecksilbers, dafür kommt aber dem Kupfer eine sehr viel grössere Löslichkeit zu, so dass seine Wirkung als Metall nicht viel hinter der des Quecksilbers zurückbleibt.

Für das Blei konnte wenigstens festgestellt werden, dass der mit Bleistückchen versetzte Glaskörper des frischen todten Auges Spuren dieses Metalls aufnimmt.

Die viel geringere entzündungerregende Wirkung, welche das in seinen Lösungen an Giftigkeit dem Kupfer nicht nachstehende Blei als Metall im Auge ausübt, steht wieder mit der grossen Schwerlöslichkeit seines kohlensauren Salzes im besten Einklang.

Für das Eisen habe ich gezeigt, dass zunächst eine theilweise Lösung desselben in den Augenflüssigkeiten mit Hilfe der darin vorhandenen Kohlensäure anzunehmen ist und dass das durch Diffusion in die Umgebung verbreitete doppeltkohlensaure Oxydulsalz später zu Eisenoxydhydrat oxydirt wird, das sich als unlösliche Substanz in mehr oder minder grossem Abstand von dem Fremdkörper ausscheidet, und im Glaskörper und in der Linse durch chemische Reactionen nachweisbar ist.

Was die edlen Metalle angeht, so ist für das Silber eine ziemlich beträchtliche Löslichkeit im menschlichen Körper durch die oben erwähnten Beobachtungen von G. Lewin und von Blaschko und die von Zaleski erwiesen. Es wird daher auch dem Gold ein gewisser, wenn auch noch so geringer Grad von Löslichkeit nicht abzusprechen sein. Weitere Beweise dafür ergeben sich aus den im XXXIII. Abschnitt mitzutheilenden Beobachtungen über die Wirkung fein vertheilter indifferenter Substanzen, darunter auch von chemisch reinem Goldstaub, welche eine durch die Feinheit der Vertheilung beträchtlich

gesteigerte und auch auf Abstand wirkende Fähigkeit, entzündliche Vorgänge zu erregen, beweisen werden.

Was die in Wasser nicht löslichen, öligen Flüssigkeiten anlangt, so erfolgt wohl deren Weiterverbreitung in die Umgebung durch eine theilweise Emulsionirung, deren Zustandekommen durch die schwach alkalische Beschaffenheit der thierischen Säfte begünstigt wird. In dieser Beziehung sind die von mir gemachten Beobachtungen über das Eindringen von Oeltröpfchen aus der vorderen Kammer in die Hornhaut, durch die unversehrte Descemet'sche Membran hindurch, von Bedeutung. Dieselben finden eine wesentliche Stütze in früheren Beobachtungen von mir, nach Injection von Terpentinöl in die Hornhautsubstanz am frischen todten Auge[1]), die eine überraschende Leichtigkeit der Verbreitung dieses Oels in den Körpergeweben herausgestellt haben. Das Terpentinöl dringt schon bei sehr geringem Injectionsdruck nicht nur in die Gewebslücken der Hornhaut ein, sondern sogar bis in deren Epithel, erfüllt zunächst die intercellularen Lücken desselben und durchsetzt dann in feinsten Tröpfchen die Zellen selbst, um in der Umgebung des Kernes wieder zu grösseren Tropfen zusammenzufliessen.

Es ergiebt sich somit, dass die chemischen Elemente oder Verbindungen sei es in Lösung, sei es in feinster Vertheilung, sich in den Flüssigkeiten und Geweben des Körpers verbreiten und in einem gewissen Bezirk nekrotisirend und entzündungerregend wirken.

Welcher Art nun der der Schädigung der Gewebe zu Grunde liegende chemische Vorgang ist, ob immer derselbe, oder wenigstens ein gleichartiger, oder ob Affinitäten verschiedener Art in Wirkung treten, entzieht sich für jetzt der Beurtheilung. Die Stoffe, welche sich durch die Fähigkeit auszeichnen, starke Entzündung zu erregen, sind, chemisch betrachtet, ein buntes Gemisch, das wenig übereinstimmende Eigenschaften erkennen lässt. Dabei sind es nicht Stoffe mit starken chemischen Affinitäten, wie Säuren und Alkalien, welche die erste Rolle spielen, sondern die heftigsten Wirkungen werden bei Stoffen beobachtet, die, abgesehen von ihrer Schwerlöslichkeit, sich auch durch chemische Indifferenz auszuzeichnen scheinen, deren dabei Platz greifende chemische Action also noch unbekannt ist.

Sieht man sich nach einem gemeinsamen Princip der Wirksamkeit dieser Stoffe um, so ist klar, dass es sich weder um einen Oxydations- noch um einen Reductionsvorgang handeln kann, da die Wirkung der Metalle, zumal des Quecksilbers und auch vieler organischer Stoffe, sich damit nicht in Einklang bringen lässt. Auch sonst dürfte es bei dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse nicht gelingen, ein solches Actionsprincip aufzustellen, und selbst manche,

1) Th. Leber. Ueber die intercellularen Lücken des vorderen Hornhautepithels im normalen und pathologischen Zustand. v. Graefe's Archiv XXIV. 1. S. 252—254 (1878).

scheinbar nahe liegende Erklärungsversuche für einzelne Substanzen erweisen sich bei näherer Prüfung als unhaltbar.

Zunächst wäre die Möglichkeit katalytischer Wirkungen ins Auge zu fassen, welche durch blosse Berührung mit der betreffenden Substanz eintreten, ohne dass eine Lösung derselben zu erfolgen braucht. So könnte man geneigt sein, die Beobachtung, dass metallisches Kupfer in der vorderen Kammer zwar bei directer Berührung mit der Iris Eiterbildung veranlasst, nicht aber, wenn es in der Linse steckt und frei in die vordere Kammer vorragt, in dem Sinne zu deuten, dass der Erregung eitriger Entzündung durch dieses Metall eine katalytische Wirkung zu Grunde liege. Diese Erklärung muss aber zurückgewiesen werden, weil auch ein in der Hornhaut steckendes Kupferstück Eiterbildung in der vorderen Kammer anregt und weil hier auch ein mit einem Kupferdraht versehenes Röhrchen sich mit Eiter füllt, auf welchen Versuch ich schon oben hingewiesen habe. Es scheint mir vielmehr keinem Zweifel zu unterliegen, dass die Wirkung des Kupfers in der Linse deshalb ausbleibt, weil die zur Lösung kommenden geringen Mengen des Metalls sofort mit dem Eiweiss der Linse eine unlösliche Verbindung eingehen und dadurch unschädlich werden. Vielleicht erklären sich in ähnlicher Weise auch die Unterschiede zwischen Hund und Kaninchen in der Wirkung des Quecksilbers und Terpentinöls bei subcutaner Einführung. Wenigstens kann das Ausbleiben der Eiterung nicht wohl dadurch erklärt werden, dass bei dem betreffenden Thier die Resorption zu rasch erfolge und dass dadurch zu einer ausreichenden Wirkung keine Zeit bleibe, weil bei den in Rede stehenden Versuchen das Quecksilber längere Zeit an Ort und Stelle liegen blieb, ohne eitrige Entzündung hervorzubringen.

Uebrigens war das hier besprochene Verhalten des Kupfers, gegenüber der sonst durchweg hervortretenden Fernwirkung, auch nur eine ganz vereinzelte Erscheinung.

Da feste Stoffe die Eigenschaft haben, Gase auf ihrer Oberfläche zu condensiren, so ist auch zu prüfen, ob vielleicht die entzündungerregenden Eigenschaften scheinbar unlöslicher Körper auf diesem Umstande beruhen, wobei es sich wohl nur um eine Wirkung condensirten Sauerstoffs handeln könnte. Diese Vermuthung erweist sich aber schon deshalb als sehr unwahrscheinlich, weil gewöhnlicher Sauerstoff, wie ich gefunden habe, für das Innere des Auges völlig indifferent ist. Coccius[1]) hat schon vor längerer Zeit gefunden, dass man die vordere Kammer des Kaninchens ganz mit Luft anfüllen kann, ohne dass die Ernährung der Hornhaut leidet und ohne dass der Regel nach mehr als ganz geringfügige Bindehautinjection erfolgt; auch hat man beim Menschen mitunter nach der Staaroperation Gelegenheit,

1) Coccius. Ueber die Ernährungsweise der Hornhaut u. die Serum führenden Gefässe im menschlichen Körper. Leipzig 1852. (S. 43—44).

sich von der Unschädlichkeit in die vordere Kammer eingedrungener Luftblasen zu überzeugen. Ich habe aber noch eigens zu diesem Zweck einige Versuche mit reinem Sauerstoff angestellt, den ich mittelst einer Pravaz'schen Spritze unter antiseptischen Cautelen in die vordere Kammer des Kaninchens brachte, und wonach nicht die mindeste Reaction eintrat.

Am nächsten Tag (1890 Vers. XLIX bis LII) waren die Augen frei von Injection; die Anfangs 5—9 mm grosse Sauerstoffblase schon erheblich verkleinert, und die Augen, abgesehen von etwas Fibrin in der Pupille, wie es gewöhnlich auch bei einfacher Paracentese auftritt, frei von Trübung und Exsudation. Nach 2 Tagen waren Sauerstoff und Fibrin spurlos verschwunden.

Wenn die oben geäusserte Vermuthung richtig wäre, so müssten ferner Stoffe, welche besonders reichlich Sauerstoff condensiren, wie Platinschwarz, auch ausgesprochenere Entzündung hervorrufen. Dies ist aber nach den im XXXIII. Abschnitt mitzutheilenden Versuchen nicht der Fall, indem fein vertheiltes (nicht ausgeglühtes) Platin zwar wie andere pulverige Substanzen Leukocytenauswanderung, aber keine Eiterung hervorruft, und indem seine Wirkung eher schwächer ist, als die anderer fein vertheilter Substanzen, wie Goldstaub und besonders Zinnober.

Hiernach ist die Betheiligung der Wirkung condensirten Sauerstoffs bei dem Zustandekommen der Entzündung zum mindesten sehr unwahrscheinlich. Was den etwaigen Einfluss des Sauerstoffs auf die Bewegungen der Leukocyten anlangt, so muss ich auf das darüber im XXXV. Abschnitte Bemerkte verweisen.

Der Umstand, dass gewisse chemische Substanzen schon in verschwindend kleinen Mengen heftige Entzündung erregen, legt weiter die Vermuthung nahe, dass dabei fermentartige Einflüsse eine Rolle spielen könnten, wobei ja die betreffende Substanz keine Verbindung mit dem zersetzten Stoffe eingeht, und somit eine unbegrenzte Wirkung entfalten kann. In der That hat man durch manche Enzyme heftige Entzündung entstehen sehen; doch bedarf es noch weiterer Prüfung, ob bei Ausschluss von Mikrobien dadurch wirkliche Entzündung und nicht bloss eine durch die Verdauungswirkung bedingte Nekrose zu Stande kommt. Andere Fermente rufen wegen ihrer schnellen Resorption keine erheblichen localen Wirkungen hervor. Sollten aber auch weitere Untersuchungen eine entzündungerregende Wirkung gewisser ungeformter Fermente sicher darthun, so würde dies doch für eine allgemeine Erklärung dieser Eigenschaft verschiedener Substanzen ohne Belang sein, weil von fermentartigen Eigenschaften der übrigen Entzündungserreger, etwa mit Ausnahme der ozonisirenden Wirkung des Terpentinöls, Nichts bekannt ist und weil die Wirksamkeit dieser Stoffe, ja sogar die gewisser phlogogennetischer Producte der Mikrobien, wie des Staphylococcus aureus, durch Kochhitze nicht aufgehoben

wird. Man würde ja auch sicher zu weit gehen, wenn man alle durch minimale Dosen zu erzielenden Giftwirkungen nur aus diesem Grunde als fermentartige auffassen wollte.

Von dem Trypsin giebt W. Kühne[1]) an, dass es bei subcutaner Injection entsetzliche Zerstörungen anrichtet, während es merkwürdiger Weise ohne Schaden in das kreisende Blut gebracht werden kann, wonach es durch den Harn wieder ausgeschieden wird.

Auch Pawlow[2]) sah nach subcutaner Injection von Trypsin ausgedehnte Geschwüre an der Injectionsstelle entstehen, wobei aber an eine Mitwirkung von Mikrobien gedacht werden muss. Pawlowsky[3]), welcher durch Culturversuche als steril erprobtes Trypsin in die Bauchhöhle injicirte, giebt an, dadurch intensive hämorrhagische, nicht eitrige Peritonitis erzeugt zu haben; der Sectionsbefund scheint aber die Möglichkeit nicht ganz auszuschliessen, dass es sich vielleicht nur um eine in vivo erzeugte partielle Verdauung handelte.

Hildebrandt[4]) sah nach subcutaner Injection von Pepsin, Chymosin, Invertin, Diastase, Emulsin und Myrosin zwar raschen Tod, unter massenhaften multiplen Hämorrhagien in den verschiedensten Organen, auftreten, aber keine localen Wirkungen, da er nur kurz angiebt, dass durch Asepsis die Bildung von Abscessen vermieden wurde. Diese Beobachtungen stehen mit denen Pawlowsky's insofern im Einklang, als dabei wegen der raschen Resorption die nekrotisirende Wirkung zwar an der Injectionsstelle ausblieb, aber doch, vom Blute aus, erfolgte. Für die Annahme einer entzündungerregenden Wirkung haben somit die bisherigen Beobachtungen noch keinen sicheren Anhalt geliefert.

Endlich kann auch ein hemmender Einfluss auf die Fibringerinnung keinen wesentlichen Antheil bei der Entstehung der Entzündung haben, was Scheuerlen deshalb annimmt, weil auf der Höhe der eitrigen Entzündung bekanntlich keine Fibringerinnung stattfindet und weil er fand, dass gewisse kräftige Entzündungserreger, wie wässeriges Kokkenextract und Cadaverin, die Blutgerinnung verhindern. Dieselbe Wirkung kommt aber anderen Eiterung erregenden Stoffen wie dem Quecksilber, bekanntlich nicht zu; andererseits hat Scheuerlen selbst gefunden, dass eine gerinnunghemmende 15% Lösung von Magnesiumsulfat keine eitererzeugende Wirkung besitzt. Auch beginnt in der vorderen Kammer die eitrige Entzündung ganz allgemein fast immer mit eitrig-fibrinöser Exsudation, so dass also in diesem Stadium, wo die Wirkung der Schädlichkeit doch am stärksten sein muss, keine Hemmung der Fibringerinnung hervortritt. Im Gegentheil macht sich in der vorderen Kammer geradezu eine gerinnungbefördernde Wirkung der Pilze bemerkbar, wie u. A. aus den Beobachtungen nach Einspritzung von Schimmelsporen hervorgeht. Die hiermit zusammenhängende,

1) W. Kühne. Ueber die Verbreitung einiger Enzyme im Thierkörper. Verhandl. d. naturhistor.-med. Vereins zu Heidelberg II. Band 1. Heft.

2) S. Pawlow. Folgen der Unterbindung des Pancreasganges beim Kaninchen. Pflüger's Arch. XVI. S. 123. (1878.)

3) Pawlowsky. Zur Lehre von der Aetiologie, der Entstehungsweise u. den Formen der acuten Peritonitis. Virch. Arch. CXVII. S. 483—485. (1889.)

4) H. Hildebrandt. Zur Kenntniss der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente. Inaug.-Diss. Breslau 1890.

auch schon von Klemperer aufgeworfene Frage, warum der Eiter nicht spontan gerinnt, werde ich im XXXVIII. Abschnitt zu besprechen haben.

Lässt sich somit wenigstens zur Zeit ein chemisches Actionsprincip der entzündungerregenden Schädlichkeiten nicht angeben, so haben doch alle die physiologische Wirkung gemein, dass sie bei hinreichend starker Concentration die Gewebselemente des Körpers zum Absterben bringen, während ihre schwächeren Concentrationen active Vorgänge in den letzteren anregen, also sich als Reize darstellen. Die stark entzündungerregenden Substanzen lassen sich somit als Zellengifte auffassen, deren Wirkung, so lange sie in gewissen Grenzen bleibt, eine zur Abwehr dienende Reaction dieser Gewebselemente hervorruft. Die Stärke dieser Gegenwirkung wird natürlich von dem Grade der Schädigung abhängen, den die Substanz dem Körper zufügt; sehr geringe Concentrationen stark wirksamer Substanzen werden die Elemente nicht eigentlich schädigen, sondern nur zu den eigenthümlichen Lebensäusserungen anregen, die als Entzündung bezeichnet werden. Aehnlich wird es sich mit Stoffen verhalten, die auch in starker Concentration den Bestand der Gewebe nicht direct beeinträchtigen, deren Beseitigung, als nutzlosen, fremden Materials, aber doch wünschenswerth ist. Solche Stoffe werden in starker Concentration ähnlich wirken, wie die schwachen Concentrationen der nekrotisirenden Substanzen, und werden daher ebenfalls entzündliche Vorgänge anregen, welche die Elimination dieser Substanzen anstreben. So wird es vom teleologischen Standpunkte aus begreiflich, dass selbst so indifferente organische Stoffe, wie Cellulose, Oel, Stärke (oder der aus ihr entstehende Zucker), an Orten, wo sie nicht hingehören, als Entzündungsreize schwächster Art wirken können.

Diese Auffassung schliesst nicht aus, dass zwischen den einzelnen Substanzen auch qualitative Unterschiede vorkommen, die wesentlich in der Art ihrer Wirkung begründet sind und nicht lediglich auf Nebenumstände, wie Löslichkeit und Art der Verbreitung, zurückgeführt werden können. So ergiebt die Vergleichung der Wirkung des Quecksilbers und Crotonöls, dass ersteres, neben mässiger Hyperämie, vorwiegend Eiterbildung, letzteres dagegen bei starker Hyperämie mehr Exsudation seröser und fibrinhaltiger Flüssigkeit, mit geringerem Leukocytengehalt, hervorruft. Bei zunehmender Verdünnung des Crotonöls ändert sich dieser Character der Wirkung nicht, wohl aber kann durch Einführung in kleinen Röhrchen eine umschriebene eitrige Entzündung bewirkt werden, die sogar zu (mikrobienfreier) eitriger Erweichung des Hornhautgewebes führt.

Man könnte diese Beobachtung darauf zurückführen, dass durch die Einführung im Röhrchen die Wirkung der Substanz zwar etwas abgeschwächt, aber doch zugleich auf einen gewissen umschriebenen Bezirk hingeleitet wird,

so dass auf diesen gerade die zur Erzeugung eitriger Entzündung nöthige Concentration einwirkt, während bei Einführung der freien Substanz auch in verdünntem Zustand in der nächsten Umgebung die Wirkung zu stark ist, so dass hier die Nekrose vorherrscht, während weiterhin die Verdünnung zu rasch zunimmt, um eine merkliche Eiterung hervorzurufen.

Indessen scheint es mir, dass man mit derartigen Erklärungen doch nicht ausreicht, um alle qualitativen Unterschiede der Entzündungswirkung verschiedener Stoffe zu erklären, wie namentlich auch der Vergleich mit der Wirkung der arsenigen Säure ergiebt. Die nekrotisirende Wirkung dieser Substanz ist eher stärker als die des Crotonöls und doch übt sie bei gleich geringer Eiterbildung im Vergleich mit letzterem nur eine sehr schwache Wirkung auf die Gefässe aus, so dass Hyperämie und Exsudation sero-fibrinöser Flüssigkeit ganz zurücktreten.

Obwohl also ganz allgemein dieselben Substanzen, welche bei stärkerer Verdünnung Entzündung erregen, im concentrirteren Zustand Nekrose hervorrufen, so entspricht doch bei relativ gleicher Concentration der verschiedenen Substanzen der Grad der Entzündungswirkung nicht durchweg dem der Nekrotisirung, und auch die Form der entzündlichen Reaction ist nicht bei allen dieselbe.

Der erstere Satz scheint einen Widerspruch gegen das von mir angenommene Princip der Zweckmässigkeit zu enthalten, da man nach diesem erwarten müsste, dass alle Gewebsgifte bei einer Verdünnung, welche das Gewebe noch nicht zum Absterben bringt, einen entsprechenden Grad organischer Reaction veranlassten. Indessen ergiebt sich bei genauerer Ueberlegung, dass dieser Widerspruch nur scheinbar ist, da auch bei dem Arsenik die zur Abwehr dienende Reaction nicht fehlt und sogar eine volle Reparation des durch das Gift bewirkten Schadens herbeiführt. Wir haben es also nur mit einer besonderen Form der organischen Reaction gegen die eingeführte Schädlichkeit zu thun, die vielleicht für die Natur der Noxe besonders geeignet ist.

Die Entzündung besteht aus einer Summe verschiedener, in wechselnder Form und ungleichem Grade mit einander verbundener und in einander greifender Einzelvorgänge, die sämmtlich dahin streben, die schädliche Substanz zu eliminiren oder für den Körper unschädlich zu machen. Solche Einzelvorgänge sind die Exsudation seröser und fibrinhaltiger Flüssigkeit, die Emigration der Leukocyten und die davon abhängige Phagocytose und eitrige Erweichung und Demarkation, endlich die Gewebsproliferation. Die Regenerationsvorgänge im engeren Sinne des Wortes sind zwar von der Entzündung principiell zu trennen, thatsächlich spielen aber Wucherungsvorgänge auch bei der Abwehr der Schädlichkeitswirkungen eine Rolle; die Abkapselung eines Fremdkörpers durch Bindegewebsneubildung und die Aus-

stossung desselben durch wuchernde Granulationen sind ebenso wohl Aeusserungen der sog. Vis medicatrix naturae als die vorhergenannten Vorgänge, obwohl sie durch eine Lebensäusserung gleicher Art bewirkt werden, wie die einfache Regeneration eines Substanzverlustes. Nur geht dabei die Neubildung über die Deckung des Verlustes hinaus oder es hat gar kein Substanzverlust stattgefunden, es besteht eine Ueberproduction von Gewebe, das nach Erreichung des Zieles wieder mehr oder minder zur Norm sich zurückbildet.

Wie die Nekrose so sind wohl auch alle diese reactiven Vorgänge wesentlich als directe Wirkungen der von aussen eingedrungenen Schädlichkeit zu betrachten. Wenigstens für die eitrige Entzündung ist meiner Meinung nach nicht anzunehmen, dass die toxische Substanz zunächst Gewebsnekrose bewirkt und dass diese ihrerseits demarkirende Eiterung hervorruft, sondern die letztere ist ebenso wohl als directe toxische Wirkung anzusprechen als die erstere.

Das Studium der Vorgänge bei der mykotischen Keratitis führt ganz evident zu dieser Auffassung, welche bei dem übereinstimmenden Verhalten der durch chemische Reize hervorgerufenen Keratitis auf diese ausgedehnt werden darf. Wenn schon auch das Absterben an und für sich gewisse Veränderungen in den betreffenden Theilen hervorbringt, deren Producte wohl einen leichten Entzündungsreiz für die Umgebung abgeben können, so scheint mir doch für die Hornhaut nicht annehmbar, dass die bei Ausschluss von Mikrobien in ihr stattfindenden Umsetzungen eitrige Entzündung bewirken. Eine abgestorbene Hornhaut aseptisch in die Bauchhöhle oder in die vordere Kammer gebracht, erfährt zwar eine mässige Leukocyteninfiltration, erregt aber dort keine eitrige Entzündung. Nach der bisherigen Auffassung schien allerdings das Vorhandensein einer Nekrose die Entstehung der eitrigen Demarkation schon genügend zu erklären; dass dem aber nicht so ist, erhellt schon aus dem Umstande, dass die in der Umgebung eines Infarctes auftretende reactive Entzündung durchaus nicht immer unter der Form der Eiterung auftritt.

Wenn in der Umgebung eines nekrotischen Heerdes, der durch eine reine Circulationsstörung, z. B. durch aseptische Embolie einer Endarterie, entstanden ist, sich demarkirende Eiterung einstellt, so ist diese nach unserem heutigen Standpunkte mit grösster Wahrscheinlichkeit auf eine secundäre Mikrobieninvasion zurückzuführen.

Es spricht hierfür auch, dass die Häufigkeit des Eintretens der demarkirenden Eiterung in den verschiedenen Organen sehr verschieden ist und mit der Leichtigkeit des Zutritts von Mikrobien wächst, so z. B. nach v. Recklinghausen[1]) in den Lungen constant, im Gehirn aber nur bei Embolie mit infectiösem Material auftritt. Ein gewisser Grad von reactiver Entzündung tritt

1) v. Recklinghausen. Handb. d. allg. Pathol. d. Kreislaufs u. d. Ernährung 1883. S. 163.

aber constant in der Umgebung eines Infarctes auf, und es scheint mir, dass Nichts daran hindert, seine Entstehung auf spontane Zersetzungen des abgestorbenen Gewebes zurückzuführen.

Nach den neuesten Untersuchungen E. Salkowski's[1]) entstehen bei Ausschluss von Mikrobien durch postmortale Spaltungen, welche durch im Körper enthaltene Enzyme bewirkt werden, Xanthinkörper, Zucker, Leucin und Tyrosin, Stoffe, deren locale Wirkung auf die Gewebe zwar wenig bekannt ist, unter denen aber sehr wohl solche mit irritirenden Eigenschaften sein können. Die Untersuchung der Frage, wie weit ein mit dem Körper in Verbindung stehender Gewebstheil, der durch irgend einen Eingriff nekrotisch geworden ist, rein als solcher reactive Vorgänge bewirken kann, wird gewiss noch zu interessanten Aufschlüssen führen.

Von den directen Wirkungen der fremden Substanzen sind die indirecten Wirkungen derselben zu unterscheiden, welche gerade beim Auge mehrfach beobachtet werden. Es gehört hierher die Entstehung von Netzhautablösung durch Schrumpfung des Glaskörpers, sei es durch directe Wirkung eines metallischen Fremdkörpers auf sein zartes Gewebe oder durch Gerinnung des ihn bei entzündlichen Processen durchtränkenden Fibrins oder endlich, was beim Menschen besonders häufig beobachtet wird, durch Zusammenziehung neugebildeten Bindegewebes.

Ein weiterer secundärer Vorgang ist die Entstehung glaukomatöser Zustände und Ektasien des Bulbus nach Pupillarabschluss und nach Verwachsung der Irisperipherie mit dem Hornhautrande, durch welche eine Retention des Kammerwassers entsteht, Vorgänge die beim menschlichen Auge bekannt genug sind, bei Thierversuchen aber bisher noch kaum beobachtet waren.

Endlich gehören hierher die Trübungen der Linse in Folge von Quellung durch directe Einwirkung des Kammerwassers oder der Glaskörperflüssigkeit nach Verletzung der Linsenkapsel und die Quellungstrübung der Hornhaut nach Verletzung und Nekrose ihres Endothels. Ich weise auf diese bekannten Vorgänge hier deshalb noch besonders hin, weil deren Betrachtung zeigt, wie selbst ganz normale und indifferente thierische Flüssigkeiten für gewisse Gewebe als Schädlichkeiten wirken, welche deren Function oder sogar deren Bestand geradezu vernichten können und welche auch zu Leukocyteneinwanderung und Proliferationsvorgängen Anlass geben.

1) E. Salkowski. Ueber fermentative Processe in den Geweben. Verhandl. d. physiol. Ges. zu Berlin. 1890.

FÜNFTER THEIL.

Weitere Untersuchungen über die Vorgänge bei der Entzündung und die Wirkung der entzündungerregenden Schädlichkeiten.

XXXII. ABSCHNITT.

Mechanische Einwirkungen als Ursache von Entzündung.

Zur Beurtheilung der bisher erhaltenen und der folgenden Versuchsresultate ist die Frage von Bedeutung, wie weit rein mechanische Einwirkungen Ursache von Entzündung abgeben können. Bei ihrer Besprechung werde ich hier nur einfache mechanische Einflüsse, ohne Zurückbleiben von Fremdkörpern, in Betracht ziehen, weil im letzteren Falle zugleich die chemische Action der fremden Substanz in Frage kommt, was die Beurtheilung ihrer bloss mechanischen Wirkung bedeutend erschwert. Wie wenig übrigens die letztere neben der ersteren in Betracht kommt, geht aus den Fremdkörperversuchen im IV. Theil und aus den Beobachtungen des XXXIII. Abschnittes über die Wirkung indifferenter körniger Substanzen hervor.

Um zur Beantwortung der gestellten Frage zu gelangen, scheint es mir zweckmässig, zunächst zu prüfen, welche von den bei der Entzündung auftretenden Einzelvorgängen durch blosse mechanische Eingriffe auf die Gewebe hervorgerufen werden können.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass zu diesen Vorgängen die Regeneration von Continuitätstrennungen und Substanzverlusten durch Proliferation der Gewebszellen gehört. Ihr Studium, wofür es kein schöneres Object giebt, als das Epithel der vorderen Linsenkapsel, hat bekanntlich ergeben, dass nach einer einfachen Continuitätstrennung, mit Klaffen der Ränder, die umgebenden Zellen auf einen gewissen Abstand hin zu Theilungsvorgängen mit vorausgehender Karyokinese angeregt werden, dass die neugebildeten Zellen die Lücke ausfüllen, und dass zunächst sogar ein gewisser Ueberschuss solcher Zellen auftritt. Der mechanische Eingriff selbst, der so überaus rasch vorübergeht, kann nicht wohl als directe Ursache dieses Vorganges betrachtet werden; es ist anzunehmen, dass derselbe entweder gewisse Bedingungen erzeugt, welche die Proliferation der Zellen anregen, oder Umstände beseitigt, welche vorher der Bethätigung ihrer Proliferationstendenz entgegenwirkten.

Die Vorgänge an der Linsenkapsel, wie auch an dem Endothel der hinteren Hornhautfläche, sind insofern von besonderem Interesse, als bei der

Gefässlosigkeit dieser Theile der mechanische Eingriff und dessen Folgen sich direct und ausschliesslich auf das geschädigte Gewebe richten und weil dabei ein indirecter Einfluss, durch Vermittelung von Gefässen, ausgeschlossen ist.

Schwieriger zu beurtheilen ist die Wirkung solcher mechanischer Eingriffe, bei denen kein Substanzverlust stattfindet. Druck und Reibung geringen Grades erzeugen zwar, wie die tägliche Erfahrung lehrt, bei häufiger Wiederholung Gewebshyperplasie; ob aber hier der mechanische Eingriff auf die Gewebe selbst oder auf die darin enthaltenen oder denselben benachbarten Gefässe das Wesentliche ist, bleibt dabei zunächst unentschieden.

Versuche an Kaninchen mit oft wiederholter mechanischer Reizung der gefässlosen Hornhaut, die von Senftleben,[1]) Krükow und mir,[2]) und besonders von Feuer[3]) angestellt worden sind, haben in Bezug auf die Entstehung von Entzündung ein völlig negatives Resultat ergeben. Noch so oft und lange wiederholtes Bürsten der Hornhaut mit einem steifen Pinsel oder Klopfen mit einem harten Körper veranlasst entweder gar keine Veränderung oder nur eine geringe, rasch vorübergehende Trübung, so dass also anzunehmen ist, dass, wenn überhaupt eine sichtbare Wirkung auftritt, dieselbe durch kleine Substanzverluste oder durch Quetschung und davon abhängige partielle Nekrose des Epithels bedingt ist, während leichtere Eingriffe ohne merkliche Folgen sind. Das Erhaltenbleiben der Durchsichtigkeit würde indessen die Möglichkeit einer Dickenzunahme des Epithels durch solche Schädlichkeiten nicht ausschliessen; ob sie eintritt, würde erst durch directe Versuche zu ermitteln sein. Ich habe solche Versuche unterlassen, weil sie auch im positiven Fall nichts wesentlich Neues bringen würden. Bewirkt das Trauma auch keine gröbere, für das blosse Auge erkennbare Läsion, so können dabei doch mikroskopisch kleine Zerstörungen des Epithels nicht ausbleiben, die zu Regenerationsvorgängen Anlass geben. Ueberwiegt bei diesen, wie es bei den gröberen Traumen oft der Fall ist, der Ersatz den Verlust, so kann bei Häufung der kleinen Insulte sehr wohl eine allgemeine Hyperplasie des Epithels zu Stande kommen; es lässt sich dann aber nicht entscheiden, ob als deren Ursache die wiederholten kleinen Substanzverluste oder nur der Druck und die Reibung anzuschuldigen sind.

Was nun die Wirkungen auf die Gefässe betrifft, so weiss man, dass fortgesetzte Reibung der Haut zunächst zu Hyperämie und oft ziemlich rasch zu seröser Exsudation in der Form der Blasenbildung führt.

---

1) Senftleben. Ueber die Ursache und das Wesen der bei der Trigeminusdurchschneidung auftretenden Hornhautaffection. Virch. Arch. LXV. (1875).

2) Th. Leber. Die Circulations- und Ernährungsverhältnisse des Auges in Graefe-Sämisch's Handb. d. ges. Augenheilk. Bd. II. S. 387. (1876).

3) Feuer. Untersuchungen über die Ursachen der Keratitis nach Trigeminusdurchschneidung. Wiener med. Jahrb. 1877.

An meiner eigenen Haut habe ich beobachtet, dass schon durch etwa 5 Minuten langes angestrengtes Reiben in der Hohlhand eine flache Blase mit geringer Röthung der Haut entstand, die bis zum folgenden Tag etwas praller gespannt wurde. Die entleerte Flüssigkeit enthielt spärliche Leukocyten, etwas mehr rothe Blutkörperchen und ausserdem feinste Körnchen. Spontane Gerinnung trat nicht ein, dagegen fand sich ein starker Eiweissgehalt. Bei gleich langem, aber weniger angestrengtem Reiben trat nur Hyperämie auf, die nachher noch eine Zeit lang zunahm und sich dann allmälig verlor. An der Bindehaut des menschlichen Auges bewirkt ein nur ganz kurz anhaltendes Reiben mit den Lidern eine ausgesprochene Hyperämie.

Es handelt sich hier offenbar um eine Steigerung der Vorgänge, welche bei vorübergehenden mechanischen Eingriffen auf gefässhaltige Theile stattfinden. Bekanntlich ruft ein umschriebener kurz anhaltender Druck an der davon betroffenen Stelle der Haut zunächst ein Abblassen durch Gefässcontraction hervor, das sehr bald einer ebenso umschriebenen Hyperämie Platz macht, welche den mechanischen Eingriff ziemlich lange überdauert.[1]) Bei besonders sensiblen Personen können durch Kratzstriche auf der Haut sehr auffallende Wirkungen dieser Art erzeugt werden.[2]) Aber auch auf der normalen Haut, z. B. der Innenfläche des Vorderarms, erhält sich ein mit einer Nadelspitze aufgeschriebener Buchstabe als rothe Figur 12 Stunden lang sehr deutlich, schwächer bis 24 Stunden und andeutungsweise selbst 2 Tage lang, wenn auch nur die Epidermis ganz oberflächlich geritzt wird. Die dabei auftretende geringe Schwellung der betreffenden Hautpartie ist wohl nur die Folge der Hyperämie, da sie zu rasch entsteht, als dass schon eine Exsudation stattgefunden haben könnte, und sich nachher nicht auffallend steigert; zu Exsudation scheint es nur bei anhaltenderer mechanischer Einwirkung zu kommen.

Die Beschränkung der Hyperämie auf die von dem mechanischen Reiz betroffene Stelle beweist, dass es sich dabei um eine directe Einwirkung auf die Gefässe und nicht um einen Reflexvorgang handelt. Auch beim Auge verhält sich nach meinen Beobachtungen die Sache nicht anders. Ich muss Cohnheim[3]) vollkommen Recht geben, dass die Conjunctivalhyperämie, welche man beim Menschen einer Reizung der Hornhautoberfläche, z. B. durch einen Fremdkörper, folgen sieht, nicht der Einwirkung auf die Hornhaut direct zuzuschreiben ist, sondern der in der Regel damit verbundenen Reizung der Bindehaut durch das Reiben und Wischen mit der Hand, durch das Blinzeln und Zukneifen der Lider und durch die vermehrte Thränensecretion. Wenn ein indifferenter Fremdkörper genau im Lidspaltenbezirk der Hornhaut sitzt, wo er

1) Ueber diese Erscheinung handelt u. A. G. Lewin. Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. 1877, Nr. 17.
2) Mittheilungen u. Litteratur hierüber siehe u. A. bei Michelson. Berl. klin. Wochenschr. 1884, N. 6.
3) Cohnheim. Neue Untersuchungen über die Entzündung. Berlin, 1873, S. 47ff.

beim Blinzeln nicht mit den Lidern in Berührung kommt, wo also der Antrieb zu vermehrtem Lidschlag bald wegfällt, kann man nicht selten die Beobachtung machen, dass die anfängliche Injection bald völlig zurückgeht, auch wenn der Fremdkörper noch so lange sitzen bleibt. Nur insofern, als vermehrter Lidschlag und Steigerung der Thränensecretion auf reflectorischem Wege entstehen, kann von einer reflectorisch erzeugten Bindehauthyperämie die Rede sein, die aber somit nur indirecten Ursprungs ist. Es steht hiermit im Einklang, dass die bei Fremdkörpern der Hornhaut auftretende circumcorneale Gefässinjection stets eine allgemeine und gleichmässig verbreitete ist und zu dem Sitz des Fremdkörpers keine Beziehung hat, während bei Fremdkörpern auf der Conjunctiva nach einiger Zeit auch ein hyperämischer Hof vorhanden zu sein pflegt.

Dass mechanische Reizung der Hornhaut keine reflectorische Bindehauthyperämie bewirkt, lässt sich am Kaninchenauge leicht nachweisen. Um einen möglichst energischen Reiz auszuüben, bediente ich mich eines Bündels von Nähnadeln, mit welchem ich etwa 12mal rasch nach einander kräftig gegen die Hornhautmitte stach. Selbst wenn ich diesen Eingriff innerhalb einer Viertelstunde 3—4 Mal wiederholte, trat weder unmittelbar, noch hinterher die geringste Hyperämie der Conjunctivalgefässe auf, während auf der Conjunctiva bulbi schon nach einmaliger Application eine deutliche, wenn auch geringe locale Gefässinjection entstand. Man darf bei diesen Versuchen das Auge nicht geöffnet halten, weil das Auseinanderziehen der Lider, wohl in Folge der vermehrten Abkühlung und Verdunstung, schon genügt, um eine leichte Hyperämie zu erzeugen, sondern muss nur eben den Schluss der Lidspalte verhindern und zur Beobachtung des Verhaltens der Bindehaut das obere Lid nur momentan in die Höhe heben.

Auch längere Zeit fortgesetzte mechanische Eingriffe der oben erwähnten Art auf die Hornhaut bewirkten keine Bindehautinjection, während sie, direct auf die Conjunctiva gerichtet, eine lokale, mässig vascularisirte Verdickung derselben hervorbrachten.

Es könnte hier vielleicht der Einwand erhoben werden, dass man, wie besonders die Beobachtungen von C. Ludwig und Lovén[1]) gezeigt haben, durch Reizung sensibler Nervenstämme unter gewissen Umständen, in begrenzten Gefässgebieten, Erweiterung der Arterien erzeugen kann. Aus dieser Erfahrung folgt aber keineswegs, dass nach jeder Reizung einer kleinen Stelle eines Organes oder der Körperoberfläche reflectorisch eine derartige locale Erweiterung der Gefässe eintreten muss, wie sie bei der Entzündung beobachtet wird. Vielmehr kann, nach den angeführten negativen Resultaten, bei der Ent-

1) Lovén. Ueber die Erweiterung von Arterien in Folge einer Nervenerregung. Ber. d. k. sächs. Ges. d. Wiss. Mai 1866.

zündung eine auf mechanischen Reiz erfolgende reflectorische Gefässerweiterung ausgeschlossen werden, und dies umsomehr als auch die kleinsten Abschnitte aller gefässhaltigen Gewebe die Fähigkeit haben, durch einen localen Reiz in den Zustand entzündlicher Hyperämie zu gerathen. Es sprechen für diese Ansicht der Analogie nach auch die Gründe, welche Cohnheim für dieselbe bei der Entzündung durch chemische Reize angeführt hat, insbesondere das wesentlich gleiche Auftreten und Verhalten der Entzündung in der Innervation beraubten Theilen.

Was nun die Frage anlangt, ob durch mechanische Eingriffe Leukocytenauswanderung angeregt werden kann, so ist zunächst zu prüfen, ob und wie weit die durch directe mechanische Eingriffe bewirkte Hyperämie Veranlassung zu Leukocytenemigration zu geben vermag. Das unter solchen Umständen gelieferte seröse Exsudat ist zwar arm an Leukocyten, doch kommt, zumal bei stärkeren Traumen, welche gefässhaltige Gewebe treffen, eine mässig reichliche Emigration unzweifelhaft vor; so giebt auch Cohnheim an, dass beim Frosch die Quetschung einer Stelle des Zungenrandes mit einer Klemmpincette der Wirkung eines mässigen Aetzmittels gleichkommt. Dass diese Leukocytenauswanderung immer nur eine mässige ist und niemals bis zu eigentlich eitriger Infiltration oder Exsudation führt, braucht hier kaum noch ausdrücklich hervorgehoben zu werden. Nicht jede auf traumatischem Wege entstandene Hyperämie ist übrigens schlechthin als entzündliche aufzufassen. Nach schweren Contusionen des Auges beobachtet man zuweilen Wochen lang anhaltende Gefässinjection der Conjunctiva bulbi, die nicht von der mindesten Exsudation begleitet ist und dann allmälig wieder zurückgeht. Besonders beweisend sind die Fälle, wo keine Ruptur der Bulbuskapsel und überhaupt keine äussere Wunde besteht und wo die Heftigkeit des Traumas nur aus inneren Zerreissungen, Iridodialysis, Rissen des Sphincter iridis, Mydriasis, Linsenluxation, Blutungen in das Innere des Auges etc. zu erschliessen ist; die Hyperämie ist hier vielleicht als eine Folge von Gefässparalyse zu betrachten, ähnlich wie bei Durchschneidung oder Lähmung des Sympathicus, bei welcher es ja ebenfalls zu keiner Exsudation kommt, nur mit dem Unterschied, dass bei dieser traumatischen Gefässlähmung die Hyperämie unverhältnissmässig viel hochgradiger ist.

Trifft aber die mechanische Verletzung ein gefässloses Gewebe, so sollte man streng genommen erwarten, dass einfache und reine Continuitätstrennungen nur zu Regenerationsvorgängen, aber ebenso wenig zu Leukocytenemigration, als zu reflectorischer Gefässerweiterung führen könnten. Ich glaube auch, dass dies in der That der Fall wäre, wenn nicht durch die Verletzung sehr oft, in geringem Maasse vielleicht ausnahmslos, gewisse Complicationen herbeigeführt würden, welche ihrerseits die genannten Vorgänge nach sich ziehen.

Es ist eine bekannte Erfahrung, dass eine scharfe und reine Schnittwunde der Hornhaut beim Menschen so gut wie ohne Bindehautinjection und fast ohne Trübung der Ränder zur Heilung kommt, und dass dies, abgesehen von gröberen, durch Wundinfection bedingten Störungen, um so sicherer zu erwarten ist, je glatter die Wundränder beisammen liegen und je weniger Nebenverletzungen bei der Operation stattgefunden haben. Andererseits kann der immer noch aseptische Heilungsverlauf sich mit mehr oder minder ausgesprochener Bindehautinjection, Thränen- und sonstiger Absonderung combiniren, wenn allerlei Nebenumstände wirksam sind, wie z. B. stärkere Verletzung der Bindehaut bei der Operation, Secretretention durch den Verband, ungenügender Verschluss der Wundränder, Einlagerung von Blut, Linsensubstanz, Iristheilen etc. zwischen dieselben und Anderes dergleichen mehr. Allein auch wenn solche Umstände möglichst vermieden sind, ergiebt doch die histologische Untersuchung, dass dabei eine mässige Leukocyteneinwanderung in die Umgebung der Wunde stattfindet. Man beobachtet dieselbe bei einfachen, reinen Lanzenmesserwunden am Kaninchenauge, in etwas höherem Grade bei Substanzverlusten, wie Abtragung eines Theils der Hornhautdicke, oder Brennen mit dem Glühdraht, obwohl in letzterem Fall, wie schon Cohnheim hervorgehoben hat, jede Bindehauthyperämie ausbleibt. Die Leukocyten wandern dabei vorzugsweise vom Bindehautsack her in die Hornhaut ein, indem durch die Wunde ihr Eindringen von dieser Seite her erleichtert ist. Da schon im normalen Conjunctivalsecret eine gewisse Anzahl von Leukocyten vorhanden ist, so könnte man sich vorstellen, dass die Verletzung ihnen nur die Möglichkeit gewährte, nicht wie sonst nur von den Gefässen des Randes aus, sondern auch von aussen her und in grösserer Menge, in das Hornhautgewebe einzudringen. Da indessen die Intercellularlücken des Epithels für Leukocyten nicht undurchgängig sind und die Hornhautgrundsubstanz ihnen auch im gequollenen Zustande einen beträchtlichen Widerstand bieten muss, halte ich es für möglich, dass das geschädigte oder nekrotisirte Gewebe der Wundränder als leichter Entzündungsreiz wirkt und in gewissem Grade die Bewegung der Leukocyten anregt, was für das normale Gewebe nicht anzunehmen ist. Die Leukocyten würden hiernach in die Umgebung einer Hornhautwunde einwandern, theils weil sie hier geringere mechanische Widerstände finden als in der unverletzten Membran, theils aber auch, weil das durch die Verletzung in seiner Beschaffenheit veränderte Gewebe sie zu lebhafterer Vorwärtsbewegung anreizt. Soweit in solchen Fällen die Zahl der in der Hornhaut gefundenen Leukocyten das physiologische Maass übersteigt und auch in der geringen, aus der normalen Bindehaut stetig erfolgenden Auswanderung keine genügende Quelle dafür zu finden ist, soweit also eine Zunahme der Auswanderung angenommen werden muss, wird wohl stets in einer gleichzeitig erfolgten Verletzung oder in einer Reizung der Conjunctiva durch

die oben näher bezeichneten Einflüsse eine genügende Ursache dafür zu finden sein.

Da man vom ärztlichen Standpunkte aus, welcher für die Definition des Entzündungsbegriffes maassgebend ist, die directe Heilung einer Wunde oder eines Substanzverlustes, soweit dabei nur Proliferation der betheiligten Gewebe mitwirkt, nicht zur Entzündung rechnet, während Hyperämie und vermehrte Leukocytenemigration als Symptome derselben gelten, so würde man nach den vorhergehenden Erörterungen zu dem Schlusse kommen, dass rein mechanische Eingriffe auf gefässlose Gewebe zwar an sich keine Entzündung, sondern nur Regenerationsvorgänge anregen, dass aber dabei doch in der Regel, ja vielleicht ausnahmslos, ein gewisser, wenn auch meist nur minimaler, Grad von Entzündung auftritt, welcher nicht die Folge der Verletzung an sich ist, sondern theils auf gleichzeitige Reizung oder Verletzung gefässhaltiger Theile, theils auf Störungen der Wundheilung durch eingelagerte fremde Substanzen und in diesen, wie auch in dem umgebenden Gewebe stattfindende chemische Umsetzungen nicht mikrobischen Ursprungs zu beziehen ist.

Indessen ist, wie schon oben bemerkt wurde, auch die Entstehung der Regenerationsvorgänge durch den mechanischen Eingriff, der sie hervorruft, keineswegs erklärt. Wie weit dabei die geänderte Gewebsspannung von Bedeutung ist oder noch andere Einflüsse in Betracht zu ziehen sind, muss, wie ich im XXXVII. Abschnitt noch näher ausführen werde, erst weiteren Untersuchungen zur Entscheidung überlassen bleiben.

Sind bei der Verletzung die Gewebe in grösserem Umfange gequetscht und nekrotisirt worden, so treten in den abgestorbenen Theilen, vermuthlich auch ohne Mitwirkung von Mikrobien, Zersetzungen ein, deren Producte in gleicher Weise, wie oben angenommen wurde, nur in viel merklicherem Grade, entzündliche Vorgänge in der Umgebung anregen werden. Erinnert man sich an die Reizwirkungen, welche nach Abschnitt XXX indifferente organische Substanzen und abgestorbene Bestandtheile des Körpers selbst ausüben, so wird man dieser Anschauung die Berechtigung nicht absprechen können.

Auch abgesehen hiervon kommt indirecte Entstehung entzündlicher Reizzustände nach reinen Verletzungen gerade am Auge in weiter Verbreitung vor. Die Vorgänge sind sehr mannigfaltiger Art und spielen in der Praxis eine wichtige Rolle. So ist bei Hornhautwunden eine Einklemmung der Iris, welche dabei an der betreffenden Stelle ihre Lebensfähigkeit behält, eine häufige Ursache anhaltender Reizung. In anderen Fällen entsteht ein entzündlicher Zustand durch Steigerung des Augendruckes, wenn, nach Abfluss des Kammerwassers durch eine Hornhautwunde, die Iris an die Hornhaut angelagert bleibt und den Filtrationswinkel der vorderen Kammer verschlossen hält. Nicht selten giebt

auch eine Verletzung der Linsenkapsel den Anlass, indem die Linse durch das in sie eindringende Kammerwasser rasch aufquillt und die Iris an die Hornhaut andrängt. Bekanntlich entsteht die traumatische Katarakt durch eine rein passive Veränderung der Linsensubstanz, indem diese, nach Verletzung der Kapsel der directen Einwirkung des Kammerwassers ausgesetzt, sich trübt und quillt. Wie wenig die Linsensubstanz an sich auf die Anwesenheit eines Fremdkörpers reagirt, zeigen die im XVIII. Abschnitt berichteten Versuche mit Einführung von Kupferdrähten in axialer Richtung, wonach die Linse im Centrum zuweilen völlig klar blieb und nur an der Ein- und Ausstichsstelle in der Corticalis Trübung und Quellung bemerkbar waren.

Die in solchen Fällen auftretenden Erscheinungen gleichen denen nach mechanischer Reizung der Bindehaut; die Art und Weise ihrer Entstehung bedarf aber noch eingehenderer Untersuchung.

XXXIII. ABSCHNITT.

Ueber die entzündungerregenden Wirkungen fein vertheilter schwer löslicher Substanzen.

1. Frühere Untersuchungen.

Die bekannte Erfahrung, dass in den Organismus eingeführte feinkörnige, unlösliche Substanzen sehr rasch von den Leukocyten aufgenommen werden, ist nicht so ohne Weiteres verständlich, als dies für gewöhnlich angenommen zu werden scheint. Werden die körnigen Substanzen in das Blut eingespritzt, so finden sie hier Leukocyten in ausreichender Menge zu ihrer Aufnahme vor; anders aber bei Injection in das Bindegewebe oder die Körperhöhlen, wo die normaler Weise vorhandenen Leukocyten oft bei Weitem nicht genügen, um alles körnige Material aufzunehmen. Finden wir hier gleichwohl, wie z. B. nach Zinnoberinjection in die vordere Augenkammer, dass sehr bald die sämmtliche eingeführte Substanz von Leukocyten aufgenommen ist, so scheint daraus mit Nothwendigkeit zu folgen, dass das fremde Material eine vermehrte Auswanderung von Leukocyten anregt. Es würde sonst nur die Annahme übrig bleiben, dass beständig eine gewisse Zahl von Leukocyten den betreffenden Theil durchwanderte, und dass diese Zellen durch Aufnahme der auf ihrem Wege liegenden Körnchen schwerer beweglich würden und sich deshalb in grösserer Menge an der Stelle ansammelten, wo die fremde Substanz sich befindet. Letztere Annahme erscheint jedoch schon von vorn herein nicht geeignet, um eine erhebliche Leukocytenanhäufung zu erklären, und sie wird durch den Umstand noch unhaltbarer, dass die mit Körnchen beladenen Leukocyten nachweislich weiter wandern und eine ausgiebige Resorption des fremden Materiales bewirken. Soll aber die erste Annahme begreiflich werden, so fragt es sich, wie eine ganz unlösliche Substanz, als welche man z. B. den Zinnober zu betrachten pflegt, im Stande sein soll, eine Auswanderung von Leukocyten anzuregen. Eine mechanische Wirkung auf die oft weit entfernt liegenden Gefässe ist gewiss sehr unwahrscheinlich und es bleibt daher auch hier nur die Möglichkeit einer chemischen Wirkung übrig, welche aber einen gewissen Grad von Löslichkeit der betreffenden Substanz voraussetzt. Ich habe schon bei den

Fremdkörperversuchen gezeigt, dass selbst Stoffen, wie Gold, Silber und Glas, deren völlige Unlöslichkeit in den Körperflüssigkeiten man ohne weiteres anzunehmen pflegt, ein gewisser, wenn auch sehr geringer Grad von Löslichkeit zugestanden werden muss, um ihre Wirkungen zu verstehen, und die Möglichkeit einer gleichen Annahme für andere scheinbar unlösliche Stoffe ist daher nicht von der Hand zu weisen.

Ich habe eine grössere Versuchsreihe zur Aufklärung dieser Verhältnisse angestellt, bei welcher ich zunächst das Verhalten nach Einführung von fein vertheiltem Zinnober prüfte, worüber ich schon früher bei Gelegenheit der Untersuchungen von Brugsch[1]) über die Resorption körniger Farbstoffe aus der vorderen Augenkammer Beobachtungen gemacht hatte. Der eigentliche Zweck dieser Versuche, die Abflusswege des Humor aqueus kennen zu lernen, war dabei aus einem doppelten Grunde nicht erreicht worden; einmal blieben die fein vertheilten körnigen Substanzen nicht im Humor aqueus aufgeschwemmt, sondern sie wurden in ein die Iris deckendes Fibringerinnsel eingehüllt, so dass ein directer Transport in die Abflusswege ausgeschlossen schien; dann kam es zu einer reichlichen Einwanderung von Leukocyten in das Fibringerinnsel, von denen sämmtlicher in dem Fibrin eingeschlossener Zinnober aufgenommen wurde, so dass sehr bald kein freier Farbstoff mehr vorhanden war. Die zinnoberhaltigen Leukocyten fanden sich in grosser Menge auch in den Maschen des Ligamentum pectinatum, besonders im unteren Umfang, da die Hauptmenge des Zinnobers wegen seiner Schwere sich vor der Gerinnung in den unteren Theil der vorderen Kammer senkt. Die zinnoberhaltige Fibrinhaut verdeckt Anfangs ausser der Iris ganz oder theilweise auch die Pupille, wird aber in letzterer durch das von hinten andrängende Kammerwasser bald durchbrochen und resorbirt; auch auf der Iris bemerkt man eine Anfangs raschere, später sehr viel langsamere Abnahme der zinnoberhaltigen Auflagerung; ist die eingeführte Menge, nicht zu gross, so kann eine vollständige Resorption erfolgen, während bei reichlicher Injection zwar das Fibrin völlig verschwindet, aber gewöhnlich ein Theil des Zinnobers, in Zellen eingeschlossen, dauernd auf der Iris liegen bleibt.

Wie die mikroskopische Untersuchung ergiebt, kommt die Resorption dadurch zu Stande, dass zinnoberhaltige Zellen in die Iris und das Corpus ciliare einwandern und diese Theile, in nach der vorderen Kammer hin zunehmender Menge reichlich durchsetzen. In der ersten Zeit, so lange die Menge des Zinnobers noch beträchtlich ist, besteht auch eine geringe Injection der circumcornealen Gefässe, als Beweis, dass die fremde Substanz als leichter Entzündungsreiz wirkt.

1) A. Brugsch. Ueber die Resorption körnigen Farbstoffs aus der vorderen Augenkammer. v. Graefe's Arch. XXIII. 3. S. 255—287 (1877.)

Aehnliche Erscheinungen traten nach Injection von Aufschwemmungen chinesischer Tusche in die vordere Augenkammer des Kaninchens auf, nur mit dem Unterschied, dass das Auge dabei noch weniger gereizt erschien und dass ausser von Leukocyten der Farbstoff auch von den Endothelzellen der Hornhaut und Iris aufgenommen wurde.

Die in Rede stehenden Beobachtungen hatten also gezeigt, dass die physiologischen Abflusswege des Kammerwassers durch Einführung körniger Farbstoffe beim lebenden Thier nicht oder nur schwer zu erforschen sind, weil dieser Eingriff pathologische Vorgänge hervorruft, die zur Beseitigung der dem Organismus einverleibten Schädlichkeit dienen und bei welchen der körnige Farbstoff durch andere Kräfte als durch einfache Strömungen aus dem Auge weggeführt wird.

Die Deutung, welche ich diesen Beobachtungen glaubte geben zu müssen, dass die eingeführten körnigen Substanzen Leukocytenauswanderung hervorriefen, und dass ihnen somit eine gewisse entzündungerregende Wirkung zuzuschreiben sei, steht nicht im Einklang mit der auf gleiche Versuche gestützten Ansicht von Baumgarten,[1]) welcher sich dahin ausspricht, dass Zinnober weder farblose Blutkörperchen aus der Blutbahn lockt, noch selbst nach Monate langem Liegenbleiben irgend welche Proliferation der Gewebszellen hervorruft. Baumgarten beruft sich dabei auf den von mir im Jahre 1881 aufgestellten Satz, dass aseptische Einführung chemisch indifferenter Fremdkörper in das Innere des Auges keinerlei Entzündung hervorruft. So sehr ich auch jetzt noch von der principiellen Richtigkeit dieses Satzes überzeugt bin, so habe ich doch inzwischen gefunden, dass auch scheinbar ganz indifferente Fremdkörper befähigt sind, chemische Wirkungen auszuüben, die gewisse reactive Vorgänge von Seiten des Organismus nach sich ziehen. Später hat Baumgarten[2]) mit Rücksicht auf die Versuche von Brugsch die Ansicht geäussert, dass der Zinnober nur dann, wenn seine Einführung Entzündung hervorruft, durch Wanderzellen in die Iris importirt werde, für gewöhnlich aber als freier Zinnober in die Iris gelange und dort zum Theil von Stromazellen aufgenommen werde. Wie sich die Sache nach Einführung von reinem Zinnober oder ähnlichen Substanzen bei Ausschluss aller sonstigen Entzündungsreize verhält, war daher erst durch eigens zu diesem Zwecke angestellte Versuche zu ermitteln.

2. Versuche mit Einführung von Zinnober in die vordere Kammer.

Um zu prüfen, ob die bei früheren Injectionen beobachteten Erscheinungen wirklich dem Zinnober selbst oder zufälligen Beimengungen desselben oder

1) P. Baumgarten. Ueber eine eigenthümliche, auf Einlagerung pilzähnlicher Gebilde beruhende Hornhautveränderung, nebst experimentellen Untersuchungen zur Entzündungs- und Mykosenlehre. v. Graefe's Arch. XXIX, 3. S. 127—130 (1883.)

2) Baumgarten, Tuberkel und Tuberkulose. Berlin 1885. S. 16.

sonstigen Nebenumständen zuzuschreiben waren, wiederholte ich die Injectionen in die vordere Augenkammer des Kaninchens mit strengen antiseptischen Cautelen und reinstem Injectionsmaterial, wobei ich als Suspensionsflüssigkeit frisch abgesaugten Humor aqueus eines anderen Kaninchens benutzte. Ich vermied auch bei der Injection jeden Verlust von Humor aqueus, da es mir darauf ankam zu prüfen, ob der Fibringehalt des Kammerwassers, der stets die Folge einer Paracentese der Hornhaut ist, von Einfluss auf die Erscheinungen sein könnte und ob der Einschluss des Zinnobers in ein Fibringerinnsel und die nachfolgende Leukocytenemigration ausbleiben würden, wenn diese Ursache des Fibringehaltes des Kammerwassers vermieden wäre.

Ich benutzte den sehr feinkörnigen Zinnober, welcher von M. Schönfeld & Cie. in Düsseldorf als Malerfarbe hergestellt wird, und zwar die als heller Zinnober bezeichnete Sorte, deren hellere Farbe auf grösserer Feinheit des Korns zu beruhen scheint. Die Körnchen gehen auch nach wiederholtem Filtriren durch das Filter, der Zinnober setzt sich aber rasch ab und ist deshalb durch oft wiederholtes Decantiren völlig rein zu erhalten. Ich benutzte dazu grosse Mengen chemisch reinen destillirten Wassers in hohen Standgefässen und setzte das Auswaschen so lange fort, bis eine zur Trockne abgedampfte Probe der von Chloriden freien Waschflüssigkeit keinen Rückstand hinterliess als den minimalen Anflug auf dem Glase, den auch das mit der grössten Sorgfalt dargestellte destillirte Wasser für sich allein gab.

Der so erhaltene Zinnober wurde nun durch Kochen sterilisirt, in eine gut ausgekochte Pravaz'sche Spritze aufgezogen, die feine Stichcanüle aufgesteckt und durch Umkehren der Spritze der Zinnober gegen den Spritzenstempel absetzen gelassen, was in wenigen Minuten erfolgt ist.

Hierauf wurde die überstehende Flüssigkeit ausgespritzt, bis nur die dicke Zinnobermasse zurückblieb, die sehr feine Stichcanüle einem Kaninchen in die vordere Kammer eingestochen und das Kammerwasser abgesaugt. Durch Umdrehen der Spritze vermischte sich der Zinnober damit sehr rasch, worauf dieses stark zinnoberhaltige Kammerwasser sofort zur Injection in die vordere Kammer eines anderen Kaninchens benutzt wurde. Der Einstich geschah möglichst schräg und das Zurückziehen langsam und vorsichtig, so dass vom Kammerwasser so gut wie Nichts abfloss. Ich will auch nicht unterlassen zu bemerken, dass der kleine Eingriff der Injection möglichst schonend ausgeführt wurde und an sich gewiss zu keinen in Betracht zu ziehenden Folgen führen konnte.

Trotz allen erwähnten Vorkehrungen waren die Wirkungen der Zinnoberinjection doch von den früher beobachteten nicht wesentlich verschieden. Nur insofern machte sich ein Unterschied geltend, als wegen des mangelnden Fibringehaltes des Kammerwassers der grösste Theil des Zinnobers sich auf den Boden der vorderen Kammer senkte und keine merkliche zinnoberhaltige Fibringerinnung auf der Iris zu Stande kam. Schon eine Viertelstunde nach der Injection war die Hauptmenge des Zinnobers im unteren Theil der vorderen Kammer abgesetzt; doch war auch die Pupille und ein grosser Theil der Iris von einer mehrfach durchbrochenen, dünnen, zinnoberrothen Schicht eingenommen.

Nach einem Tag war der Zinnober aus der Pupille bis auf einen zarten Anflug verschwunden und auch auf der Iris bedeutend vermindert; es hatte offenbar noch eine weitere Senkung stattgefunden. Am 3. oder 4. Tage war der Zinnober in der Pupille ganz verschwunden; auf der Iris, besonders auf deren unterer Hälfte fanden sich noch fleckige Auflagerungen von ziemlich geringer Ausdehnung, die von da an langsamer abnahmen. Der nach unten abgesetzte Theil senkte sich in den Kammerwinkel und war durch den undurchsichtigen Scleralrand ganz oder grösstentheils der weiteren Beobachtung entzogen. Leichte Injection der Bindehaut fand sich 4—5 Tage lang, Anfangs auch etwas Chemosis.

Anatomische Befunde.

Nach zwei Tagen (1883 Vers. LXXIX) ist, wie die an Celloidinschnitten vorgenommene Untersuchung ergiebt, der untere Theil des Kammerwinkels und die Maschen des Ligamentum pectinatum von einer continuirlichen rothen Zinnobermasse eingenommen, die sich dann noch eine Strecke weit auf der Vorderfläche der Iris vorschiebt. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass die Zinnobermasse überall in kleine Klümpchen von Leukocytengrösse getheilt ist; wo sie lockerer liegt, erkennt man auch deutlich die mit Zinnoberkörnchen gespickten Leukocyten, besonders wenn deren Kerne wegen geringeren Zinnobergehaltes unverdeckt zum Vorschein kommen. Ob noch etwas freier Zinnober vorhanden ist, lässt sich schwer sicher entscheiden, es macht aber den Eindruck, als ob er schon völlig von Leukocyten aufgenommen wäre, da man an Stellen, wo diese im Kammerwinkel lockerer liegen, keine freien Zinnoberkörnchen dazwischen wahrnimmt. Nirgends im Gewebe, weder der Iris noch des Ciliarkörpers, sind freie Zinnoberkörnchen mit Sicherheit nachzuweisen.

Ausser dem Kammerwinkel und den Räumen zwischen den Iriszähnen ist auch das reticuläre Gewebe nach innen von dem Circulus venosus, die Ansatzstelle der Iris und der angrenzende Theil des Ciliarkörpers, einschliesslich der Processus ciliares von zinnoberhaltigen Zellen infiltrirt. An der Innenfläche der Hornhaut sieht man sie noch eine Strecke weit in kleineren Gruppen angelagert. (Taf. VIII, Fig. 55, von einer relativ wenig Zinnober enthaltenden Stelle des unteren Hornhautrandes.)

Die an den Kammerwinkel grenzenden Theile der Hornhaut und Sclera sind von Leukocyten durchsetzt, von denen aber nur der kleinere Theil Zinnoberkörnchen enthält. Diese Leukocyteninfiltration zieht sich in schräger Richtung durch die Dicke der Sclera hindurch, indem sie aussen weiter gegen die Hornhaut vordringt, und erreicht im Randtheil der Bindehaut einen besonders hohen Grad, während sie sich in der Hornhaut allmälig verliert. Auch auf der Vorderfläche der Iris liegen Häufchen zinnoberhaltiger Leukocyten, während Fibrin weder hier noch in einem anderen Theil der vorderen Kammer zu bemerken ist. Die Iris zeigt keinen auffallenden Kern- oder Zellenreichthum; zahlreiche Zinnoberzellen finden sich nur in der Iriswurzel, im übrigen Theil liegen sie vereinzelt; in ihren Venen trifft man neben rothen Blutkörperchen zahlreiche Leukocyten. Letztere finden sich ebenfalls in Menge zwischen den Falten der Ciliarfortsätze, und hier zum Theil auch zinnoberhaltig.

Nach 53 Tagen, wo der auf der albinotischen Iris sichtbare Rest von Zinnober sich nur sehr langsam oder gar nicht mehr verminderte, ergab die Untersuchung (1883 Versuch LXXVIII), dass im Kammerwinkel und in den Maschen des Lig. pectinatum selbst kein Zinnober mehr enthalten, dagegen in den angrenzenden Geweben zahlreiche zinnoberhaltige Zellen von zum

Theil beträchtlicher Grösse eingelagert waren. Dieselben fanden sich auf den Iriszähnen, im Ciliarkörper, im peripherischen Theil der Iris und in kleinen bindegewebigen Auflagerungen auf der Innenfläche der Hornhaut, deren eine eine Synechie mit der Iris unterhielt. Der Zinnober bildete zum Theil grosse Klumpen, bis zum dreifachen Durchmesser eines Lymphkörperchens, an denen kein Kern zu erkennen war; dass es sich gleichwohl um Zellen handelte, war an anderen, fast gleich aussehenden Gebilden zu erkennen, die etwas kleiner, mit Fortsätzen und deutlich erkennbarem Kern versehen waren; auch kamen zinnoberhaltige Zellen von der Grösse und Gestalt der Leukocyten mit nur einem rundlichen oder ovalen Kerne vor. An der Stelle der vorderen Synechie enthielt die Iris eine besonders reichliche Menge solcher zinnoberhaltigen Zellen, die offenbar an dieser Stelle eingewandert waren. Das neugebildete Gewebe auf der Innenfläche der Hornhaut bestand aus geschichteter Intercellularsubstanz mit dazwischen eingeschlossenen platten Zellen und einem undeutlichen Endothelbelag; dasselbe enthielt ebenfalls reichlich Zinnober, dessen Verhältniss zu den Zellen aber an den Schnitten nicht sicher zu beurtheilen war; es schien sich um das Product einer Endothelproliferation zu handeln.

Die an den Hornhautrand grenzende Zone der Bindehaut zeigte unten, entsprechend der stärkeren Zinnobereinlagerung, eine ziemlich reichliche Infiltration mit Leukocyten, die am oberen Rande nur in viel geringerem Grade sich darbot.

Da sich kein freier Zinnober in der Iris fand, so müssen die grossen zinnoberhaltigen Zellen und Zinnoberklumpen als Wanderzellen angesprochen werden, von denen die mit nicht erkennbaren Kernen vielleicht als abgestorben zu betrachten waren. Sie schienen bleibend in der Iris abgelagert zu sein. Die Entstehung der umschriebenen Bindegewebsneubildung auf der Hinterfläche der Hornhaut habe ich nicht weiter verfolgt.

Ob die hier geschilderten Vorgänge der Auswanderung, Aufnahme des Zinnobers in Wanderzellen und Bindegewebsneubildung in der That auf einer chemischen und nicht auf einer blossen mechanischen Wirkung des Zinnoberpulvers beruhen, liess sich mit der schon mehrfach benutzten Methode der Einführung der Substanz in kleinen Röhrchen am sichersten entscheiden.

Ich füllte daher den in der angegebenen Weise gereinigten Zinnober in kleine Glasröhrchen, in denen er einen bald kleineren, bald grösseren Theil der Länge einnahm, während der übrige Theil mit destillirtem Wasser oder $^3/_4$ % NaCl-Lösung gefüllt war. Die Röhrchen waren durch Erhitzen sterilisirt und wurden in kleinen trichterförmigen Gläschen aufrechtstehend durch einen fein ausgezogenen sterilisirten Tröpfler mit der wässerigen Zinnoberaufschwemmung gefüllt, von aussen anhaftendem Zinnober gereinigt und $^1/_4$ Stunde im strömenden Dampf erhitzt; oder nachdem sie mit der gekochten Zinnoberaufschwemmung gefüllt waren, der Zinnober absetzen gelassen, die überstehende Flüssigkeit abgesaugt und durch Kochen in $^3/_4$ % NaCl-Lösung durch die letztere ersetzt. Länger dauerndes Kochen wurde vermieden, um nicht das Glas anzugreifen und Spuren von Silicaten in Lösung zu bekommen; übrigens wurde zur Controle in zwei Versuchen ein sonst völlig gleich behandeltes Röhrchen ohne Zinnober am anderen Auge desselben Thieres eingeführt.

Das Ergebniss von vier Versuchen (1887 Vers. 7, 8, 1890 Vers. XXXVI. und XXXVII.) war, dass an dem Zinnoberröhrchen der frei gebliebene Theil des Lumens sich im Verlauf einer Woche allmälig ganz mit eitrigem Exsudat füllte, während an dem Controleröhrchen, wie ich

auch früher bei gleichen Versuchen gefunden hatte, nur eine eben merkliche Spur von Absatz auftrat. Die Mündung wurde zuweilen von einem Fibringerinnsel bedeckt, das aber die Eitereinwanderung nicht hinderte, auch hing das Röhrchen fester als sonst der Iris an und war mitunter auch im weiteren Verlauf von einer zarten Hülle umgeben. Das Auge war längere Zeit leicht injicirt, es trat aber sonst nirgends Exsudatbildung auf, mit Ausnahme eines Falles, wo etwas auf der Iris abgestreifter Zinnober zu einer geringen localen Exsudation Anlass gab.

Das nach 8—13 Tagen untersuchte Röhrchen war in dem von Zinnober freien Theil ganz von lockerer Eitermasse erfüllt, die in einem sehr zarten Fibrinnetz dicht gedrängte Eiterzellen enthielt. Einmal, wo wenig Zinnober im Röhrchen enthalten war, fand sich zwischen ihm und der compacteren Eiteransammlung ein kleiner Zwischenraum, der nur von einem Fibrinnetz mit eingelagerten Eiterflöckchen erfüllt war. Die Eiterzellen hatten vielfach Zinnoberkörnchen aufgenommen, zum Theil in reichlicher Menge, wodurch sie bis zum Doppelten ihres Durchmessers und darüber vergrössert waren. An der Innenfläche des Glases fanden sich hie und da auch endothelartige Zellen angelagert.

Ein Fall, wo das Lumen fast bis an die Mündung mit Zinnober gefüllt war, verdient noch besondere Erwähnung. Ich hatte hier erwartet, dass der nur $1^1/_2$ mm betragende freie Raum sich besonders rasch mit eitrigem Exsudat füllen würde; es dauerte aber wie gewöhnlich 5—6 Tage, bis derselbe ganz davon eingenommen war, was ich mir dadurch zu erklären versuchte, dass die Oeffnung von einer etwas dichteren Fibringerinnung verschlossen wurde, da auch neben dem Röhrchen ein wenig Zinnober auf die Iris zu liegen kam. Die mikroskopische Untersuchung ergab aber, dass die für das blosse Auge rein roth aussehende Zinnobermasse bis fast an den Grund des Röhrchens von Eiterzellen durchsetzt war. Die grössere Nähe des Zinnobers hatte also ein tieferes Eindringen der Eiterzellen zur Folge gehabt, während sonst die unterhalb des Eiters befindliche compacte Zinnobermasse, soweit ich darauf geachtet habe, sich frei von Eiterzellen erwies. In dem in Rede stehenden Falle hatten die allermeisten Zellen Zinnober aufgenommen, bald nur wenige Körnchen, bald grössere Mengen; es fanden sich scharf begrenzte, zellenähnliche Klumpen vom doppelten bis vierfachen Durchmesser eines Eiterkörperchens, die nach Färbung mit Haematoxylin oder Methylenblau mehr oder minder deutlich Kerne hervortreten liessen; doch war es oft schwer, die Grenzen und die Grösse der Zellen zu bestimmen. Weiter in das Röhrchen hinein war die Grösse der Zellen gleichmässiger. Zinnoberfreie Eiterzellen fanden sich ebenfalls, doch in geringer Menge; sie sowohl, als die nur wenig Zinnober enthaltenden liessen die multiplen kleinen Kerne nach Färbung scharf hervortreten. Um zu prüfen, wie weit der Gehalt an Eiterkörperchen ging, wurde das Ende des Röhrchens mit dem Diamant abgeschnitten und sein Inhalt portionenweise untersucht. Die Eiterzellen reichten bis auf etwa $^1/_2$ mm Abstand vom Grunde; bis zu 1 mm Abstand war sämmtlicher Zinnober oder doch die weit überwiegende Menge in Zellen eingeschlossen; von da an kam viel freier Zinnober und zuletzt traten dazwischen nur noch ganz vereinzelte Zellen auf.

In letzterem Falle war auch (nach 13 Tagen) die Mündung von einem dichten Gewebe aus geschichteten, endothelähnlichen Zellen verschlossen, das weiterhin in eine zarte Hülle, theils aus Fibrin, theils aus langen Spindelzellen überging; auch war hier die umgebende Iris leicht wallartig verdickt; Aehnliches fand sich in geringerem Grade auch bei den andern Fällen.

Nach den hier mitgetheilten Versuchen bin ich wohl berechtigt, die thatsächliche Richtigkeit meiner früheren Beobachtungen gegenüber den oben angeführten Angaben Baumgarten's aufrecht zu erhalten, deren Abweichung von den meinigen ich nicht erklären kann. Es ist damit erwiesen, dass der Zinnober auf Distanz die Leukocytenauswanderung anregt, somit nicht als chemisch indifferent betrachtet werden darf. Eine ganz geringe Löslichkeit in schwach alkalischen Salzlösungen wird demselben auch von chemischer Seite nicht abzusprechen sein. Hiernach dürften auch bei der ausserordentlich raschen Aufnahme des Zinnobers in Leukocyten chemische Einflüsse im Spiele sein, ähnlicher Art, nur viel weniger intensiv als bei dem metallischen Quecksilber, was auf Unterschieden der Löslichkeit beruhen mag.

3. Versuche mit Einführung von fein vertheiltem, chemisch reinem Gold in die vordere Augenkammer.

Um zu prüfen, wie es in dieser Beziehung mit anderen indifferenten Substanzen steht, wandte ich mich im Jahre 1883 zu einer Versuchsreihe mit Einführung von chemisch reinem, fein vertheiltem Gold in die vordere Kammer, da ich im Vergleich zu der Eiterung erzeugenden Wirkung des Quecksilbers die weitgehende Verträglichkeit des Auges gegen Fremdkörper aus diesem Metall kennen gelernt hatte.

Als Material benutzte ich zunächst echtes Blattgold, dessen äusserst zarte Lamellen sich durch Beimischung von Kochsalzpulver im Achatmörser zu feinem Staub zerreiben liessen, worauf das Pulver mit destillirtem Wasser rein ausgewaschen wurde. Eine Probe von dem Material liess bei Prüfung mit den üblichen Reagentien keine Spur von beigemischtem Silber oder Kupfer erkennen. So fein das Pulver auch schien, so erwies sich doch bei der Injection die Anwendung einer etwas weiten Stichcanüle als nothwendig, da die feineren Canülen sich verstopften; dies hatte den Uebelstand, dass beim Ausziehen der Canüle gewöhnlich das Kammerwasser theilweise oder ganz abfloss, wobei übrigens der Goldstaub grösstentheils zurückblieb. Auch ergab die mikroskopische Untersuchung, dass das Gold längst nicht in der feinen Vertheilung auftrat, wie der zu den Versuchen benutzte Zinnober, sondern in zarten, vielfach gefalteten Fetzchen, die für Aufnahme in Leukocyten zu gross waren. Ich erhitzte daher chemisch reines Goldchlorid bis zur Reduction zu metallischem Gold, welches dann in gleicher Weise zu feinem Pulver gerieben wurde. Obwohl die Vertheilung schon eine feinere war, so befriedigte sie mich doch nicht ganz; dagegen erhielt ich das Gold als äusserst feines Pulver, das sich bei mikroskopischer Untersuchung selbst mit starker Vergrösserung als feine runde Körnchen darstellte, durch Reduction einer verdünnten Lösung von Goldchlorid mit 1% Lösung von Ferrosulfat mit Zusatz von etwas HCl. Der Anfangs in der Flüssigkeit suspendirte Goldstaub setzte sich nach einigen Stunden zu Boden und wurde durch Decantiren gereinigt, bis Silbernitrat, Ferro- und Ferricyankalium keine Spur von Reaction mehr gaben.

Bei der Sterilisirung wurde die grösste Sorgfalt beobachtet und, wie aus dem Ausbleiben jeder ausgesprocheneren Entzündung und der völligen Constanz der Erscheinungen in zahlreichen Versuchen (darunter allein 17 mit Injection in die vordere Augenkammer) hervorgeht, auch in allen Fällen Asepsis erhalten.

Bei dieser, im Jahre 1883 angestellten Versuchsreihe bediente ich mich verschiedener Vorkehrungen, um jede Möglichkeit einer Verunreinigung durch Mikrobien sicher auszuschliessen, die ich hier nicht mitzutheilen brauche, da sich schliesslich doch die Injection mit einer sorgfältig gereinigten und gut ausgekochten Pravaz'schen Spritze, in welche die durch hinreichend langes Kochen sterilisirte Flüssigkeit aufgesaugt wird, als völlig sichere und zugleich bequemste Methode herausstellte.

Das Ergebniss der Versuche lässt sich dahin zusammenfassen, dass die Einführung von fein vertheiltem Gold die gleichen Vorgänge nach sich zieht, wie die von fein vertheiltem Zinnober, indem auch hier eine reichliche Leukocytenauswanderung mit Aufnahme des körnigen Materials und Wegführung desselben in die benachbarten gefässhaltigen Theile zu Stande kommt. Ob diese Vorgänge hier denselben Grad erreichten wie bei den Zinnoberversuchen, ist etwas schwierig zu beurtheilen, weil bei den Goldversuchen die Menge der eingeführten fremden Substanz meistens etwas geringer war; doch habe ich den Eindruck gehabt, als ob die Leukocytenauswanderung etwas weniger reichlich erfolgte, als nach Zinnoberinjection.

Die entzündungerregende Wirkung der eingeführten Substanz gab sich schon an dem Verhalten des Kammerwassers zu erkennen, das von dem bei einfacher Paracentese wesentlich verschieden war. Ich habe den Einfluss einer Paracentese der Hornhaut auf das Verhalten des frisch abgesonderten Kammerwassers untersucht und dabei, um eine möglichst starke Wirkung zu erhalten, zunächst das Kammerwasser vollständig abfliessen lassen und nach einer Viertelstunde die schon leicht verklebte Wunde wieder geöffnet und das frisch angesammelte Kammerwasser nochmals entleert. Hierauf wurde einmal nach einem Tage, ein anderes Mal nach 5 Tagen das inzwischen wiederersetzte Kammerwasser mittelst Stichcanüle zur Untersuchung abgesaugt. Dasselbe war beide Male völlig klar, frei von Leukocyten (soweit dies durch mikroskopische Untersuchung kleiner Proben festzustellen ist) und gab beim Stehen keine Spur von Gerinnung. Nach einem Tag war der Eiweissgehalt noch deutlich vermehrt, (geringer, feinflockiger Niederschlag durch Salpetersäure), nach 5 Tagen wieder annähernd normal, (nur Trübung, kein Niederschlag mehr).

Anders nach Injection von Goldstaub, einerlei ob das Kammerwasser dabei abgeflossen oder mit Ausnahme eines kleinen Tröpfchens in der Kammer zurückgeblieben war. Dasselbe enthielt nach einem Tag eine mässige Anzahl von Leukocyten, von denen einige Goldkörnchen einschlossen, und lieferte beim Stehen ein geringes gallertiges Fibringerinnsel, jedoch mit Salpetersäure nur einen feinflockigen Eiweissniederschlag. Nach 8 Tagen war die Menge der Leukocyten, von denen die meisten jetzt Goldkörnchen enthielten, geringer geworden; spontane Gerinnung trat nicht mehr ein und der Eiweissgehalt war nicht merklich vermehrt; nach 9 Tagen waren die Leukocyten schon sehr spärlich geworden.

Anatomische Befunde.

Nach einem Tag (1883 Vers. XLVIIIa und LX) fand sich an dem frisch untersuchten Auge der der Iris aufgelagerte Goldstaub von einem zarten, weichen Fibringerinnsel bedeckt und eingeschlossen, welches mehr oder minder reichliche, zum Theil dicht gedrängte Leukocyten enthielt; ein Theil derselben hatte Goldkörnchen aufgenommen, die Hauptmenge des Goldes schien aber noch frei. Die Ciliarfortsätze (des albinotischen Auges) waren, soweit die Goldauflagerung der Iris reichte, stark hyperämisch. Nach zwei Tagen (1883 Vers. LXVII) war schon die Hauptmenge des Goldstaubes in Leukocyten eingeschlossen, die bald nur wenig davon enthielten, bald von dicht gedrängten Körnchen vollgepfropft und entsprechend vergrössert waren. Das die Iris deckende Fibringerinnsel (das Kammerwasser war bei der Injection abgeflossen) war dünn und enthielt nur vereinzelte goldhaltige Leukocyten. Diese lagen in reichlicherer Menge der Vorderfläche der Iris auf und erfüllten als dichtgedrängte Masse den ganzen Kammerwinkel; von hier aus durchsetzten sie in grosser Zahl den angrenzenden Theil des Ciliarkörpers und der Iris und die Maschen des Ligamentum pectinatum, in denen aber auch sehr zahlreiche, nicht goldhaltige Leukocyten eingelagert waren; auch der übrige Theil der Iris war, von den Auflagerungen an der vorderen Fläche aus von zahlreichen goldhaltigen Zellen infiltrirt. Im oberen Umfang, wo wegen der Senkung wenig Goldstaub zurückgeblieben war, fehlte die Einlagerung in den Kammerwinkel, doch waren auch hier zahlreiche goldhaltige Leukocyten in die Iris eingestreut.

Die Fibrinschicht auf der Iris zeigte in der Umgebung der stärkeren Goldauflagerungen ein Verhalten, wie ich es früher nach Injection von Pilzsporen in die vordere Kammer beschrieben habe. Die Bälkchen des Fibrinnetzes waren erheblich dicker und dichter gefügt und die Maschen entsprechend enger, gingen aber weiterhin ganz continuirlich in das aus gewöhnlichen, feinen Fibrinfäden bestehende Netzwerk über. Durch den starken Glanz der Fibrinbälkchen wurde das mikroskopische Bild etwas undeutlich, so dass sich stellenweise nicht sicher entscheiden liess, wie weit die eingeschlossenen Anhäufungen von körnigem Gold schon in Zellen aufgenommen waren.

Der Randtheil der Bindehaut fand sich, besonders im unteren Umfang, ziemlich stark zellig infiltrirt.

Im Wesentlichen übereinstimmend war der Befund nach drei Tagen (1883 Vers. LXV). Von da an verschwand aber das goldhaltige Fibrinhäutchen in der Pupille sehr rasch und ging auch auf der Iris allmälig zurück, so dass es nach 5 Tagen nur noch in Resten vorhanden war, während gleichzeitig die Einwanderung goldhaltiger Leukocyten in die Umgebung weiter ging. (1883 Vers. XLVIIIb, LXVIII, LXXI). Um diese Zeit, wie auch am 8. und 9. Tage (1883 Vers. LVIII u. LXIII) fand sich eine grosse Zahl von goldhaltigen Leukocyten in das Gewebe des Ciliarkörpers und der Iris eingelagert und war freies Gold in der vorderen Kammer nicht mehr sicher nachweisbar. Im Fontana'schen Raum sah man auch den Bindegewebsbälkchen aufliegende, mehr platte Zellen mit Goldkörnchen im Inneren, von denen es zweifelhaft blieb, ob sie aus Leukocyten entstanden waren.

Im circumcornealen Theil der Bindehaut waren Leukocyten in reichlicher Menge infiltrirt, von denen einige eosinophile Körnchen im Protoplasma erkennen liessen.

Da es mir nicht darauf ankam, zu ermitteln, auf welchem Wege weiterhin die Resorption des Goldes zu Stande kommt, habe ich die späteren Stadien nicht genauer verfolgt. Ich kann daher nur soviel sagen, dass ein grosser Theil des eingeführten Goldes rasch wieder aus dem Auge verschwindet und

zwar ohne Zweifel durch Auswanderung der mit Goldkörnchen beladenen Zellen, während ein anderer Theil der körnchenhaltigen Zellen, wie es scheint dauernd, in den benachbarten Theilen liegen bleibt. Da freies Gold im Gewebe nicht gefunden wurde, so kann es sich nur um Wanderzellen handeln, welche sich in bleibende Gewebszellen umgewandelt haben. Nach einiger Zeit kommt es übrigens auch zu Neubildung von Bindegewebe an der Stelle, wo eine reichlichere Menge von Goldstaub zurückgeblieben ist.

So fand sich an einem Auge, wo die Section nach 35 Tagen stattfand (1883 Vers. LXI), im Kammerwinkel eine an Dicke fast der Iris gleichkommende Einlagerung eines geschichteten Bindegewebes, das reichliche Mengen goldhaltiger Zellen einschloss. Die letzteren waren zum Theil rundlich, von oft beträchtlicher Grösse und mit Goldkörnchen vollgepfropft, zum Theil dünn und platt, mit weniger zahlreichen Körnchen. Auch hier waren in die Iris und das Ligamentum pectinatum noch mehr oder minder zahlreiche goldhaltige Zellen eingelagert, auch die Bindehaut am Hornhautrande noch zellig infiltrirt.

Besondere Erwähnung verdienen noch die Befunde nach Injection des fein gepulverten Blattgoldes in die vordere Kammer, bei welchen sich zwar das Pulver als nicht fein genug erwies, um von Leukocyten aufgenommen zu werden, wo aber nichtsdestoweniger eine reichliche Leukocytenauswanderung erfolgte und wo es im weiteren Verlauf zur Entstehung von Riesenzellen und Endothelwucherungen kam, wodurch sich das Verhalten dem früher geschilderten nach Einführung grösserer Stücke von metallischem Gold anreiht.

Nach zwei Tagen (1883 Vers. XLVIa), wo im Leben nur noch leichte Injection bestanden hatte, war (Taf. VI Fig. 37) der untere Theil der Iris noch von einer continuirlichen Fibrinschicht eingenommen, welche die aufgelagerten schwammigen Goldpartikelchen überdeckte und einschloss. Auch hier ist wieder in der Umgebung der Partikel fremder Substanz die Fibringerinnung erheblich dichter und stärker von Rundzellen infiltrirt; dasselbe Verhalten zeigt das Ligamentum pectinatum, der daran grenzende Theil des Ciliarkörpers und die Conjunctiva am Hornhautrande; an der ganzen vorderen Fläche der Iris findet sich eine fast continuirliche Auf- oder Einlagerung von Leukocyten, während das Irisgewebe im Uebrigen nur wenig zellige Infiltration zeigt. Goldhaltige Zellen nicht sicher nachweisbar.

Nach 18 Tagen (1883 Vers. XLVIb) ist das Fibrin verschwunden und die sehr reichliche Auflagerung feiner, gefalteter Goldblättchen in eine Wucherung von Zellen eingeschlossen, die durchweg den Character von Bindegewebszellen haben, eckig, vielgestaltig und meist endothelartig abgeplattet sind, auch etwas grössere, ovale Kerne besitzen. Sie bilden vielfach kernreiche, protoplasmatische Hüllen um die Goldpartikelchen, eine Art von platten Riesenzellen; grössere Aggregate der ersteren sind von Massen kleinerer und grösserer Zellen umschlossen, die auch deren Zwischenräume ausfüllen; kleine Partikel sind oft in eine einzige mehr oder minder vielkernige Zelle eingeschlossen. Wo die Goldblättchen mehr isolirt liegen, ist mitunter ein längeres Stück von einer Anzahl kleinerer, platter Zellen, wie von einem Endothelbelag, umgeben, gleichfalls oft mit zahlreichen Kernen. An Dickendurchschnitten erscheint das Gold nebst umgebender Zellenmasse der Iris aufgelagert; die Grenze zwischen ihr und der Auflagerungsschicht ist aber nicht scharf, und die Goldblättchen scheinen da und

dort etwas in das Irisgewebe hineinzuragen. Doch kommt dies wohl nur davon her, dass in Folge der Gewebswucherung die eigentliche Grenze der Iris verwischt ist, und nirgends ist das Gold weiter in das Irisgewebe vorgedrungen. Die Maschenräume des Ligamentum pectinatum sind von dicht gedrängten Zellen ausgefüllt, die grossentheils auch rundlich und mehrkernig, sicher für Leukocyten anzusprechen sind.

Nach 71 Tagen (1883 Vers. XLVa und b) hatte die zellige Umhüllung der Goldpartikel noch mehr den Character von Riesenzellen angenommen (Taf. VI Fig. 38). Erstere waren fast durchweg von einer continuirlichen Protoplasmahülle mit zahlreichen, dicht gedrängten Kernen umgeben, die bald flächenartig der Iris auflag, bald als abgeschlossener rundlicher Zellkörper auftrat. So sah man an einer Stelle ein hin und her gebogenes dünnes Blättchen, das zur Hälfte von einer zarten kernhaltigen Protoplasmahülle auf beiden Seiten wie von einem Endothel bedeckt, zur anderen Hälfte in einer dickere Protoplasmamasse mit zahlreicheren Kernen eingebettet war.

Ueberdies hatte sich eine umschriebene Endothelwucherung an der Innenfläche der Descemet'schen Membran entwickelt, die von Zellen umhülltes schwammiges Blattgold einschloss und schon zu beginnender Neubildung glashäutiger Substanz geführt hatte (Taf. VI Fig. 39). Das Gewebe bildete einen flachen Hügel auf der Descemet'schen Membran in der Nähe des Kammerwinkels, aus locker geschichteten Endothelzellen mit dazwischen liegenden dünnen Lamellen homogener Substanz, über welchen das benachbarte Endothel sich ohne Unterbrechung fortsetzte. Seitlich von der Auflagerung ist zwischen der alten Glashaut und dem Endothel eine dünne Lamelle neugebildeter Glashaut sichtbar, welche sich nur eine kleine Strecke weit in das Bereich der Auflagerung hineinzieht und dann allmälig verliert. Eine gleiche Fortsetzung lässt sich auch auf die Innenfläche der Endotheldecke eine Strecke weit verfolgen. Dieser Befund bestätigt die von Wagenmann am menschlichen Auge gemachten Beobachtungen von Neubildung glashäutiger Substanz an der Descemet'schen Membran bei entzündlichen Processen.[1]) An einer Stelle fand sich auch im Irisgewebe selbst ein langer feiner Streifen von Blattgold rings von dünnen Riesenzellen umgeben, über dessen Hineingelangen in die Iris ich Nichts ermitteln konnte. Leukocyten traten nur vereinzelt im Kammerwinkel und in den Maschen des Lig. pectinatum auf, auch war der Randtheil der Bindehaut nicht mehr von Leukocyten infiltrirt.

Die zuletzt beschriebenen Befunde führen zum Schlusse, dass ausser der Leukocytenemigration auch Einkapselungsvorgänge durch Wucherung der die vordere Kammer begrenzenden Endothelzellen durch die Einführung des Goldes angeregt werden.

Ich habe noch eine Versuchsreihe in der Weise angestellt, dass ich das fein vertheilte Gold in kleinen Röhrchen in die vordere Kammer brachte, ohne aber dabei zu einem völlig überzeugenden Resultat zu gelangen. Bei dem ersten Versuch (1883 Vers. Lau. b), wo das mit chemisch reinem gepulvertem Blattgold gefüllte Röhrchen zur Sterilisirung in künstlichem Humor aqueus gekocht worden war und mit dem Lumen nach unten in die vordere Kammer zu liegen kam, war das Resultat positiv und der Unterschied gegenüber dem nicht mit Gold gefüllten Controlröhrchen am anderen Auge sehr auffallend. Nach einem Tage trat in der Mündung des Röhrchens ein kleiner Eiterpfropf auf, der sich im Verlauf von vier Tagen über den ganzen mit Flüssigkeit erfüllten Theil des Röhrchens bis zu dem

1) Wagenmann. Neubildung von glashäutiger Substanz an der Linsenkapsel und an der Descemet'schen Membran. v. Graefe's Arch. XXXV. 1. S. 172—199 (1888).

Goldpulver hin erstreckte, während das Controlröhrchen keine Spur davon erkennen liess. Die eitrige Natur des Inhaltes in dem Versuchsröhrchen wurde auch mikroskopisch bestätigt. Die geringen Reizerscheinungen und das Fehlen von sonstiger Exsudation in der vorderen Kammer liessen nicht an eine Infection durch Mikrobien denken, nur eine minimale Verunreinigung bei der Füllung des Röhrchens durch als Staub aufgeflogene todte organische Substanz war nicht völlig auszuschliessen. Um auch dieser vorzubeugen, legte ich das Röhrchen zwei Tage lang in Salpetersäure, worauf es mit Wasser ausgekocht, getrocknet und, um etwaige Spuren von Säure zu verjagen, mehrere Stunden lang auf 170—200° erhitzt wurde; hierauf wurde es in künstlichem Humor aqueus gekocht, bis die Luft vertrieben war. Hier trat (Vers. LI) nach zwei Tagen, getrennt von der Mündung, ein kleines Eiterpfröpfchen im Lumen auf, nachher auch etwas Exsudat in der Mündung selbst, das aber weiterhin allmälig wieder verschwand und auch später, nachdem das Röhrchen auf den Boden der vorderen Kammer hinuntergefallen war, nicht wieder auftrat, obwohl der Versuch 6 Wochen fortgesetzt wurde. Ich benutzte nun dasselbe Röhrchen, welches zu dem ersten Versuch gedient hatte, zu einem zweiten Versuch (LIII), da der Eiterpfropf durch Kochen in destillirtem Wasser sich in toto entleert hatte, indem ich es, wie oben angegeben, mit concentrirter Salpetersäure behandelte und sterilisirte. Um auch die Möglichkeit zu vermeiden, dass mit dem künstlichen Humor aqueus eine Spur fremder Substanz hineingebracht werde, vermied ich selbst die Füllung mit Flüssigkeit und liess den übrigen Theil des Lumens mit Luft gefüllt. Da das Röhrchen mit der Mündung nach unten eingeführt wurde, um den Diffusionsverkehr mit dem Kammerwasser zu erleichtern, musste erst die Resorption der Luft abgewartet werden, was über 14 Tage bis zum Verschwinden des letzten Restes in Anspruch nahm. Doch trat schon nach vier Tagen ein kleines Eiterpfröpfchen in der Mündung auf, das zuerst sehr langsam und später rascher zunahm, so dass nach 16 Tagen das inzwischen auf den Boden der vorderen Kammer gefallene Röhrchen bis zu dem Goldpulver im Grunde mit eitrigem Inhalt gefüllt war. Der Eiter war ganz weich, bestand aus typischen Eiterzellen und zeigte nach Gentianatinction keine Spaltpilze; goldhaltige Zellen wurden nicht beobachtet.

So beweisend dieser Versuch auch scheint, so lässt er sich doch mit der schwachen Wirkung im zweiten Versuche schwer vereinigen, zumal die Anfangs aufgetretene geringe Menge von Exsudat später wieder verschwand. Ich habe an die Möglichkeit gedacht, dass das Gold, das nach einiger Zeit stets von einer geringen Menge Fibrin bedeckt ist, dadurch für die Umgebung unschädlich gemacht werde. Von dieser Vorstellung ausgehend, extrahirte ich das Röhrchen im zweiten Versuche (LI) nach Ablauf von 6 Wochen und brachte es sofort mit antiseptischen Cautelen in die vordere Kammer eines anderen Kaninchens ein (Vers. LXXXII). Die Wirkung war in der That sehr gering; es trat eine ganz leichte Trübung im Röhrchenlumen ein, die von einem zarten Belag der Wandung herzurühren schien und im weiteren Verlauf kaum merklich zunahm, zeitweise sogar wieder verschwand. Die nach 6 Wochen vorgenommene Untersuchung ergab einen sehr zarten unterbrochenen Belag mit Eiterkörperchen auf der einen Seite der Röhrchenwand und an anderen Stellen Auflagerung von Zügen endothelartiger Zellen.

Das Resultat entsprach also der Erwartung; gleichwohl kann ich den Beweis, dass in Röhrchen eingeführter Goldstaub Leukocyteneinwanderung erregt, nicht als sicher geführt betrachten, weil in einer darauf folgenden Reihe von 5 Versuchen (1883 Vers. LXXXIV bis LXXXVIII) das Ergebniss durchweg fast negativ war. Ich muss allerdings hervorheben, dass bei allen diesen Versuchen der Sicherheit der Sterilisirung zu Liebe der Rest des Röhrchens nicht mit Flüssigkeit, sondern mit Luft gefüllt war, was den Diffusionsaustausch zwischen Röhrcheninhalt und Kammerwasser längere Zeit hindurch sehr erschwerte, bis die Luft aus den

mit der Oeffnung nach unten eingeführten Röhrchen durch Resorption verschwunden war. Obwohl nun, wie aus Versuch LIII hervorgeht, auch unter diesen Umständen, wenn auch etwas später, eine reichlichere Leukocyteneinwanderung in das Röhrchen zu Stande kommen kann, so lässt sich doch denken, dass bis dahin das Gold in der Regel schon die oben angegebene Einhüllung in Fibrin erfahren hat, welche seine Wirkung auf die Umgebung verhindert. Das Röhrchen enthielt in diesen Fällen an der Innenfläche einen zarten, continuirlichen Belag von endothelartigen Zellen, die erst nach Färbung deutlicher hervortraten, und etwas Fibrin im Lumen und in der Mündung, das an letzterer späterhin zu einer Art Strang zusammengezogen war, aber auch das im Grunde liegende Gold als zarte Hülle überdeckte; Leukocyten waren hier gar nicht oder nur ganz vereinzelt zu treffen. An der Innenfläche der Hornhaut kam es an den Stellen, wo das Röhrchen anlag, zu leichten, umschriebenen Trübungen durch Proliferation des Endothels, wobei aber gleichzeitig auch in der angrenzenden Schicht der Hornhautgrundsubstanz Kernvermehrung und stärker ausgesprochene fibrilläre Beschaffenheit hervortraten. Dieses Verhalten fand sich sowohl bei den eigentlichen, als bei den Controlversuchen und ist auf die Reibung und wohl auch die chemische Wirkung des Glases zu beziehen. Indessen trat gegenüber den Controlversuchen bei denen mit den Goldröhrchen doch ein kleiner Unterschied hervor, indem bei letzteren die Gefässinjection gewöhnlich etwas längere Zeit anhielt, das Röhrchen an der Mündung und äusserlich von etwas mehr Fibrin bedeckt war, weshalb es auch später von der Iris sich zu lösen pflegte, und indem gewöhnlich der Belag von endothelartigen Zellen an der Innenwand etwas ausgedehnter war als bei den Controlversuchen. Da es sich hier aber nur um verhältnissmässig geringe graduelle Unterschiede handelte, kann denselben keine entscheidende Bedeutung zugeschrieben werden.

Ich habe diese Versuchsreihe seiner Zeit abgebrochen, weil ich mir von einer weiteren Fortsetzung damals kein sichereres Ergebniss versprach. Hätte ich bei Wiederholung der Versuche mit Röhrchen, welche anstatt Luft indifferente, wässerige Flüssigkeit enthielten, ein positives Resultat erzielt, so musste ich auf den Einwand gefasst sein, dass der Röhrcheninhalt durch Kochhitze nicht hinreichend sterilisirt worden sei, da die sicher sterilisirende Wirkung des strömenden Dampfes und die Anwendung nachträglicher Culturen zur Prüfung der Reinheit des Versuches mir damals noch nicht hinreichend bekannt waren. Die Versuche sind also zu wiederholen, doch scheint mir das Ergebniss der bisherigen eher als positiv gedeutet werden zu müssen.

4. Versuche mit Injection von Goldstaub in die Cornea und das subconjunctivale Gewebe.

Bei der Gefässlosigkeit der Cornea war zu erwarten, dass die Einführung von Goldstaub in das Gewebe dieser Membran in geringerem Maasse und später zu Leukocytenauswanderung Veranlassung geben werde, da längere Zeit erforderlich ist, bis die äusserst geringen Mengen gelöster Substanz durch Diffusion bis zu den benachbarten Gefässen gelangen. Das Ergebniss der darüber angestellten Versuche bestätigt diese Erwartung vollkommen.

Nach Injection von chemisch reinem Goldstaub (durch Fällung von Goldchlorid mit Eisenvitriollösung erhalten) in die Hornhautgrundsubstanz entstand ein $1^1/_2$—2 mm grosser, mattgolden gefärbter Fleck in der nach Rückbildung des anfänglichen

Quellungshofes völlig klar erscheinenden Hornhaut. Das Auge war 3 Tage lang etwas injicirt und wurde nach 5 Tagen anatomisch untersucht. Die Goldeinlagerung tritt in sparrigen und spiessförmigen Figuren auf, die sich am Rande in Reihen und Netze feiner Körnchen auflösen, die frei zwischen die Fibrillen der Grundsubstanz eingelagert scheinen. Nur an der Einstichsstelle fand sich eine kleine Anhäufung von Leukocyten, welche Goldkörnchen aufgenommen hatten, in das Gewebe infiltrirt. Nach Behandlung mit Holzessig sah man in der Umgebung des Injectionsheerdes spindel- und spiessförmige Gebilde, die wohl für Leukocyten zu halten waren; die Hornhautkörperchen traten nicht sehr deutlich hervor. Kammerwasser normal.

Bei längerer Dauer des Versuchs schien die Goldeinlagerung in die Hornhaut sich allmälig etwas zu lockern und abzunehmen. Nach $2^1/_2$ Monaten traten die Goldeinlagerungen grösstentheils in compacten, schwarzen, zellenähnlichen Figuren auf, von rundlich-polygonaler Form und mit kleinen, dem Kern entsprechenden Lücken; wo diese dicht lagen, erkannte man zum Theil noch feine Zwischenräume, während an anderen Stellen grössere, gleichmässig schwarze Flecke auftraten, deren Zusammensetzung aus dicht gedrängten Zellen nicht leicht mehr zu beweisen war; die Goldfärbung fiel nicht ganz befriedigend aus, doch liess sich mit Nachhülfe von Haematoxylin an Färbung der Kerne und zarter Protoplasmasäume um die Goldanhäufungen sicher feststellen, dass es sich wirklich um Zellen und Zellenaggregate handelte. In einer oberflächlicheren Schicht fanden sich noch amorphe Einlagerungen von feinkörnigem Gold. Zeichen von Wucherung der fixen Zellen zeigten sich ebensowenig wie freie Leukocyten.

Die Einführung einer möglichst grossen Menge von frisch geglühtem Schaumgold in eine mit schmalem Messer angelegte Tasche zwischen den Hornhautlamellen rief an dem entsprechenden Theil des Hornhautrandes eine umschriebene Gefässneubildung von zungenförmiger Begrenzung hervor, die von einer entsprechenden Verbreiterung und Lockerung des Pigmentsaums der Epithelschicht bedeckt war. Nach 14 Tagen (1886 Vers. 134 und 135) wurde die frische Hornhaut von der Fläche her untersucht. An der verbreiterten Stelle des Pigmentsaums fanden sich in der Tiefe kleine, stärker pigmentirte und an der Oberfläche grosse, platte Zellen mit weniger Pigment, das sich nach den Seiten hin allmälig verlor, so dass die Zellen zuletzt nur wenige feine Pigmentmoleküle enthielten. Kerntheilungsfiguren traten nicht hervor. Es handelte sich offenbar um ein Vorschieben der pigmentirten Zellen durch interstitielle Proliferation in die Hornhaut hinein. Da an dem normalen Pigmentsaum die grossen, platten, pigmenthaltigen Zellen nicht vorkamen, so mussten die pigmentirten Zellen bei ihrem Vorrücken, während sie gleichzeitig von der Tiefe nach der Oberfläche vorgeschoben wurden, ihre Form beträchtlich ändern. In der Umgebung der compacten Goldeinlagerung im Hornhautgewebe fand sich an Flächenschnitten eine ziemlich reichliche Infiltration von Leukocyten mit feinen Fetttröpfchen im Inneren, die sich nach dem Rande hin in dem von Gefässen durchzogenen Bezirk allmälig verlor. Riesenzellenbildung war nicht nachweisbar. Nach 3 Monaten (1886 Vers. 148) war die Vascularisation der Hornhaut ausgedehnter und schloss die Goldeinlagerung noch ein. Die Umgebung der letzteren, wie auch die der Gefässe, war reichlich von Leukocyten durchsetzt, die zum Theil in Fettkörnchenzellen übergegangen waren. An die Goldeinlagerungen schlossen sich vielfach platte Zellen mit zahlreichen, dicht gedrängten Kernen an; kleine isolirte Stückchen der fremden Substanz waren ganz in Riesenzellen eingeschlossen.

Es war also nach Verlauf von 3 Monaten auch in der Hornhaut zur Entstehung von Riesenzellen gekommen, was aber deshalb nicht zu weiter-

gehenden Schlüssen berechtigt, weil die Hornhaut schon nach 16 Tagen bis zu der Goldeinlagerung hin vascularisirt und demnach von ihr kein anderes Verhalten zu erwarten war, als von sonstigen gefässhaltigen Theilen, von denen (an der Iris und im Kammerwinkel) die Riesenzellenbildung um Fremdkörper aus chemisch reinem Gold schon oben beschrieben worden ist.

Ich will übrigens nicht unterlassen zu bemerken, dass bei dem zuletzt angeführten Versuch in den ersten Tagen der Wundcanal leicht eitrig infiltrirt erschien, doch ohne erhebliche Injection des Auges, so dass eine Wundinfection vermuthet wurde; die Infiltration ging aber rasch wieder zurück, ohne dass es zur Abstossung der fremden Substanz oder auch nur zur Entstehung eines Substanzverlustes kam. Bei Abschluss des Versuches war das Gold bei reizlosem Auge in die in der Umgebung äusserst zart getrübte Hornhaut eingeheilt und auch die Gefässe nur bei genauer Untersuchung erkennbar, so dass die Veränderungen mindestens zum bei Weitem grössten Theil der Wirkung des eingeführten Goldes zuzuschreiben waren.

Im Gegensatz zu der Langsamkeit, mit der in die gefässlose Hornhaut eingeführter Goldstaub von Leukocyten aufgenommen wird, steht die grosse Geschwindigkeit, mit der dieser Vorgang in der Bindehaut von statten geht. Es spricht dies dafür, dass die besonderen örtlichen Verhältnisse der vorderen Augenkammer für die rasche Aufnahme des Goldstaubes in Zellen nicht von Bedeutung sind und dass es dabei lediglich auf die Gefässhaltigkeit der umgebenden Theile ankommt.

Durch Reduction von Goldchlorid erhaltener Goldstaub wurde Kaninchen unter die Conjunctiva bulbi injicirt. Nach Verschwinden des künstlich erzeugten Oedems blieb ein blaugrauer Fleck an der Injectionsstelle, der von einer ausgedehnteren schwach graulichen Färbung umgeben war und sich weiterhin allmälig verkleinerte. Nach 5 Tagen war jedenfalls die grösste Menge, nach 12 Tagen sicher der sämmtliche Goldstaub in Zellen eingeschlossen, die in grosser Zahl, dicht gedrängt, die Bindehaut und das subconjunctivale Gewebe durchsetzten. Sie waren meist rundlich, seltener spindelförmig oder mit mehreren kurzen Ausläufern versehen, die zum Theil ebenfalls Goldkörnchen enthielten; die Grösse war durchschnittlich die doppelte eines Lymphkörperchens, manche waren nur von der gleichen Grösse, viele auch erheblich grösser. Sie waren meist sehr reichlich mit Goldkörnchen erfüllt, so dass nur ein schmaler Protoplasmasaum übrig blieb und die Kerne oft wenig hervortraten; die kleineren Zellen waren in der Regel einkernig, die grösseren mehrkernig, manche hatten bis 6 oder 8 Kerne. Zwischen den goldhaltigen Zellen fanden sich auch vereinzelte Leukocyten, die frei von Goldkörnchen waren.

5. Versuche mit Einführung von fein vertheiltem Platin in die vordere Augenkammer und unter die Bindehaut.

Zum Vergleich mit der Wirkung des Goldstaubes prüfte ich noch die von fein vertheiltem Platin, wozu ich käufliches Platinschwarz benutzte, das mikroskopisch sich als sehr feine Körnchen und frei von fremden Beimengungen darstellte. Ich wünschte dadurch noch festzustellen, ob etwa die Eigenschaft, Gase an der Oberfläche zu condensiren, welche alle fein gepulverten Sub-

stanzen in gewissem Grade besitzen, bei der entzündungerregenden Wirkung chemisch indifferenter Pulver eine Rolle spielen könnte. Da diese Eigenschaft dem Platinschwarz in besonders hohem Grade zukommt, so hätte es auch eine entsprechend stärkere Wirkung ausüben müssen, wenn die zu prüfende Annahme richtig wäre. Der Versuch bestätigte diese aber nicht; die Wirkung fiel im Vergleich mit der des Goldes nicht stärker, sondern eher etwas schwächer aus. Um die an dem Platinschwarz condensirten Bestandtheile der atmosphärischen Luft zu erhalten, durfte es nicht vorher ausgeglüht werden; der Erfolg der Versuche zeigte aber, dass das Material steril und das Ausglühen zur Sterilisirung entbehrlich war.

Die Folgen der Injection von fein vertheiltem Platin in die vordere Augenkammer (1884 Vers. 18 bis 21) stimmen ganz mit denen der Injection von Goldstaub überein, so dass ich einfach auf die dort gegebene Beschreibung der Erscheinungen im Leben und der anatomischen Befunde verweisen kann. Dasselbe gilt für die Injection unter die Bindehaut (1884 Vers. 22). Die Untersuchung ergab hier nach 16 Tagen neben platinhaltigen Zellen von gewöhnlichen Dimensionen auch enorm grosse platinhaltige Riesenzellen mit vielen blassen, bläschenförmigen Kernen. Dazwischen waren auch zahlreiche nicht mit Platinkörnchen beladene, zum Theil spindelförmig gestaltete Zellen eingelagert.

Einführung von Platinschwarz in Röhrchen in die vordere Kammer bewirkte keine für das blosse Auge erkennbare Ansammlung von Exsudat im Röhrchenlumen; gleichwohl ergab später die mikroskopische Untersuchung, dass auch hier Leukocyten in das Röhrchen eingewandert waren und Platinkörnchen aufgenommen hatten; auch trat an der Aussenfläche des Röhrchens eine Wucherung endothelartiger Zellen auf, wie ich sie sonst bei mit indifferenter Flüssigkeit gefüllten Röhrchen nicht beobachtet hatte.

In einem Versuch (1884 Vers. 16), wo die Mündung des Röhrchens nach unten gekehrt war und das Platinschwarz sich bis zu der letzteren erstreckte, fand sich nach 7 Tagen bei der anatomischen Untersuchung an der Mündung ein zarter Gewebsstreif, der sich eine Strecke weit an der Aussenfläche des Röhrchens hinzog und, ausser einer Fibrinschicht, aus endothelartigen Zellen bestand, die theilweise mehrfach über einander geschichtet waren. In das Lumen erstreckte sich zwischen die lockeren Platinmassen ein Fibrinnetz, das nur spärliche Leukocyten einschloss. In dem scheinbar unveränderten Platinschwarz fanden sich nach Haematoxylinfärbung, besonders in den oberen Schichten, ausser netzförmigem Fibrin auch ziemlich zahlreiche Leukocyten, die bald mehr, bald minder reichlich mit Platinkörnchen erfüllt waren, daneben freies Platin in anscheinend überwiegender Menge. Uebereinstimmend war das Verhalten des Röhrcheninhaltes in einem anderen Versuch von gleicher Dauer (1884 Vers. 17), wo die Mündung nach oben gekehrt war und das Röhrchen zwischen ihr und dem Platinschwarz indifferente Flüssigkeit enthielt. Nur war der Endothelbelag des Röhrchens viel weniger ausgesprochen, während in dem es umgebenden Fibrin Leukocyten in etwas grösseren Gruppen eingelagert waren.

Bei Wiederaufnahme der hier geschilderten Versuche im Jahre 1890 sah ich mich nach Substanzen um, die in der Chemie als völlig unlöslich gelten und wählte als solche schwefelsauren Baryt, krystallinische Kieselsäure und Kohlenstoff. Diese Substanzen liess ich mir durch einen sachverständigen Chemiker mit der grössten Sorgfalt in möglichst feinen Pulvern chemisch rein darstellen und injicirte sie theils in destillirtem Wasser suspendirt, theils brachte ich sie in Röhrchen in die vordere Kammer ein. Auch bei dieser Versuchsreihe musste ich indessen die früher gemachten Beobachtungen wiederholen, dass Auswanderung von Leukocyten, Aufnahme des körnigen Materials in die letzteren, Endothelproliferation und Gefässneubildung der Einführung der fremden Substanzen nachfolgten, sodass also auch diese nicht als indifferent für den Organismus zu betrachten sind. Da die Erscheinungen bei den einzelnen Substanzen nicht ganz übereinstimmen, muss ich sie für jede derselben besonders schildern.

6. Versuche mit Einführung von schwefelsaurem Baryt in die vordere Augenkammer.

Der Schwerspath wurde aus chemisch reinen Reagentien hergestellt, durch Fällung einer verdünnten Chlorbaryumlösung mit verdünnter $SO_4 H_2$, mit sehr reinem destillirtem Wasser sorgfältig ausgewaschen und geglüht. Die durch das Glühen etwas spröde gewordene Substanz liess sich in der Achatschale leicht zu einem sehr feinen Pulver zerreiben. In sterilisirter $^3/_4$% NaCl-Lösung senkt sich ein Theil rasch zu Boden, während das feinere Pulver suspendirt bleibt. Durch Abgiessen der Flüssigkeit und erneutes Absetzenlassen wurde ein äusserst feiner Schlamm zur Injection erhalten, den ich nach $^1/_2$stündiger Sterilisirung im Dampftopf mittelst einer ebenso lange gekochten Glasspritze und mittelfeinen Stichcanüle in die vordere Kammer injicirte. Um möglichst viel hineinzubringen, wurde die Stichcanüle durch den Scleralrand und von hinten her durch die Iris in die vordere Kammer eingestochen, das Kammerwasser abgelassen und dann bis zur Füllung der Kammer injicirt; beim Ausziehen der Canüle trat keine Spur von der Injectionsmasse aus, weil die Iris einen klappenartigen Verschluss bildet.

Der Baryt, von kreideweisser Farbe, trat, wie bei den Zinnoberversuchen, theils als Absatz am Boden der vorderen Kammer, theils als durchbrochene Auflagerung auf der Iris und in der Pupille auf. Am folgenden Tag war das Auge mässig injicirt, die Injection nahm aber in den nächsten Tagen bedeutend zu und war nach 10 Tagen noch nicht ganz zurückgegangen, auch traten beträchtliche Schwellung und sehr starke Hyperämie der Iris auf. Die barythaltige Fibrinschicht ging in der Pupille allmälig zurück, während sie sich auf der Iris nur langsam verminderte; es kam zu leichter Trübung und später zu Vascularisation der Randzone der Hornhaut.

Das nach einem Tag abgesaugte Kammerwasser enthielt ziemlich zahlreiche Leukocyten, die aber noch keine Barytkörnchen einschlossen, und schied ein kleines Fibringerinnsel ab. Ein nach zwei Tagen frisch untersuchtes Auge zeigte folgenden Befund. Die dem unteren Theil der Iris aufgelagerte weisse Masse besteht aus einem dicht von Baryt durchsetzten Fibrinnetz, das sehr zahlreiche, dicht gedrängte Leukocyten einschliesst, von denen einige Barytkörnchen enthalten, während die Haupt-

menge des Baryts noch frei ist. Der Culturversuch mit einem aseptisch entnommenen Stückchen dieses Exsudates auf Agar bleibt steril. Die Hornhaut zeigt in ihren Randtheilen eine ziemlich starke Quellungstrübung, die unten im Bereich der Barytauflagerung viel breiter ist; das Endothel ist in der Ausdehnung der Trübung gelockert, sonst gut erhalten; den Zellengrenzen sind Barytkörnchen auf- oder eingelagert. Die Grundsubstanz ist in dem getrübten Bezirk ziemlich reichlich von Leukocyten durchsetzt. Nach vier Tagen war die Quellungstrübung der Hornhaut noch stärker geworden. Ihr Auftreten im Bereich der barythaltigen Auflagerung wies deutlich auf eine Schädigung des Endothels durch die fremde Substanz hin. Ganz nach unten war der hinteren Fläche der Hornhaut eine zarte Schicht von Baryt aufgelagert, der grösstentheils in Zellen eingeschlossen war. Letztere sind platt, mit grossen ovalen Kernen und machen den Eindruck von Endothelzellen; zum Theil liegen sie auch mehrfach übereinander und sind dann mehr rundlich, so dass sie eher von Leukocyten herzurühren scheinen, was aber nicht sicher zu entscheiden ist. Kerntheilungsfiguren bemerkt man nicht. Die Barytauflagerung auf der Iris ist besonders in ihrem oberen, dünneren Theil dicht von barythaltigen Leukocyten infiltrirt, die zum Theil in grosse Barytkörnchenzellen verwandelt sind. Auch hier bleibt ein Culturversuch von dem Exsudat steril.

Nach zehn Tagen hatte die vorher enorm starke Hyperämie und Wulstung des von der Auflagerung hauptsächlich betroffenen unteren Theils der Iris schon wieder abgenommen; auch die Auflagerung selbst war geringer geworden. Die Bindehautinjection war nur leicht, aber die Gefässe erstreckten sich schon 2 mm weit in die Hornhaut hinein.

Section: Das im verticalen Meridian durchschnittene Auge zeigt eine compacte Baryteinlagerung im unteren Kammerwinkel und eine gleich beschaffene Auflagerung auf der Vorderfläche der Iris nach unten von der Pupille. Der ganze untere Theil der Iris ist beträchtlich verdickt, desgleichen der untere Theil der Hornhaut. Die kreideweisse, barythaltige Auflagerung stellt sich bei mikroskopischer Untersuchung als eine zellige Wucherung dar, deren Elemente mehr oder minder reichlich Barytkörnchen enthalten. Von Fibrin ist Nichts mehr nachzuweisen; an seiner Stelle findet sich ein streifiges, kernhaltiges Gewebe, das aus über einander geschichteten, platten Zellen von verschiedener Form und Grösse besteht, zwischen welche mehr rundliche, dicht mit Barytkörnchen erfüllte Zellen eingelagert sind. Die platten Zellen sind zum Theil schmal und lang, zum Theil flächenartig verbreitert, häutchenartig, in grosser Menge über einander geschichtet und enthalten gleichfalls Barytkörnchen in meist nur einfacher Lage. Die Körnchenzellen erreichen zum Theil eine sehr beträchtliche Grösse, sind rundlich bis länglich, doch zum Theil auch mit Ausläufern versehen. Die Maschen des Ligamentum pectinatum sind von Barytkörnchenzellen dicht erfüllt, die auch etwas in den angrenzenden Theil des Ciliarkörpers sich hineinerstrecken. In der Iris finden sich barythaltige Zellen nur spärlich und nur in der obersten Gewebsschicht; dagegen tritt unterhalb der barythaltigen Auflagerung eine ungewöhnlich starke Pigmentirung der obersten Schicht des Irisstromas hervor, die aus dicht gedrängten, ästigen Pigmentzellen vom Aussehen der pigmentirten Stromazellen besteht und nur durch Neubildung entstanden sein kann. Das Pigment giebt mit Ferrocyankalium und Salpetersäure keine Eisenreaction. Die Gefässe der Iris sind stark mit Blut gefüllt und die hintere Fläche durch ungleiche Dickenzunahme fein wellig und papillär. Die Gefässneubildung erstreckt sich in der Hornhaut ungefähr auf das äusserste Drittel ihrer Dicke; die Randzone ist noch etwas darüber hinaus von vereinzelten Leukocyten durchsetzt.

Die Erscheinungen sind offenbar derart, dass sie unmöglich durch eine blosse mechanische Einwirkung entstanden sein konnten, und setzen nothwendig

eine chemische Wirkung voraus. Dies wird auch durch das Ergebniss des Röhrchenversuches bestätigt.

Die Einführung von kleinen, etwa zur Hälfte mit schwefelsaurem Baryt, zur Hälfte mit destillirtem Wasser gefüllten, sorgfältig sterilisirten Röhrchen in die vordere Kammer (1890 Vers. XXII und XXIII) rief ziemlich ausgesprochene Injection hervor, die 5—6 Tage anhielt. Auch trat hier gegenüber dem Röhrchen, ganz wie nach Injection von Baryt, leichte diffuse Hornhauttrübung auf, die bei Röhrchen mit destillirtem Wasser nicht vorkommt, und die Aussenfläche und die Mündung des Röhrchens wurden von etwas Fibrin eingehüllt. Der klare Inhalt war Anfangs ungetrübt; nach 8 Tagen sah man aber (Vers. XXII) von der Mündung aus einen zarten Pfropf in das Röhrchenlumen hineinziehen, der bis zu der Barytmasse reichte und den Eindruck machte, wie wenn ein lockeres Fibringerinnsel sich durch beginnende Schrumpfung von der Wand etwas abgehoben hätte.

Das Kammerwasser enthält nach 9 Tagen spärlich Leukocyten, von denen einige dunkle opake Körnchen einschliessen, gerinnt nicht spontan, zeigt aber vermehrten Eiweissgehalt (reichlichen, feinflockigen Niederschlag mit Salpetersäure). Aus der Mündung des Röhrchens wird ein 2 mm langer Pfropf herausgezogen, welcher der Iris fest anhaftet und an dieser Stelle durch eingelagerte Pigmentzellen bräunlich gefärbt ist. Derselbe besteht aus einem opaken Axenstrang aus Barytkörnchenzellen von verschiedener, zum Theil beträchtlicher Grösse, daneben aus zahlreichen langen, spindelförmigen und mit mehreren Ausläufern versehenen Bindegewebszellen, die ebenfalls grossentheils Barytkörnchen enthalten. Der opake Strang ist von einer weniger opaken Hülle aus dicht gedrängten Leukocyten umgeben, die keinen Baryt enthalten; Fibrin ist nicht deutlich zu erkennen. Leukocyten finden sich auch noch an der Innenfläche des Röhrchens in dünner, nicht continuirlicher Schicht, reichlicher oberhalb des compacten Barytabsatzes, und scheinen auch zwischen die locker liegenden Häufchen des letzteren einzudringen.

Bemerkenswerth ist noch folgende Beobachtung in einem anderen, sonst ganz übereinstimmenden Versuch (1890 Vers. XXIII). Hier sah man nach 6 Tagen von der Stelle aus, wo die Oeffnung des Röhrchens mit der Iris verklebt war, feine Gefässe wie einen Zapfen fast 1 mm weit in das Röhrchenlumen hineinziehen, während der übrige Theil bis zu dem compacten Absatz wieder von einer barythaltigen Fibringerinnung eingenommen war; die Gefässe gingen übrigens in den nächsten Tagen wieder zurück und waren am 10. Tag auch bei mikroskopischer Untersuchung nicht mehr zu erkennen. Der Röhrcheninhalt zeigte hier ein deutliches Fibrinnetz, welches dicht mit Leukocyten infiltrirt war und einen Axenstrang von ähnlicher Beschaffenheit wie im vorigen Versuche einschloss.

7. Versuche mit Einführung von krystallinischer Kieselsäure in die vordere Augenkammer.

Die Kieselsäure wurde aus käuflichem Wasserglas dargestellt, durch Fällen mit HCl, Abdampfen zur Trockne, Erhitzen mit Salpetersäure zur Zerstörung etwaiger organischer Beimengungen, nochmaliges Ausziehen mit HCl, Auswaschen mit destillirtem Wasser bis zum Verschwinden des Chlorgehalts und Glühen. Sie stellte ein schneeweisses, krystallinisches Pulver dar, das sich in der Achatschale sehr fein zerreiben liess. Dasselbe wurde in der oben angegebenen Weise, in $^3/_4\%$ NaCl-Lösung suspendirt, in die vordere Kammer injicirt, wo es stets in reichlicher Menge zurückblieb und einen Absatz von 2—3 mm Höhe und darüber bildete. In allen Versuchen trat eine auffallend starke Injection und selbst etwas Chemosis auf, welche erst nach einer Woche abzunehmen begann. Die Hornhaut war im unteren

Abschnitt, entsprechend der Hauptmenge der fremden Substanz, diffus getrübt, die Pupille und der angrenzende Theil der Iris von einer etwas flockigen Fibrinausscheidung eingenommen, die sich nach unten bis zu dem compacten Kieselsäureabsatz hinzog, aber nach einigen Tagen soweit resorbirt ward, dass die Pupille frei erschien.

Das Kammerwasser enthält nach einem Tag (1890 Vers. XIII) ziemlich zahlreiche Leukocyten, die keine Kieselsäure-Körnchen aufgenommen haben. Nach zwei Tagen (1890 Vers. XV) ergiebt die Untersuchung, dass die Kieselsäure in eine zusammenhängende Fibringerinnung eingeschlossen ist, welche den unteren Theil der Iris deckt. Ganz unten liegt eine dicke Masse des Pulvers, die mikroskopisch fast nur aus dicht gedrängten, eckigen Kieselsäuresplitterchen besteht, während weiter oben, nach dem Pupillarrande hin, die Auflagerung eine weichere Beschaffenheit annimmt und hauptsächlich aus Fibrin mit wenig eingeschlossener Kieselsäure gebildet ist. Dieses Fibrin ist dicht von Leukocyten durchsetzt, die amöboide Formen zeigen und nach Haematoxylinfärbung die multiplen kleinen Kerne deutlich hervortreten lassen. Dieselben scheinen keine Kieselsäure einzuschliessen; die Mehrzahl der Theilchen übertrifft auch an Grösse die Leukocyten; doch macht es hie und da den Eindruck, als ob einzelne Zellen kleinere Kieselsäurepartikelchen einschlössen; wegen der Farblosigkeit der Substanz gelingt es aber selbst mit den stärksten Vergrösserungen nicht, darüber volle Sicherheit zu gewinnen.

Die Hornhauttrübung besteht auch hier wesentlich aus seröser Durchtränkung und Quellung; die getrübte Partie ist mässig stark von Leukocyten durchsetzt, besonders am Rande; das Endothel in ihrem Bereich etwas unregelmässig und gelockert. An den Hornhautkörperchen nichts Auffallendes. Ein Culturversuch von dem Exsudat bleibt steril.

Nach vier Tagen (1890 Vers. XIV) hat die Menge der Leukocyten im oberen Theil der Auflagerung noch zugenommen; in einzelnen derselben gelingt es jetzt, Kieselsäurepartikelchen nachzuweisen. Die Kernfärbung ist ziemlich schwach. An der Oberfläche der noch als zusammenhängende Membran ablösbaren Auflagerung treten zerstreute Pigmentzellen mit feinen Ausläufern hervor. Auch finden sich in der Masse selbst, ausser den an Menge weitaus überwiegenden Leukocyten, Bindegewebszellen mit langen, feinen, zum Theil verzweigten Ausläufern. Fibrinfäden sind nicht mehr deutlich zu erkennen.

Die Trübung und Quellung des Randbezirks der Hornhaut hat noch zugenommen. Sie erstreckt sich unten, wo sie am breitesten ist, bis zur Höhe des unteren Pupillenrandes, nimmt aber als schmälere Zone den ganzen Umfang der Hornhaut ein. Sie fehlt auch nach oben nicht, obwohl hier keine Auflagerung vorhanden ist, also auch keine mechanische Verletzung des Endothels angenommen werden kann. Da die Beschaffenheit der getrübten Hornhaut ganz derjenigen entspricht, welche man nach Abstreifen des Endothels beobachtet, so wurde auch hier, und zwar an der frischen Hornhaut, das Verhalten des Endothels genau untersucht. Dasselbe zeigte sich im Bereich des durchsichtig gebliebenen Theils normal; in der ganzen Ausdehnung der Trübung waren aber die Zellen unregelmässiger gestaltet und zwischen ihnen sehr zahlreiche kleinere Lücken vorhanden, die durchaus nicht den Eindruck traumatischer Entstehung machten. Ich muss daher auch hier eine durch chemischen Einfluss entstandene Schädigung des Endothels annehmen, welche, wie eine mechanische Verletzung, zu reichlicherer Diffusion von Flüssigkeit in die Hornhaut und zu Quellung ihres Gewebes führte. Der getrübte Bezirk war ziemlich reichlich mit Leukocyten infiltrirt, in nach dem Rande hin zunehmender Dichtigkeit. Als Quelle dieser Leukocytenauswanderung erwiesen sich die stark erweiterten Gefässe des Hornhautrandes, die ein dichtes, rothes Netzwerk bildeten und im Begriff waren, sich in die Hornhaut hinein zu verlängern. Es liegt auf der Hand, dass

hier von einer mechanischen Wirkung als Ursache der Hyperämie nicht entfernt die Rede sein kann.

Eine von diesem Auge angesetzte Cultur auf Agar blieb zwei Tage lang steril und gab dann einen Beginn von Kokkenwachsthum, der aber wohl sicher auf Verunreinigung zu beziehen ist, da das Verhalten während des Lebens ganz dem in den 5 übrigen Versuchen entsprach, und da in drei anderen Versuchen die Culturen mit Humor aqueus nach einem Tag und mit Exsudat nach zwei, resp. sieben Tagen dauernd steril blieben.

Nach 7 Tagen (1890 Vers. XI, XII, XVI) fand sich im oberen Theil der Kieselsäureauflagerung eine Wucherung von übereinander geschichteten, platten Bindegewebszellen und dazwischen nur spärlichen Leukocyten; dagegen war der Kammerwinkel von massenhaften, dicht gedrängten Leukocyten erfüllt, zwischen denen sich vereinzelte Bindegewebszellen fanden. Kieselsäurehaltige Zellen liessen sich nicht nachweisen.

Nach 10 Tagen (1890 Vers. XIII) hatte sich die Vascularisation als dichter, rother Saum von unten her fast 3 mm weit in die Hornhaut hinein fortgesetzt, während die Trübung des übrigen Theils der Hornhaut abgenommen hatte. An senkrechten Durchschnitten sah man, dass die zahlreichen, stark mit Blut gefüllten Gefässe ziemlich die ganze Dicke der Hornhaut einnahmen; ihre Wandungen waren kernreich und sie schienen noch vielfach blind zu endigen. Die sehr reichliche Einlagerung von Kieselsäure war noch immer theilweise von einem zellenreichen Fibrinnetz eingehüllt; an anderen Stellen, besonders nach dem Kammerwinkel zu, war zwischen den dicht gedrängten Zellen Nichts mehr von Fibrin zu erkennen. Während die Zellen sonst an Grösse die Leukocyten nicht übertrafen, erreichten sie im Kammerwinkel, wo sie dicht gedrängt lagen, den mehrfachen Durchmesser der letzteren; ihr körniges Protoplasma schloss auch einzelne Pigmentkörnchen ein. Viele derselben liessen im Inneren eckige, klare, farblose Körperchen erkennen, die nur für Kieselsäure gehalten werden konnten. Die ein- oder mehrfachen Kerne waren klein und glichen denen der Leukocyten. Weiterhin auf der Iris traten auch einzelne, sonst gleich gestaltete Zellen auf, die ganz mit braunem Pigment erfüllt waren; auch fanden sich in der die Iris unmittelbar deckenden Exsudatschicht Pigmentzellen mit Ausläufern vom Aussehen der pigmentirten Stromazellen, deren Menge im benachbarten Theile des Irisgewebes selbst auch auffallend gross war. Die Wucherung enthielt übrigens, besonders in den peripherischen Theilen, auch zahlreiche platte, spindelförmige oder mit mehreren Ausläufern versehene Zellen vom Charakter der Bindegewebskörperchen. In der Mitte lag die Kieselsäure noch als dicht gedrängte Anhäufung kleiner eckiger Fragmente; die Randtheile waren von ziemlich zahlreichen typischen Leukocyten durchsetzt, die aber allmälig spärlicher wurden, so dass im Inneren zwischen den Kieselsäurepartikeln nur ganz vereinzelte Leukocyten lagen. Stellenweise waren die Kerne der letzteren auffallend klein und gingen allmälig in weit unter der Grösse der Leukocytenkerne liegende Körnchen über, wie man dies zuweilen bei Atrophirungsprocessen, z. B. an den Kernen der Linsenfasern, beobachtet.

Nach diesen Versuchsergebnissen kann es nicht überraschen, dass auch die in Röhrchen in die vordere Kammer eingeführte Kieselsäure sich nicht als indifferent erwies und dass die Erscheinungen danach wesentlich andere waren, als wenn der Inhalt nur aus indifferenter Flüssigkeit bestand.

Die Röhrchen wurden, wie bei den Barytversuchen, in einem nach unten verengten Glasrohr aufrecht stehend, durch Spritze mit feinster Canüle gefüllt, wobei nur sterilisirte

Materialien und Instrumente gebraucht wurden und dann noch in senkrechter Stellung $^1/_2$—1 Stunde im Dampftopf sterilisirt.

Die Erscheinungen im Leben, anhaltende Bindehauthyperämie und leichte Hornhauttrübung gegenüber dem Röhrchen, waren dieselben wie bei den Barytversuchen; das etwaige Auftreten von Exsudation im Lumen liess sich im Leben nicht controliren, weil die sich nur langsam absetzende Kieselsäure sich auch in der oberen Hälfte des Röhrchens auf der Innenwand niedergeschlagen hatte.

Die Section fand nach 9 Tagen statt und ergab bei zwei Versuchen (1890 Vers. XX u. XXI) ganz das gleiche Resultat. Das Kammerwasser enthält wieder, wenn auch spärliche, Leukocyten und giebt einen ziemlich reichlichen feinflockigen Eiweissniederschlag, gerinnt aber nicht beim Stehen. Das Röhrchen ist mit seiner Oeffnung durch Exsudat an der Iris festgeklebt und beim Ablösen zieht sich aus dem Inneren ein ca. 2 mm langer, weisslicher, am unteren Ende bräunlich gefärbter Pfropf hervor. Derselbe besteht aus Kieselsäurekörnchen und dicht gedrängten Leukocyten, von denen einzelne Kieselsäurefragmente aufgenommen haben, stellenweise auch aus Fibrinnetzen. An der Mündung finden sich auch Bindegewebszellen, spindelförmig oder mit zahlreichen Ausläufern, von denen viele braune Pigmentkörnchen enthalten. Von da zieht sich auf der Aussenfläche ein zartes Häutchen entlang, das aus Fibrin und einer Wucherung von Bindegewebszellen besteht und das Röhrchen mit der Iris verklebt. Weiter in das letztere hinein verlieren sich die Leukocyten, so dass dessen Grund nur von Kieselsäurekörnchen eingenommen ist.

An der Hornhaut fällt noch am oberen Rande eine Verlängerung des Randschlingennetzes auf, deren Entstehung aber vielleicht nur der nach oben angelegten Hornhautwunde zuzuschreiben ist. Anders verhält es sich mit einer Verbreiterung des Pigmentsaumes am Hornhautrande, die den ganzen Umfang einnimmt und sowohl nach unten als nach oben stärker entwickelt ist. Der Pigmentsaum ist breiter geworden und gelockert und endigt nach der Hornhautmitte zu in Gestalt von feinen Fortsätzen, die aus Zügen pigmentirter Zellen bestehen. Der Befund scheint zu beweisen, dass eine rege Epithelneubildung stattgefunden hat, die nur auf den Entzündungsreiz als Ursache bezogen werden kann, da kein Epithelverlust aufgetreten war.

8. Versuche mit Einführung von Kohlenstoff in die vordere Augenkammer.

Nachdem die vorhergehenden Versuche mit schwefelsaurem Baryt und Kieselsäure in feiner Vertheilung diese Substanzen als für die Gewebe des Auges nicht indifferent erwiesen hatten, schien mir möglichst reiner Kohlenstoff diejenige Substanz zu sein, von der am wenigsten eine chemische Wirkung zu erwarten stand. Zwar hatten mir früher die Versuche von Brugsch gezeigt, dass Kohlenstoff in der Form von chinesischer Tusche in der vorderen Kammer sich nicht wesentlich anders verhält, als Zinnober; auch von eingeathmeten Kohlenstäubchen in der Lunge sind ähnliche Folgezustände bekannt. Da aber der Kohlenstoff hier nicht chemisch rein zur Anwendung kommt, sondern mit Spuren nicht genauer anzugebender organischer Substanzen vermischt ist, konnte die Reizwirkung möglicher Weise von solchen Beimengungen abhängen. Diese Vermuthung schien noch durch das Ergebniss zweier Versuche bestätigt zu

werden, die ich mit einem Anfangs von mir für rein gehaltenen Material angestellt hatte, nämlich mit dem als Aquarellfarbe dienenden Lampenschwarz in Stanniolbüchschen, wobei sich dasselbe als verhältnissmässig stark reizend erwies.

Das Lampenschwarz wurde so lange mit destillirtem Wasser ausgewaschen, bis das Filtrat keinen merklichen Rückstand mehr gab und dann, in $^3/_4$% NaCl-Lösung suspendirt, nach $^1/_2$stündiger Sterilisirung im Dampftopf in die vordere Kammer injicirt (1886 Versuch 117 und 118). Zu meiner Verwunderung trat danach ziemlich starke Injection und Irishyperämie auf, die auch nach 4 Tagen noch nicht abnahmen; das Kammerwasser war leicht getrübt, der die Pupille und Iris deckende Russ von einer ziemlich reichlichen Exsudation verhüllt, welche auch in der Pupille nicht so rasch wie gewöhnlich zurückging. Trotzdem blieb ein Culturversuch mit dem Exsudate vom 4. Tage steril. Die anatomische Untersuchung, die nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit stattfand, zeigte in der vorderen Kammer eiweissreiches Exsudat und Fibrinnetze, worin sehr zahlreiche Leukocyten eingelagert waren, theils mit, theils ohne aufgenommene Kohlenpartikelchen. Erstere enthielten bald nur wenige Kohlentheilchen, bald waren sie mehr oder minder dicht damit durchsetzt und dadurch bis zum 3- oder 4fachen ihres Durchmessers vergrössert. Besonders reichlich war die Einlagerung kohlenhaltiger Zellen im Kammerwinkel. Freie Kohlentheilchen schienen nicht mehr vorhanden. Stellenweise fanden sich auch platte, vielgestaltige, endothelähnliche Zellen, welche Kohlenpartikel enthielten. Die schiefergraue Farbe der Iris liess vermuthen, dass kohlenhaltige Wanderzellen auch in ihr Gewebe eingedrungen waren.

Es musste noch geprüft werden, ob vielleicht die als Material benutzte Aquarellfarbe Mikrobien enthielt, deren Stoffwechselproducte reizend wirken konnten; ein Culturversuch damit blieb indessen steril, so dass diese Möglichkeit wegfällt.

Um so mehr ist der schon oben erwähnte Umstand zu berücksichtigen, dass der zur Bereitung dieser Farben dienende Russ durchaus kein reiner Kohlenstoff ist, sondern viel empyreumatische Stoffe enthält. Selbst der Russ, den ich mir durch Ueberhalten einer Glasplatte über eine leuchtende Gasflamme darstellte, enthielt eine nicht unbeträchtliche Menge durch Alkohol ausziehbarer brenzlicher Producte, welche demselben eine gelbe Farbe ertheilten. Jedenfalls können also die Ergebnisse der soeben angeführten Versuche nicht auf die Wirkung von chemisch reinem Kohlenstoff bezogen werden.

Wie ich von competenter Seite erfuhr, gelingt es nicht, diese brenzlichen Stoffe durch Ausziehen mit Lösungsmitteln vollständig zu entfernen, da sie von der Kohle hartnäckig festgehalten werden, und es ist nur durch Glühen im Chlorstrom aus Russ chemisch reiner Kohlenstoff zu erhalten. Da ich jedoch nicht sicher war, ob die Kohle bei dieser Behandlung die zum Versuch nothwendige feine Vertheilung behalten würde, verzichtete ich auf dieses Material, zumal ich hoffen konnte, mit Hülfe von Graphit besser zum Ziel zu kommen.

Feinster Ceylongraphit wurde durch 3tägiges Ausziehen mit Fluorwasserstoffsäure von beigemengten Silicaten befreit, mit Wasser ausgewaschen, dann 3 Tage lang mit conc.

HCl zur Entfernung von erdigen Beimengungen behandelt, bis zur Reinheit von Chlor gewaschen und, um etwaige Spuren organischer Substanzen zu beseitigen, eine Stunde lang im verdeckten Platintiegel geglüht. Die Substanz stellte feine, auf dem Finger zu unfühlbar weichem Pulver zerreibliche, grau glänzende Blättchen dar, liess sich aber in der Achatschale nicht sehr fein pulvern, weil sich die Theilchen zusammenballten. Das in chemisch reiner, sterilisirter $^3/_4\,\%$ NaCl-Lösung aufgeschwemmte Pulver verstopfte auch eine ziemlich weite Stichcanüle, weshalb zur Injection in die vordere Kammer eine Glasspritze mit weiterer, konisch gestalteter Mündung benutzt wurde, welche, in einen kleinen Hornhautschnitt eingeführt, wasserdicht schloss. Die nur aus Glas bestehende Spritze, deren gläserner Stempel zum Verschluss nur mit Baumwollgarn umwickelt war, und die mit der Injectionsmasse gefüllt, eine halbe Stunde im Dampftopf sterilisirt wurde, bot gegen die Möglichkeit einer Infection die sicherste Garantie.

Der injicirte Graphit senkte sich in der vorderen Kammer rasch zu Boden und blieb auch nach Abfliessen des Kammerinhaltes grösstentheils auf der Iris zurück.

Obwohl das hier zur Verwendung gekommene Material als chemisch reiner Kohlenstoff betrachtet werden darf, und ich trotz grösster Sorgfalt keine Quelle einer Verunreinigung desselben gefunden habe, verhielt sich das Auge gegen dessen Einführung doch keineswegs indifferent und es traten auch hier ähnliche Erscheinungen und pathologisch-anatomische Veränderungen auf, wie bei den bisher benutzten pulverigen Substanzen, die aber zum Theil wieder einen eigenartigen Character darboten.

Da bei diesen Versuchen (1890 Versuch XXIV bis XXIX) bei der Einführung des Graphitpulvers das Kammerwasser ganz abfloss, musste zwar Fibringerinnung in dessen Umgebung erwartet werden, dieselbe war aber auffallend stark, so dass Iris und Pupille in grosser Ausdehnung von einer grünlich-grauen Auflagerung bedeckt waren, deren Farbe von dem Durchschimmern des Graphits durch die umhüllende Fibrinschicht bedingt war, wobei auch leichte diffuse Hornhauttrübung nicht fehlte. Zugleich trat wieder starke Bindehautinjection auf, die in den ersten Tagen noch zunahm, 8 Tage lang in unveränderter Stärke fortdauerte, und selbst nach 14 Tagen noch nicht ganz verschwunden war. Sehr auffallend war die starke Irishyperämie, die vorzugsweise den unteren, am meisten von der Graphitauflagerung betroffenen Theil der Iris einnahm und bei den zu den Versuchen benutzten albinotischen Thieren auf das Deutlichste hervortrat. Sie erreichte ihren Höhepunkt etwas später als die Bindehautinjection, erst nach 8—9 Tagen, nachdem die graphithaltige Fibrinschicht schon begonnen hatte, sich durch Schrumpfung etwas zusammenzuziehen. Die Iris sah im unteren Drittel, in der Umgebung der Auflagerung, intensiv und gleichmässig geröthet aus, was in auffallendem Contrast zu dem Fehlen frischer entzündlicher Exsudation und dem offenbaren Beginn von Rückbildung des bereits vorhandenen Exsudates stand. Im weiteren Verlauf zog sich nun die graphithaltige Auflagerung immer mehr zusammen, und zwar offenbar nicht durch Resorption des Graphits, sondern wesentlich durch Schrumpfung, was sich an der zunehmenden Dicke und dunkler schwarzen Farbe der Auflagerung erkennen liess. Zur dunkleren Färbung trug später auch die allmälige Resorption des Fibrins das Ihrige bei. Die Auflagerung, die Anfangs einen grossen Theil der unteren Irishälfte und die ganze Pupille nebst Umgebung eingenommen hatte, verkleinerte sich innerhalb 4 Wochen zu einem schmalen, schwarzen Ring am Pupillenrand und einem radiären Streifen nach unten, in dessen Umgebung noch starke Irishyperämie bestand. Schon vorher hatte sich auf dem Rande der Graphitauflagerung eine

zarte Bindegewebsschicht gebildet; während nun die umgebende Irishyperämie allmälig an Ausdehnung abnahm und sich auf den Rand der Auflagerung zurückzog, wuchsen zarte Gefässchen auf die letztere selbst hinüber, um sie eine kleine Strecke weit zu bedecken. Später blasste diese Vascularisation nebst dem hyperämischen Hof allmälig ab, war aber nach 4 Wochen noch nicht ganz zurückgegangen. Ausser der compacteren Graphitauflagerung sah man jetzt auch zahlreiche feine, glänzende Graphittheilchen auf der Iris zerstreut, die nach Resorption der sie Anfangs einhüllenden Fibrinschicht allmälig zum Vorschein gekommen waren.

Es liess sich erwarten, dass bei der starken Irishyperämie auch das Kammerwasser nicht normal sein werde. In der That fand ich dasselbe nach zwei Tagen durch zahlreiche Leukocyten getrübt; es bildete nach kurzer Zeit beim Stehen ein gallertiges Gerinnsel, das dicht gedrängte Leukocyten und auch freie Graphittheilchen einschloss. In einem Tropfen Kammerwasser, der auf Deckglas über Objectträgerdelle unter Wachsverschluss stehen geblieben war, hatten sich bis zum nächsten Tag zahlreiche zierliche Oktaeder ausgeschieden, die in Essigsäure unlöslich, in HCl löslich, wohl nur für oxalsauren Kalk zu halten waren, und deren Entstehung ich nicht aufklären kann. Nach 10 Tagen enthielt das Kammerwasser nur vereinzelte Leukocyten und zeigte keine spontane Gerinnung, gab aber mit Salpetersäure zarten, feinflockigen Niederschlag, hatte also vermehrten Eiweissgehalt.

Es ist bemerkenswerth, dass die Leukocytenmenge beträchtlich abgenommen hatte und das Fibrin verschwunden war, obwohl die Irishyperämie, wenigstens in der ersten Zeit, noch stärker geworden war; es entspricht das dem oben angegebenen Verhalten der Exsudation auf der Iris und deutet auf einen eigenartigen Character der Hyperämie hin.

Bei dem besonderen Zustande der Vertheilung des Graphits konnte keine ausgiebige Aufnahme desselben in Leukocyten zu Stande kommen, weil das Material nicht in kleinen getrennten Körnchen, sondern in zarten, mehr oder minder zusammenhängenden Häutchen auftrat und nur wenige Theilchen von geringerer Grösse als die der Leukocyten vorkamen. Dies fand sich auch bei der anatomischen Untersuchung bestätigt. Der Graphit war nach zwei Tagen als lockere, schwammig oder netzförmig vertheilte Masse in ein Fibringerinnsel eingeschlossen, welches an Dicke die Iris mitunter noch übertraf. Dasselbe enthielt um diese Zeit nur mässig zahlreiche Leukocyten, unter denen keine graphithaltige gefunden wurden. In die stark hyperämische Iris schienen in die oberste, an die Auflagerung grenzende Schicht auch freie rothe Blutkörperchen eingelagert zu sein. Die Hornhaut war nur an den Rändern und in der Umgebung der Einstichsnarbe leicht getrübt und von zerstreuten Leukocyten durchsetzt; das Endothel stellenweise etwas unregelmässig, da und dort von mehr oder minder zahlreichen Leukocyten bedeckt.

Nach drei Tagen hatte die zellige Infiltration des Fibrins noch zugenommen und trat besonders reichlich in der Umgebung der Graphitmassen auf. Einzelne Leukocyten enthielten schwarze Partikelchen. In der Pupille war das Fibrin körnig, krümelig, in beginnender Auflösung; daneben fanden sich sehr lange, platte Faserzellen in ziemlicher Menge. Die Auflagerung haftete der Iris ungemein fest an. An Dickendurchschnitten erschien die Iris aufgelockert, ihre Gefässe stark erweitert und in ihr Gewebe viele feine, stäbchenförmige Fibringerinnungen eingelagert, wie ich sie auf Seite 67 nach Injection von Pilzsporen in die vordere Augenkammer beschrieben habe. Ein Culturversuch auf Agar von dem frisch der vorderen Kammer entnommenen Exsudat blieb steril.

Die Hornhaut war hier etwas stärker getrübt und auch die getrübten Theile durch Quellung merklich verdickt.

Nach 8 Tagen ist das den Graphit einschliessende Fibrinnetz noch reichlicher von Leukocyten durchsetzt, die in der Umgebung des Graphits ganz dicht an einander gehäuft sind. Stellenweise findet sich auch eine Wucherung langer, spindelförmiger, platter Zellen. Die vordere Kammer enthält etwas (durch chromsaures Kali) geronnene Eiweissmasse, und der untere Kammerwinkel ist, und zwar in beiden Fällen aus diesem Stadium übereinstimmend, von gelblichem, opakem Exsudat eingenommen, das aus lauter typischen Eiterzellen, ohne Fibrin, besteht. Es hatte also ein geringes Hypopyon bestanden, das, hinter dem Scleralrand verborgen, der Beobachtung im Leben entzogen war.

Ganz abweichend ist der Befund nach vier Wochen. Das Fibrin ist verschwunden und die Graphitauflagerungen allenthalben von Zellen umgeben, die den Character von Bindegewebszellen haben. Es sind übereinander geschichtete, mehr oder minder platte, spindelförmige und vielgestaltige Zellen mit rundlichen und länglichen Kernen; die den Graphitmassen anliegenden Zellen umgeben diese flächenhaft, endothelartig und Stückchen davon sind vielfach in eine etwas grössere Zelle eingeschlossen.

Nach dem Ergebniss dieser Versuche war ich sehr gespannt, zu sehen, wie sich das Auge gegen dieselbe Graphitmasse verhalten würde, wenn ich sie in Röhrchen in die vordere Kammer brächte, wo also die directe Berührung mit gefässhaltigen Theilen ausgeschlossen war.

Es wurden zu diesem Zweck die Röhrchen vorher von äusserlich anhaftendem Graphit sorgfältig befreit und mit der Mündung nach oben eingeführt, so dass Nichts von dem Inhalt in die vordere Kammer austreten konnte. Um eine ausgesprochene Wirkung zu erzielen, wurden die Röhrchen möglichst gross gewählt, (6—6½ mm lang und an der Mündung 1¼ mm weit) und bis nahe an den Rand mit Graphit gefüllt; am anderen Auge desselben Thieres wurde ein ganz gleich beschaffenes, aus demselben Glasrohr hergestelltes Röhrchen, gefüllt mit ¾ % NaCl-Lösung, eingeführt.

Während der ersten Tage unterschied sich das Verhalten beider Augen nur wenig; zwar zeigte sich am 3. und 4. Tage an dem Graphitauge die Injection etwas stärker und auch der zarte Fibrinbelag an dem Röhrchen etwas mehr ausgesprochen, doch konnte Nichts von Exsudation im Inneren des letzteren bemerkt werden. Dagegen fand sich nach 4 Tagen (1890 Versuch XXXIIa und b) bei der anatomischen Untersuchung folgendes Verhalten.

Das Kammerwasser des Graphitauges enthält zahlreiche Leukocyten, von denen viele, schätzungsweise ⅓ der Zahl, braune Pigmentkörnchen einschliessen, die nur vom Pigmentbelag der Iris stammen können. Nach längerem Stehen liefert es eine Spur von gallertiger Fibringerinnung und giebt mit Salpetersäure starke Trübung, die sich bald zu einem feinflockigen Niederschlag zusammenzieht.

An dem Controlauge enthält das Kammerwasser keine Leukocyten, gerinnt nicht beim Stehen und giebt mit Salpetersäure nur eine Spur von Trübung. Nachdem das Auge einige Stunden gestanden hat, ist wieder etwas Kammerwasser angesammelt, das jetzt stärkere Eiweisstrübung giebt, nahezu so stark wie am anderen, ein Verhalten, das, wie Deutschmann gezeigt hat, dem normalen Auge zukommt. Es finden sich in dieser Portion auch einige wenige, ganz vereinzelte Leukocyten. Der Unterschied zwischen beiden Augen ist sehr ausgesprochen!

Das Graphitröhrchen ist an der Mündung von einem durchscheinenden Fibringerinnsel bedeckt und dadurch fest an die Iris fixirt; das Gerinnsel setzt sich in ein zartes Fibrinhäutchen fort, das sich von der Aussenfläche des Röhrchens schon etwas abhebt; in das dichte Fibrinnetz sind zahlreiche, vielgestaltige, pigmenthaltige Zellen eingeschlossen, die wohl, gleich den Zellen des Kammerwassers, für Leukocyten zu halten sind, welche Irispigment aufgenommen haben. Beim Ablösen des Röhrchens bemerkt man, dass sein Inhalt zusammenhängt und sich von der Wand etwas abhebt, und durch vorsichtigen Zug mit der Pincette gelingt es, ihn als zusammenhängendes, wurstförmiges Gerinnsel von schwarzer Farbe hervorzuziehen, das einen förmlichen Abguss des Röhrchenlumens darstellt. Zwischen den Graphittheilchen findet sich ein Fibrinnetz, das nur sehr spärliche Zellen einschliesst.

Das Controlröhrchen war nur lose an der Iris fixirt und von einem viel zarteren Fibrinhäutchen umgeben, das nur vereinzelte pigmenthaltige Zellen enthielt. Im Grunde sah man durch die Wand hindurch mikroskopisch eine kleine Ansammlung von Leukocyten, die zu gering war, um vorher dem blossen Auge als Absatz aufzufallen, und, wie die im XVI. Abschnitt mitgetheilten Versuche ergeben, bei etwas längerer Versuchsdauer regelmässig beobachtet wird. Aus dem Lumen lässt sich auch hier ein, aber nur sehr geringes, zartes Fibringerinnsel herausziehen, welches die Leukocyten einschliesst.

Die reichlichere Fibringerinnung in dem Graphitröhrchen und in dessen Umgebung war im Vergleich mit dem Controlröhrchen sehr auffallend und entspricht dem Verhalten des Kammerwassers. Es kann auch nicht befremden, dass das erstere weniger Leukocyten enthielt, als das letztere, obwohl das Kammerwasser reich daran war, weil der feste Verschluss der Mündung durch Fibrin bei der ziemlich kurzen Dauer des Versuchs ein bedeutendes Hinderniss für ihr Eindringen abgeben musste, zumal die Attractionswirkung gewiss nicht erheblich war.

Diese Auffassung findet eine vollkommene Unterstützung durch das Ergebniss des anderen Versuchs (1890 Versuch XXXIIIa und b), welcher erst nach 20 Tagen abgebrochen wurde.

Bei stärkerer und anhaltenderer Bindehautinjection, die auch von Irishyperämie in der Umgebung des Graphitröhrchens begleitet war, sah man nach 8 Tagen eine zarte Vascularisation an der mit Fibrin verschlossenen Mündung des Röhrchens auftreten und sich allmälig dem Röhrchen entlang fortsetzen, zuerst nur an der Seite, später auch an der vorderen Fläche, bis zu einer Ausdehnung von ca. 3 mm. Etwas später trat unten zwischen der Röhrchenwand und dem Graphit ein mit eitrigem Inhalt gefüllter schmaler Zwischenraum auf.

Das Controlröhrchen zeigte das gewöhnliche Verhalten, indem hier ein geringer lockerer Absatz von Leukocyten im Grunde auftrat, der übrigens, der Grösse des Röhrchens entsprechend, etwas reichlicher war, als ich es sonst beobachtet habe; auch hielt die Bindehautinjection etwas länger als gewöhnlich an, war aber sowohl schwächer als auch von geringerer Dauer als am anderen Auge. Ferner war an beiden Enden des Röhrchens eine geringe circumscripte Hyperämie der Iris zu bemerken. Eine Culturprobe mit beiden Röhrchen erwies den Versuch als rein.

Sehr bemerkenswerth ist nun das Ergebniss der anatomischen Untersuchung des Graphitröhrchens, die erst nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit vorgenommen wurde. Dasselbe ist am oberen Ende fest und untrennbar mit der Iris verwachsen, indem das seine Mündung ausfüllende neugebildete Bindegewebe einerseits mit der Iris, andererseits mit der bindegewebigen Hülle und mit dem Inhalt des Röhrchens continuirlich zusammenhängt. Die

etwas derbe Hülle bildet einen fast 3 mm langen Schlauch, aus dem sich das Röhrchen herausheben lässt, worauf die Verbindung mit der Iris durchschnitten wird. Das neugebildete Bindegewebe ist reichlich von Gefässen durchzogen und besteht durchweg aus übereinander geschichteten platten Bindegewebszellen von sehr verschiedener Form und Grösse. Von der Mündung aus erstreckt sich dieses Gewebe in das Lumen des Röhrchens hinein; es gelingt auch hier, nach vorsichtigem Lockern den ganzen Inhalt des Röhrchens im Zusammenhang herauszuziehen, obwohl die Graphitmassen weniger fest zusammenhängen.

Man bemerkt jetzt, dass das die Mündung ausfüllende Bindegewebe sich noch eine kleine Strecke weit in das Lumen hinein fortsetzt und dann in eine dünne Membran übergeht, welche die Graphitmasse auf einer Seite überlagert. Ganz im Grunde ist die letztere von mehr gelblich-weissem Exsudat bedeckt, das aus dichter Leukocytenanhäufung in einem Fibrinnetz besteht. Der bindegewebige Inhalt des Röhrchens hat dieselbe Structur wie das umgebende Bindegewebe; insbesondere sieht man auch darin zahlreiche bluthaltige Gefässe, die auf eine Länge von mindestens 3—4 mm in das Lumen des Röhrchens hinein gewachsen sind. Bindegewebe wie eitriges Exsudat ziehen sich auch zwischen die locker an einander liegenden Graphitmassen hinein; von Riesenzellen wurde Nichts beobachtet.

Die Röhrchenversuche zeigen somit, dass der in die vordere Augenkammer eingeführte Graphit, auch wenn er nicht in directe Berührung mit der Iris kommt, entzündliche Vorgänge veranlasst, welche von den durch ein leeres Glasröhrchen erzeugten quantitativ und qualitativ verschieden sind, aber mit den durch directe Einführung von Graphit hervorgerufenen übereinstimmen. Die reichliche Fibrinausscheidung in dem Röhrchen, welche einen förmlichen Abguss zu Stande brachte, kann meines Erachtens nur auf Absonderung stärker fibrinhaltiger Flüssigkeit in die vordere Kammer bezogen werden, die ihrerseits wieder eine Einwirkung auf die Gefässe voraussetzt. Wollte man im Gegentheil annehmen, dass bei dem Controlröhrchen der Fibringehalt des Kammerwassers gleich gross gewesen sei wie bei dem Graphitröhrchen, und dass nur bei dem letzteren der Contact mit der pulverigen Substanz eine reichlichere Gerinnung bewirkt habe, so scheint mir dies deshalb nicht haltbar, weil auch das leere Röhrchen als fester Fremdkörper wirkte, welcher bei der Länge der Zeit sicher genügte, um das vorhandene Fibrin zur Gerinnung zu bringen. Dass diese Ansicht zutrifft, beweist das Verhalten des Kammerwassers, welches bei dem Controlröhrchen kein Fibrin mehr enthielt, während es bei dem Graphitröhrchen trotz der stärkeren Fibrinausscheidung in dessen Lumen noch ein spontanes Gerinnsel lieferte. Für die im weiteren Verlauf im Inneren des Röhrchens auftretende Bindegewebsproliferation und Gefässneubildung weiss ich auch keine andere Erklärung, als durch die Annahme einer Fernwirkung zu geben, die ich mir nur von chemischer Natur vorstellen kann. Der Vorgang ist offenbar gleicher Art, wie der an der vorderen Fläche der Iris, wo die Graphitauflagerung von einem stark hyperämischen Hof umgeben und vom Rande her von Gefässen überwachsen wurde.

Hervorzuheben ist noch, dass die durch Graphit bewirkte Leukocytenemigration im Ganzen gering war und dass bei den Röhrchenversuchen in der ersten Zeit die Einwanderung mit Graphit sogar geringer ausfiel als ohne Graphit, was sich aber im weiteren Verlauf ausglich. Die Leukocytenauswanderung bei dem Controlröhrchen erklärt sich durch die schon bei früheren Versuchen gemachte Annahme, dass auch das Glas als schwacher chemischer Entzündungsreiz zu betrachten ist. Dass das gleichzeitige Vorhandensein von Graphit die Leukocytenauswanderung nicht merklich steigert, kann unter den obwaltenden Umständen nicht auffallen; da aber sonstige Erscheinungen dabei auf eine von der des Glases verschiedene chemische Wirkung hinweisen, so bestätigt dies wieder die schon mehrfach gemachte Erfahrung, dass die Wirkungen der hier in Rede stehenden Stoffe qualitativ verschieden sind und nicht einfach auf rein mechanische Einflüsse bezogen werden können, die für alle Substanzen an sich gleich und nur von dem Gewicht und von der Beschaffenheit der Oberfläche abhängig sein würden. Meine Versuche mit Kohlenstoff scheinen mir auch von einiger Bedeutung für die Würdigung der Processe, welche in den Lungen und Bronchialdrüsen durch eingeathmete Kohlenstäubchen hervorgerufen werden, und bei denen sich natürlich nicht angeben lässt, ob sie von der Kohle selbst oder von anhaftenden empyreumatischen Stoffen oder Staubtheilchen anderer Art bewirkt werden.

8. Allgemeine Ergebnisse der Versuche mit schwerlöslichen pulverigen Substanzen.

Das Ergebniss der in diesem Abschnitt mitgetheilten Versuche lässt sich dahin zusammenfassen, dass keiner der bisher geprüften, chemisch noch so indifferenten und angeblich ganz unlöslichen gepulverten Stoffe sich im Inneren des Auges als physiologisch ganz indifferent erwiesen hat. Allen geprüften Substanzen, Zinnober, Gold, Platin, Kieselsäure, Baryumsulfat und Graphit kommt, wenn auch in geringem Grade, die Fähigkeit zu, auf Abstand hin entzündliche Vorgänge, Hyperämie, vermehrte Eiweiss- und Fibrinausscheidung, Leukocytenemigration und Gefässneubildung hervorzurufen. Die hier berichteten Versuche finden noch eine Ergänzung durch die bereits in früheren Abschnitten mitgetheilten mit Glaspulver, Eisenoxydhydrat, Bleisulfat und Chlorblei, von denen die beiden letzten Stoffe sich durch besonders starke und anhaltende Reactionserscheinungen auszeichnen, während das Eisenoxydhydrat sich sehr indifferent zu verhalten scheint.

An und für sich, in compacter Masse, ist die Wirkung aller dieser Substanzen sehr gering, sie wird aber durch die feine Vertheilung erheblich gesteigert. Es geht dies u. A. sehr deutlich hervor aus dem Vergleich zwischen den Versuchen mit Goldstaub und denen mit grösseren Fremdkörpern aus Gold,

welche im XV. Abschnitt mitgetheilt worden sind. Die stärkere Wirkung der gepulverten Stoffe erklärt sich durch die bedeutende Vergrösserung der Oberfläche, von deren Ausdehnung die Intensität derselben abhängt, einerlei welches die Natur dieser Wirkung sein mag.

Diese kann nun aus mehreren Gründen nicht auf den blossen Druck oder die sonstigen mechanischen Einflüsse der gepulverten Substanzen bezogen werden. Der Druck auf das Gewebe ist sicher in manchen Fällen bei compacten Fremdkörpern, z. B. aus Gold und Blei, nicht nur nicht geringer, sondern erheblich stärker, ohne dass doch die Folgen dieselben wären. Es braucht hier nur an die Reizlosigkeit des Verhaltens der Augen nach Einführung von Fremdkörpern aus Gold in die vordere Augenkammer erinnert zu werden; obwohl dieselben durch ihren Druck grubenartige Vertiefungen in der darunter liegenden Iris bewirkten, war doch von Entzündung im Leben Nichts zu bemerken und die bei histologischer Untersuchung gefundenen Erscheinungen von Reaction der Gewebe äusserst gering. Selbst die Misshandlung durch einen Bleidraht, der mehrfach aus der vorderen in die hintere Augenkammer schlüpfte, um dazwischen seine alte Lage wieder anzunehmen, vertrug die Iris, ohne dass es zu merklicher Entzündung kam. Die stärkere Wirkung der Pulver lässt sich auch nicht allein durch die Annahme erklären, dass die Theilchen durch scharfe Ecken und Kanten die Gewebe mechanisch reizten und verletzten. Wenn dies von Bedeutung wäre, so müsste die Wirkung bei solchen Pulvern, deren Theilchen sich durch scharfe Ecken auszeichnen, erheblich stärker sein als bei anderen, wo dies nicht der Fall ist. Dies trifft aber keineswegs zu. Glaspulver wirkte nicht stärker reizend als feinst gepulverter Zinnober, Kieselsäurepulver mit sehr scharfen Ecken und Kanten rief anhaltendere Injection, aber nur ziemlich geringe Leukocytenauswanderung hervor, die eher schwächer war als bei dem als äusserst feines Pulver zur Verwendung kommenden schwefelsauren Baryt; bei dem durch Reduction in feinster Vertheilung erhaltenen Goldstaub und Platinschwarz kann ebenso wenig wie bei dem gleich feinen Zinnoberpulver von einer in Betracht kommenden mechanischen Reizung der Gewebselemente die Rede sein. Auch ist zu beachten, dass bei den mit scharfen Ecken versehenen Körnchen die Wirkung fortdauert und sich allmälig noch steigert, auch nachdem das Pulver in eine Fibringerinnung eingeschlossen ist, durch welche mechanische Verletzungen unmöglich gemacht werden. Die Wirkungen verschiedener Substanzen sind ferner qualitativ und quantitativ nicht unerheblich verschieden, ohne dass diese Verschiedenheiten lediglich durch die Feinheit der Vertheilung zu erklären sind. Von Zinnober und Baryumsulfat, beide für gleich unlöslich gehalten und als gleich feine Pulver zum Versuch benutzt, überwog die Reizwirkung des letzteren bedeutend. Endlich machen sich die Wirkungen der in Rede stehenden Substanzen auch geltend, wenn sie in Röhrchen eingeschlossen

in die vordere Augenkammer gebracht werden. Dies trat unter Anderem bei dem Zinnober sehr klar hervor, war aber auch bei anderen Substanzen mehr oder minder deutlich ausgesprochen und durch Gegenversuche mit leeren Röhrchen erwiesen.

Auch bei den Injectionen erstreckt sich, wie die histologische Untersuchung ergiebt, die Wirkung der pulverigen Substanzen über das Bereich der von ihnen direct berührten Theile hinaus, was ebenfalls eine einfach mechanische Reizwirkung ausschliesst. Wie schon früher erörtert wurde, erfolgt in der Umgebung des eingeführten Pulvers eine so reichliche Leukocytenauswanderung und ist auch die Menge der mit Körnchen nicht beladenen Zellen so gross, dass die auch im normalen Zustande vorhandene geringe Leukocytenauswanderung weitaus nicht genügt, um die Befunde zu erklären, dass vielmehr eine nicht unbeträchtliche Zunahme der Auswanderung angenommen werden muss. (Taf. VI Fig. 37, Taf. VIII Fig. 55.) Dieselbe erstreckt sich nach gewissen Richtungen hin auf ziemlichen Abstand von der Stelle des Pulvers, namentlich ist die Gegend des Kammerwinkels bis nach aussen zur Bindehaut hin davon betroffen, auf welche gar keine mechanische Wirkung von Seiten des Pulvers ausgeübt werden kann, während die reichliche Saftströmung im Kammerwinkel die Verbreitung chemischer Wirkungen ermöglicht. Wollte man trotzdem die Erklärung durch mechanischen Reiz aufrecht erhalten, so bliebe nur noch die Annahme übrig, dass eine durch mechanische Einflüsse bewirkte Reizung der von der fremden Substanz berührten Theile sich indirect, auf reflectorischem Wege, weiter verbreitete und in der Umgebung Hyperämie und deren Folgen anregte. Diese Erklärung wird aber dadurch ausgeschlossen, dass, wie ich im XXXII. Abschnitt gezeigt habe, mechanische Reizung gefässloser Gewebe gar keine collaterale Hyperämie bewirkt und dass in gefässhaltigen Geweben die Hyperämie auf die direct betroffene Stelle beschränkt bleibt.

Bei diesem Sachverhalt scheint es mir, dass auch die Reizwirkung der angeblich unlöslichen pulverigen Substanzen nur auf chemische Einflüsse bezogen werden kann. Für die Mehrzahl der geprüften Stoffe hat auch eine solche Erklärung keine erheblichen Schwierigkeiten. Für Gold und edle Metalle überhaupt, sowie auch für Glas habe ich schon bei den Fremdkörperversuchen die für diese Annahme sprechenden Gründe angeführt, und wenn auch von diesen bisher nur für Silber und Quecksilber die Löslichkeit in den Säften des Körpers direct erwiesen ist, so stehen der Verallgemeinerung wenigstens keine principiellen Bedenken entgegen.

So dürfte auch die Wirkung des Zinnobers als minimale Quecksilberwirkung zu deuten sein, wenn man die Annahme macht, dass der Zinnober, zumal in der so überaus feinen Vertheilung, in den Körperflüssigkeiten nicht vollständig unlöslich sei. Ueberhaupt wird der Ausspruch wohl nicht zu gewagt

sein, dass, was wir gewöhnlich als Unlöslichkeit einer Substanz bezeichnen, nur ein sehr hoher Grad von Schwerlöslichkeit ist. So würde die Wirkung einer Substanz auf die Gewebe des Körpers einmal von der Natur der darin enthaltenen Elemente und der Beschaffenheit der chemischen Verbindung und dann von dem Grade ihrer Löslichkeit abhängig sein. Wir würden verstehen, warum selbst scheinbar unlösliche Stoffe doch eine erhebliche Wirkung äussern, wenn ihr wesentlicher Bestandtheil wie Quecksilber, Baryum, Blei und andere sich in Lösung als stark giftig erweist. Sicher zutreffend ist diese Erklärung für die als nicht ganz unlöslich anerkannten Substanzen, wie Chlorblei und Bleisulfat, denen auch eine ausgesprochenere Reizwirkung zukommt.

Aehnlich wie dem Glas wird wohl auch der krystallisirten Kieselsäure eine Spur von Löslichkeit in den alkalischen Körperflüssigkeiten zugeschrieben werden dürfen, und da diese Substanz wahrscheinlich nicht als wesentlicher Bestandtheil des normalen thierischen Organismus zu betrachten ist, so wird eine leicht reizende Wirkung derselben auf die Gewebe wohl begreiflich.

Die grösste Schwierigkeit für die Erklärung bieten aber die Versuche mit Graphit. Nach dem bei der Darstellung geübten Verfahren sollte der benutzte Graphit chemisch reiner Kohlenstoff sein, der als völlig unlöslich gilt und von dem nicht abzusehen ist, welche Art von chemischer Wirkung er im Körper ausüben sollte. An etwaige mineralische Verunreinigungen kann wohl nicht gedacht werden, weil der tagelangen Behandlung mit Fluor- und Chlorwasserstoff gewiss nur minimale Spuren an sich höchst indifferenter Substanzen entgangen sein würden; auch sollte man denken, dass alle Reste organischer Verbindungen durch das anhaltende Glühen zerstört worden seien. Obwohl ich keine Erklärung geben kann, so scheint mir doch die Möglichkeit, dass auch hier eine chemische Wirkung zu Grunde liegt, nicht ausgeschlossen. Ich sehe auch keinen anderen Weg, auf dem die Erklärung gesucht werden könnte, da durch den Röhrchenversuch nicht nur die Annahme mechanischer Einflüsse, sondern auch die von Contactwirkungen widerlegt wird. Durch diese Versuche wird für die pulverigen Substanzen ganz allgemein auch die Möglichkeit zurückgewiesen, dass ihrer Wirkung eine Condensirung von Sauerstoff zu Grunde liegen könne, womit auch die geringe Schädlichkeit des Platinschwarz nicht im Einklang stehen würde.

Werden den besprochenen Substanzen chemische Wirkungen zuerkannt, so werden diese auch bei der Aufnahme der Körnchen in das Innere der Zellen zur Geltung kommen und wenn diese chemischen Kräfte, wie im nächsten Abschnitt eingehender dargelegt werden soll, die Bewegungen der Zellen zu beeinflussen im Stande sind, so werden wohl auch sie, und nicht der blosse Contact mit einer festen Substanz, die Ursache abgeben, welche die Zellen zur Aufnahme der Körnchen, zur Phagocytose anregt. Es spricht hierfür besonders,

dass diese Fähigkeit den verschiedenen körnigen Substanzen in sehr ungleichem Grade zukommt. Sie stellt aber eine sehr weit verbreitete Eigenschaft der Materie dar, welche als Aeusserung ihrer chemotaktischen Attraction zu betrachten ist. Besitzt die betreffende Substanz die Eigenschaft, das Protoplasma in höherem Grade zu schädigen oder gar zu tödten, so wird natürlich deren Aufnahme in das Innere von Leukocyten zur Unmöglichkeit; es erklärt sich hieraus einfach, warum die Aufnahme von Mikrobien, die doch ebenfalls eine fein vertheilte körnige Substanz darstellen, bei reichlicher Eiterbildung in der Regel ausbleibt, weil hier eine intensive toxische Wirkung der Mikrobien stattfindet, während die Phagocytose bei abgeschwächten oder ihrer Natur nach weniger giftig auf die Gewebe wirkenden oder ganz indifferenten Mikroorganismen in entsprechender Entwickelung auftritt.

Ich bin übrigens nicht gewillt, die Aufnahme körniger Substanzen als alleiniges Privilegium den Leukocyten zuzuschreiben. Es ist bekannt, dass diese Fähigkeit auch bindegewebigen Zellen zukommt, wovon ich mich selbst an dem Endothel der Hornhaut nach Injection von chinesischer Tusche oder von Oel in die vordere Augenkammer überzeugt habe.

XXXIV. ABSCHNITT.

Die Anhäufung der Leukocyten am Orte des Entzündungsreizes als Wirkung chemotaktischer Einflüsse der entzündungerregenden Substanzen.

Nachdem die durch Mikroorganismen hervorgerufenen Entzündungen auf die Wirkung chemischer Reize zurückgeführt sind und das Studium der durch reine chemische Agentien bewirkten Entzündungen gezeigt hat, dass dabei im Wesentlichen gleichartige Vorgänge wie bei jenen sich abspielen, ergiebt sich die weitere Aufgabe, das Zustandekommen dieser Vorgänge in seiner Abhängigkeit von der Wirkung der entzündungerregenden Schädlichkeiten genauer zu erforschen. Vor Allem will ich in diesem Abschnitt die oben bereits dargelegte Anschauung über die Ursachen der Leukocytenwanderung weiter entwickeln und durch neue Beweise zu stützen suchen.

Da diese Anschauung sich auf die Richtigkeit der Cohnheim'schen Lehre gründet, dass die Eiterkörperchen, abgesehen von etwaigen Theilungsvorgängen derselben, (welche übrigens bei den untersuchten Entzündungsformen keine erhebliche Rolle zu spielen scheinen), sämmtlich von einer Auswanderung aus den Blutgefässen herzuleiten sind, so habe ich auch bei den späteren Versuchen jede sich bietende Gelegenheit zu ihrer Prüfung benutzt, aber dieselbe immer nur durchaus bestätigt gefunden. Eine solche Prüfung war geboten, da gegen die Cohnheim'sche Lehre im Lauf der Zeit von verschiedenen Seiten Einwände erhoben worden sind, und da auch nach der Widerlegung, welche die Angriffe Stricker's und Böttcher's noch von Cohnheim selbst und seinen Schülern erfahren haben, erst vor Kurzem Grawitz[1]) den überraschenden Ausspruch gethan hat, dass sich in neuester Zeit die Zahl der Autoren mehrt, welche sich von der Cohnheim'schen Lehre lossagen und zu der Lehre von der activen Proliferation der Bindegewebszellen zurückkehren.

1) Grawitz und de Bary. Virch. Arch. CVIII. S. 93. (1887).

In der Literatur sucht man freilich vergebens nach Beweisen für einen so fundamentalen Umschwung der Ansichten; im Gegentheil haben bereits Weigert[1]) und F. Marchand[2]) das Unzutreffende dieser Aeusserung dargelegt.

Ich habe schon bei der Aspergillus-Keratitis eine Versuchsreihe mit multiplen Pilzheerden beschrieben, auf die ich hier verweisen kann, bei welcher durch die Art und Weise des Auftretens der eitrigen Infiltration der Beweis geliefert wurde, dass diese durch Randeinwanderung entsteht. Dagegen war mir der bekannte Versuch, welcher zuerst fast gleichzeitig von Cohnheim[3]) und von v. Recklinghausen und F. A. Hoffmann[4]) angestellt wurde, bei welchem durch Injection in das Blut oder in die Lymphräume den Leukocyten körnige Farbstoffe zugeführt werden, welche sie aufnehmen und dadurch nach der Auswanderung als Leukocyten kenntlich bleiben, bei Kaninchen Anfangs nicht gelungen, eine Erfahrung, die auch Cohnheim bei seinen ersten Versuchen gemacht hat. Die Ursache ist, dass, wie spätere Untersuchungen gezeigt haben, der Zinnober beim Säugethier besonders schnell aus dem Blutkreislauf wieder entfernt wird, so dass zur Erzielung eines Erfolges mehrfach wiederholte Injectionen grosser Zinnobermengen erforderlich sind. Bei der Aspergillus-Keratitis erhielt ich daher wegen nicht genügender Berücksichtigung dieses Umstandes negative Resultate. Dagegen wurden bei einem späteren Versuch, wo ich einem Kaninchen kokkenfreies, sterilisirtes Extract von Staphylococcus in die vordere Kammer injicirt hatte, in dem eitrigen Exsudate der letzteren zinnoberhaltige Zellen gefunden.

Dem betreffenden Kaninchen (1886 Versuch 107) wurden zugleich mit der Einführung des Röhrchens in die Augenkammer 10—11 cbcm concentrirter Zinnoberaufschwemmung in die rechte V. jugularis, und nach 7 Stunden noch 14—15 cbcm in die linke V. jugularis injicirt. Am nächsten Tage fand sich schon reichliche Exsudation an den Enden des Röhrchens. Das Thier starb jetzt gleich nach einer dritten Zinnoberinjection. Die sofort vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab an einer grösseren Zahl von Präparaten, dass, besonders in dem aus der Umgebung des Röhrchens stammenden Eiter, ein Theil der Eiterkörper Zinnoberkörnchen enthielt.

Diese Beobachtung zeigt wenigstens, dass der Zinnoberversuch auch beim Säugethier gelingt, wenn er auch in dieser Form kein wesentliches Beweismittel für die Emigrationstheorie abgeben kann.

Dafür gelingt der Versuch um so besser beim Frosch; die Massenhaftigkeit des Zinnobergehalts der Eiterkörperchen in der Hornhaut, von denen der weitaus überwiegende Theil mit Zinnoberkörnchen versehen ist, und der

1) Weigert. Die Virchow'sche Entzündungstheorie und die Eiterungslehre. Fortschr. d. Med. 1889. N. 16.

2) F. Marchand. Unters. über die Einheilung von Fremdkörpern. Ziegler's Beitr. IV. S. 44 des Sep.-Abdr.

3) Cohnheim. Ueber Entzündung und Eiterung. Virch. Arch. XL. (1867.)

4) F. A. Hoffmann u. v. Recklinghausen. Ueber die Herkunft der Eiterkörperchen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1867. N. 31. F. A. Hoffmann. Ueber Eiterbildung in der Cornea. Virch. Arch. XLII. (1868.)

Umstand, dass an den Hornhautkörperchen keine Zeichen von Wucherung zu bemerken sind, berechtigen hier zur Annahme, dass sämmtliche Eiterkörperchen, auch die kleinere Zahl der nicht zinnoberhaltigen, durch Randeinwanderung in die Hornhaut gelangen. Ich habe diesen Versuch in der Weise ausgeführt, dass der Entzündungsreiz von innen her auf die Hornhaut einwirkte und jede mechanische Verletzung der betreffenden Stelle vermieden war, so dass keine Einwanderung vom Bindehautsack her, sondern nur vom Hornhautrande aus, stattfinden konnte.

Ich brachte einem Frosch mit einem sehr fein ausgezogenen Glasröhrchen durch eine im oberen Theil der Hornhaut angelegte kleine Stichwunde ein feinstes Hg-Tröpfchen in die vordere Augenkammer, das, seiner Schwere nach, sich in den untersten Theil derselben senkte, und injicirte gleich darauf eine grössere Menge Zinnoberaufschwemmung in den Rückenlymphsack (1886 Vers. 109). Das Röhrchen war mit dem Hg in früher angegebener Weise durch Erhitzen sterilisirt worden. Am folgenden Tag war die Umgebung des Hg-Tröpfchens leicht getrübt, am dritten Tag auch die davor befindliche Cornea, besonders am unteren Rande, was bis zum 5. Tag noch zunahm. An der Wunde war eine leichte Iriseinklemmung aufgetreten mit einer weit geringeren und auf die nächste Umgebung beschränkten Trübung der Hornhaut.

Die anatomische Untersuchung zeigte nun, dass, genau dem Rande des Hg-Tröpfchens entsprechend, eine ringförmige Trübung der Hornhaut von ca. 2 mm Durchmesser entstanden war, deren peripherer Rand mit dem Hornhautrande zusammenfiel. (Tafel VIII, Figur 56.) Der nahezu geschlossene Ring verschmälerte sich an der nach der Hornhautmitte gekehrten Seite und liess hier eine kleine Lücke. Er bestand aus einer dicht gedrängten Infiltration mit Eiterkörperchen, während die nächste Umgebung, besonders am Hornhautrande, nur eine spärlichere Einlagerung solcher Zellen darbot, und der eingeschlossene Theil fast völlig frei davon war. Die weitaus überwiegende Mehrzahl der Leukocyten enthält Zinnoberkörnchen; die Menge der zinnoberhaltigen Zellen ist so gross, dass der Ring schon für das blosse Auge auf dunklem Grunde eine ganz deutliche rothe Färbung zeigt. Am Rande der Infiltration, wo die Zellen weniger dicht gedrängt liegen, zeigt sich, dass keine freien Zinnoberkörnchen vorhanden sind, vielmehr aller Zinnober in Eiterzellen eingeschlossen ist; ebenso wenig finden sich freie Zinnoberkörnchen in der übrigen Hornhaut. Wohl aber enthält die letztere vereinzelte, grösstentheils mit Zinnoberkörnchen beladene Eiterzellen.

In einem zweiten Versuche (1886 Vers. 110) war, von nebensächlichen Abweichungen abgesehen, das Ergebniss dasselbe. Es stellte sich hier die vordere Augenkammer erst nach 2 Tagen her und es blieb am oberen Pupillenrand ein feines Hg-Tröpfchen haften, während ein grösserer Tropfen unten lag. Nach drei Tagen fand sich, dem peripheren Rande des unteren Hg-Tröpfchens entsprechend, ein sichelförmiger Trübungsstreif, der sich also noch weniger zum Ring ausgebildet hatte, und an der Stelle des minimalen Tröpfchens oben ein sehr kleines rundes Infiltrat; davon getrennt eine geringe Infiltration der Wundränder. Die so veränderten Stellen zeigen wieder zahlreiche zinnoberhaltige Eiterkörperchen. Die sternförmigen Hornhautkörperchen sind neben und zwischen den Eiterzellen gut zu erkennen, wo sie nicht von der dicht gedrängten Infiltration der letzteren verdeckt sind, und erscheinen ganz unverändert; nur entsprechend der Stelle, wo der grössere Hg-Tropfen gelegen hatte, zeigt sich nach Vergoldung, dass sie ihre Fortsätze mehr oder minder eingebüsst haben und auch weit schwächer

als normal gefärbt sind. Diese Veränderung, welche der nekrotisirenden Wirkung des Quecksilbers auf das Hornhautgewebe zuzuschreiben ist, erstreckt sich auch noch in das Bereich der sichelförmigen Infiltration hinein, während man an deren äusserem Rande zwischen den Eiterzellen allmälig wieder normale, sternförmige Hornhautkörper zum Vorschein kommen sieht.

Der Versuch setzt natürlich, um beweisend zu sein, voraus, dass der Zinnober nicht in Form von freien Körnchen in die Hornhaut eingeschwemmt und erst in dieser von Zellen aufgenommen wird. Obwohl sich diese Voraussetzung schon bei den bisher mitgetheilten Versuchen als völlig zutreffend erwies, habe ich doch noch durch eine besondere Versuchsreihe festgestellt, dass ein Import freier Zinnoberkörnchen in die Hornhaut unter den Bedingungen des Versuches nicht stattfindet.

Zunächst waren, wie schon bemerkt wurde, in dem nicht mit Eiterzellen infiltrirten Theile der Hornhaut nirgends freie Zinnoberkörnchen nachzuweisen, die man doch hätte erwarten müssen, wenn ein Hineinschwemmen derselben durch den Flüssigkeitsstrom stattfände; auch im Bereich des Infiltrationsringes wurden freie Zinnoberkörnchen vermisst, wenigstens soweit das Gewebe durchsichtig genug geblieben war, um eine sichere Beobachtung zu gestatten. Man hätte also schon zu der ganz willkürlichen Annahme seine Zuflucht nehmen müssen, dass alle in die Hornhaut eingeschwemmten Zinnoberkörnchen überall sofort von Wanderzellen aufgenommen und nach der Stelle des Reizes weggeführt würden, so dass in den übrigen Theilen der Hornhaut von freien Zinnoberkörnchen nirgends etwas zu finden wäre. Es liegt aber auf der Hand, dass dies für die grosse Menge der in dem Infiltrationsring zusammengedrängten Zinnoberzellen durchaus keine Rechenschaft giebt.

Um aber ganz sicher zu gehen, habe ich noch eine weitere Versuchsreihe in folgender Weise angestellt. Es wurde bei vier Fröschen je an einem Auge ein Quecksilbertröpfchen in die vordere Kammer gebracht, das andere zur Controle intact gelassen und reichlich Zinnober in den Rückenlymphsack injicirt. (1889 Vers. 21a bis d.) Nach Ablauf von einem, zwei, drei und fünf Tagen wurden die Augen untersucht. Das Ergebniss war, dass an keinem der unversehrten Augen in der Hornhaut auch nur eine Spur von Zinnoberkörnchen zu finden war, obwohl rothe Zinnoberstreifen bis in die Umgebung des Auges sich verbreitet hatten; ebenso wenig fand sich freier Zinnober in den Hornhäuten der operirten Augen; derselbe war, wie bei den früheren Versuchen, überall nur in Leukocyten eingeschlossen.

Die Erscheinungen stimmten bei diesen Versuchen völlig mit den früher beobachteten überein. Die rothe Farbe des Infiltrationsringes war am fünften Tage schon im Leben deutlich

zu erkennen. Als Beginn der Nekrose fand sich nach drei Tagen eine Lockerung des Epithels an dem von dem Infiltrationsring umschlossenen Hornhautbezirk, wobei die Zellen sich zum Theil schlecht färbten. Nach fünf Tagen war das Epithel an dieser Stelle im Begriff, sich abzustossen und die Hornhautkörper darunter zeigten eingezogene Ausläufer.

Die Untersuchung fand hauptsächlich an der frischen Hornhaut von der Fläche her statt, doch wurden die Hornhäute nachher auch nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit oder nach Vergoldung untersucht. Die erstere Methode schien mir aber vor der Anwendung von Schnitten und Lamellirungspräparaten den Vorzug zu verdienen, da bei letzteren leicht einzelne Zinnoberkörnchen aus den stark damit beladenen Zellen in die Umgebung verschoben werden können. Bei Untersuchung im auffallenden Licht liessen sich Zinnober- und schwarze Pigmentkörnchen an der Farbe leicht unterscheiden.

Ich lege auf diese Versuche auch deshalb besonderes Gewicht, weil die Ansammlung der Leukocyten in der Umgebung des Quecksilbertropfens in Ermangelung einer mechanischen Verletzung der Hornhaut gar nicht anders als durch ein Attractionsverhältniss zwischen Entzündungsreiz und Wanderzellen zu erklären ist.

Dass die Hornhaut bei diesen Vorgängen eine wesentlich passive Rolle spielt, wird endlich zur Evidenz erwiesen durch die von mir gemachte Beobachtung, dass dieselben Formen der eitrigen Infiltration, welche von der lebenden Hornhaut bekannt sind, nämlich die Infiltration einer direct verletzten Stelle von der äusseren Oberfläche aus und der Infiltrationsring durch Randeinwanderung, auch an einer todten Hornhaut im Inneren des lebenden Thierkörpers auftreten.

Senftleben[1]) hatte sich schon der Einführung einer todten Cornea in die Bauchhöhle des Kaninchens bedient, um den Nachweis zu liefern, dass gewisse, nach Carmininjection in die Hornhaut auftretende, farbstoffhaltige Zellen nicht aus Hornhautkörpern, sondern aus Wanderzellen hervorgehen.

Durch Anwendung derselben Methode, indem ich eine mit gekochter Faulflüssigkeit injicirte todte Hornhaut in die Bauchhöhle des Kaninchens brachte, ist es mir gelungen, die beiden oben erwähnten Formen der eitrigen Infiltration in ganz typischer Weise zu erzeugen. (Taf. VIII, Fig. 62—65.)

Die Aehnlichkeit der Befunde mit den am lebenden Thier beobachteten ist so auffallend, dass auch der letzte Zweifel an der Entstehung derselben durch Leukocyteneinwanderung schwinden muss. Wirkt ein Entzündungsreiz in der todten Hornhaut in gleicher Weise als Attractionscentrum für die Leukocyten wie in der lebenden, so können die Elemente des Hornhautgewebes an dem Vorgang nicht in activer Weise betheiligt sein.

---

1) Senftleben. Beiträge zur Lehre von der Entzündung und den dabei auftretenden corpusculären Elementen. Virch. Arch. LXXII. S. 576—577 (1878).

Versuche über die Form der eitrigen Infiltration einer mit Faulextractlösung injicirten todten Hornhaut nach Einführung in die Bauchhöhle.

Um jeden Gedanken an vitale Vorgänge von Seiten der Versuchshornhäute auszuschliessen, wurden vom Schlachthof bezogene Schweinsaugen benutzt, deren Hornhäute sammt einem schmalen Saum der Sclera abgeschnitten, mit frisch gekochter $^3/_4\%$ NaCl-Lösung tüchtig abgespült und dann in weiter, bedeckter Schale, die Wölbung nach oben, trocknen gelassen wurden. Die trockenen Hornhäute wurden hierauf in sterilisirte $^3/_4\%$ NaCl-Lösung gelegt, bis sie wieder geschmeidig geworden, aber noch durchsichtig geblieben waren, und ein Theil derselben entweder in der Mitte oder am Rande mit möglichst concentrirter, durch Kochen sterilisirter Lösung von Faulextract I (vergl. S. 114) injicirt, wodurch ein ca. 5 mm breiter, gelber Quellungshof entstand, der an beiden Oberflächen stark prominirte; ein anderer Theil der Hornhäute blieb ohne Injection und diente zum Vergleich.

Es ist klar, dass bei dem angegebenen Verfahren trotz grösster Sorgfalt nicht auf völlige Reinheit der Hornhäute von Fäulnisspilzen gerechnet werden konnte, während bei der Einführung in die Bauchhöhle die Erfordernisse strenger Antisepsis leicht zu erfüllen waren. Indessen war zum Gelingen des Versuchs völlige Reinheit der Hornhäute von Mikroorganismen a priori nicht unbedingt erforderlich, und der Erfolg bewies, dass die Methode dazu vollständig ausreichend war.

Die Hornhäute wurden unter antiseptischen Cautelen in die Bauchhöhle des Kaninchens eingeführt und zwar in der Regel zu 2 oder 3 bei einem Thier, um möglichst gleiche Bedingungen für die injicirten und nicht injicirten Hornhäute zu haben; zum Vergleich wurde aber auch bei einem Thier nur eine injicirte, bei einem anderen zwei nicht injicirte Hornhäute eingebracht. Die Thiere, welche sich alle ganz wohl befanden, wurden nach 2—4 Tagen getödtet und die Bauchhöhle untersucht. Bei allen 5 Thieren war der Sectionsbefund derselbe. Die Hornhäute lagen, bald glatt, bald zusammengefaltet, von einer zellenarmen Fibrinschicht, wie von einer Kapsel rings umhüllt, in der Nähe der Wunde oder auf einer Darmschlinge angeklebt; nach Ablösung der Fibrinhülle erschien die betreffende Stelle des Darmes geröthet und leicht infiltrirt. Der übrige Theil der Bauchhöhle war völlig normal. Dies Verhalten war auch bei demjenigen Thier, welchem nur zwei nicht injicirte Hornhäute eingeführt worden waren, dasselbe. Es war also zu einer rein localen fibrinösen Peritonitis gekommen, und zwar nur durch die Wirkung der cadaverösen Hornhaut, während die Einführung selbst aseptisch gelungen war.

Die von ihrer Fibrinhülle leicht zu befreienden Hornhäute boten nun folgendes Verhalten. Es fand sich bei allen eine vom Rande nach der Mitte hin an Intensität abnehmende, durch Infiltration mit Eiterkörperchen bedingte Trübung, die bei den nicht injicirten Hornhäuten erheblich geringer war, als bei den injicirten. Bei den ersteren war diese Trübung ziemlich gleichmässig im Umfang verbreitet und liess die Mitte in mehr oder minder grosser Ausdehnung frei (Taf. VIII, Fig. 62 b); bei den letzteren dagegen war ausnahmslos der Stichcanal als Anziehungspunkt und Centrum der Infiltration zu erkennen. Einmal war er selbst, er mochte central oder peripherisch gelegen sein, dicht mit Eiterkörperchen infiltrirt, und dann gruppirte sich in seiner Umgebung die eitrige Infiltration zu dem wohlbekannten Bilde des Einwanderungsringes, welcher ihn bald als ringsum geschlossener (Taf. VIII, Fig. 63, 64), bald als nach dem Hornhautcentrum offener Bogen umgab (Fig. 65). Dieses Verhalten wurde in der Hälfte aller Fälle constatirt. Bei den übrigen Hornhäuten fand sich gleichfalls die Infiltration des Stichcanals, die Randeinwanderung hatte aber noch nicht zur Bildung eines Ringes geführt,

sondern nahm einen breiten Saum am Rande der Hornhaut ein (Fig. 62a), der, wie ich auch sonst im Beginn der Ringbildung öfter beobachtet habe, nach innen ziemlich scharf abgesetzt und weit intensiver getrübt war, als bei der gleichzeitig eingeführten, nicht injicirten Hornhaut.

Es war also auch hier, wie bei der Entzündung am lebenden Auge, in einem bestimmten Stadium des Processes eine eitrige Infiltration der Wunde und eine dieselbe in einem gewissen Abstand umgebende ringförmige Infiltrationszone zu unterscheiden. Dass erstere auch hier durch Eindringen der Eiterkörperchen von der freien Fläche aus, letztere vom Rande her entstand, dafür ergab sich noch ein besonderer Beweis bei der genauen mikroskopischen Untersuchung der Hornhäute, welche theils frisch, theils nach Behandlung mit Alkohol an Flächenschnitten vorgenommen wurde.

Die Eiterkörperchen der Randzone und des Infiltrationsringes enthielten nämlich grösstentheils schwarze Pigmentkörnchen, wodurch die infiltrirten Stellen schon für das blosse Auge eine bräunliche Färbung erhielten. Die Quelle dieses Pigmentes fand sich in der Pigmentirung der Sclerocornealgrenze; die einwandernden Eiterkörperchen hatten sich während ihres Durchtretens durch dieses Gewebe offenbar mit Pigmentkörnchen aus den zerfallenen Zellen dieser Gegend beladen und dieselben in die Hornhaut eingeschleppt. Dass diese Vermuthung richtig war, wurde noch dadurch bewiesen, dass in einer Hornhaut, wo der pigmentirte Randtheil zufällig stellenweise weggeschnitten war, die Eiterkörperchen an der entsprechenden Stelle kein Pigment führten.

Es wird daher der Schluss gestattet sein, dass die Eiterkörperchen im Stichcanal und dessen nächster Umgebung, welche sämmtlich pigmentfrei waren, nicht vom Hornhautrande aus kamen, sondern direct von der Oberfläche her in den Stichcanal einwanderten. Dies ergiebt sich auch aus folgendem Falle, in welchem die eitrige Infiltration noch auf die beiden Enden des Stichcanals beschränkt war. An der Einstichsstelle fand sich ein kleiner Fleck dicht gedrängter Leukocyteninfiltration, aber keine Leukocyten an der Oberfläche der Membran; der Stichcanal zeigte mit brauner Masse erfüllte spiess- und spindelförmige Figuren, aber weder Eiterkörperchen, noch Mikroorganismen (die auch in allen anderen Fällen vermisst wurden). Gegenüber dem nahe der anderen Fläche gelegenen blinden Ende des Stichcanals war gleichfalls eine oberflächliche Infiltration mit Eiterkörperchen vorhanden, von grösserer Ausdehnung als die am offenen Ende; hier waren auch Eiterkörperchen der freien Fläche aufgelagert. Der Befund ist ganz so, wie er nach der Voraussetzung zu erwarten ist. Am blinden Ende des Stichcanals, nach welchem die Injection hin gerichtet war, musste mehr von der wirksamen Substanz zurückgeblieben und darum die Einwanderung hier stärker sein; der Mangel einer Eingangsstelle bot aber ein Hinderniss, weshalb ein Theil der Eiterkörper an der freien Fläche liegen blieb, während sie von der Einstichsstelle aus ungehindert nach dem Orte der stärksten Concentration, in den Stichcanal hineingelangen konnten, weshalb hier die Anlagerung an der freien Fläche ausblieb.

Ein gleiches Resultat erhielt ich bei einer Kaninchenhornhaut, in deren Mitte ich eine durch Kochen sterilisirte Suspension von Staphylococcus aureus injicirt hatte, nach Einführung in die Bauchhöhle des Kaninchens (1886 Vers. 64). Bei der 11 Tage später vorgenommenen Section fand sich die Cornea nur mässig getrübt und die Injectionstelle selbst nicht eitrig infiltrirt. Flächenschnitte zeigten nun im ganzen Umfang der Injectionsstelle einen geschlossenen Ring von eitriger Infiltration, von dem Injectionsheerd durch einen schmalen, vom Rande durch einen breiteren Zwischenraum getrennt; die Eiterzellen waren also noch nicht bis in den Injectionsheerd vorgedrungen und hatten in dessen Nähe Halt gemacht. Neben der Hornhaut lag auf der betreffenden Darmschlinge eine derbe Fibrinhaut mit sehr spärlichen

Kernen, die auf einer Seite von einer mehr oder minder continuirlichen Lage endothelähnlicher Zellen bedeckt war.

Ich muss hier noch eine Beobachtung von F. A. Hoffmann und v. Recklinghausen erwähnen, bei welcher das Auftreten von Eiterkörperchen unter Verhältnissen stattfand, wo eine Einwanderung ausgeschlossen scheint und welche deshalb auch v. Recklinghausen als Beweis für die Betheiligung der local präformirten Gewebselemente bei der entzündlichen Zellenbildung anführt[1]). „Wird die Hornhaut (eines Frosches) gereizt, dann das Auge oder der Kopf abgeschnitten und in einem feuchten Raum aufbewahrt, so bilden sich in 2—3 Tagen an der Reizungsstelle noch Haufen von Wanderzellen (Eiterkörperchen), ganz wie bei der am lebenden Thier erzeugten Keratitis, somit aus den Elementen, welche bereits zur Zeit der Reizung in der Hornhaut vorhanden waren, da ja die Zufuhr von Elementen des Blutes gänzlich abgeschnitten war; die geschaffenen Epitheldefecte füllen sich oft mit mehreren Dutzenden von Wanderzellen, welche hart am Epithelsaume in dichten Zeilen aufmarschiren." Da indessen in dem ausgeschnittenen Auge und besonders dem ganzen Kopf immer noch zahlreiche Wanderzellen enthalten sind, so ist nicht einzusehen, warum diese nicht auch nach aufgehobener Circulation ebenso gut an den Ort des Reizes hingelangen sollten, wie sie während des Lebens in der gefässlosen Hornhaut den Weg vom Rande bis zur Mitte derselben finden. Nun hat allerdings F. A. Hoffmann[2]) ähnliche Beobachtungen auch von der ausgeschnittenen Hornhaut angeführt; mir hat deren Mittheilung jedoch Zweifel gelassen, ob es sich nicht bloss um das damals noch nicht bekannte Kugeligwerden der Hornhautkörper handelte, welches als Zeichen des Absterbens zu betrachten ist, zumal v. Recklinghausen am oben citirten Orte diese Beobachtung unerwähnt lässt.

Wenn ich mit Cohnheim die Eiterkörperchen ausschliesslich von einer Auswanderung der Leukocyten und nicht von Proliferation der Gewebszellen herleite, so bin ich doch keineswegs der Meinung, dass eine Proliferation der Gewebszellen bei der Entzündung auszuschliessen sei. Ich habe mich im Gegentheil von deren Vorkommen vielfach überzeugt und werde darauf im XXXVII. Abschnitt noch näher eingehen. Auch Cohnheim hat nicht, wie Grawitz behauptet, jede Proliferation der Bindegewebszellen bei der Entzündung in Abrede gestellt, sondern hat „das Ergebniss seiner Erörterungen dahin zusammengefasst, dass progressive Veränderungen eines entzündeten Körpertheils zwar möglich, aber bislang nicht über jeden Zweifel festgestellt seien"[3]), und hat diesem Ausspruch sehr bald auf Grund seiner Untersuchungen den einschränkenden Zusatz „von den regenerativen Vorgängen abgesehen", hinzugefügt.[4]) Was Cohnheim bestritten und bis heute auch Niemand bewiesen hat, ist, dass aus der Proliferation der Gewebszellen wirkliche Eiterkörperchen hervorgehen.

Man hat beobachtet, dass bei der Entzündung Karyokinese und Theilung von Bindegewebszellen und Epithelzellen, selbst von Flimmerepithelien stattfindet, dass diese Zellen dabei kugelig werden, Contractilität erlangen und lang-

1) v. Recklinghausen. Handb. d. allg. Pathol. d. Kreislaufs u. der Ernährung. 1883. S. 229.
2) Virch. Arch. XLII. (1868.)
3) Vorlesungen über allg. Path. Erste Aufl. I. S. 236. (1877.)
4) Ebendas. 2. Aufl. I. S. 278 (1882).

same Form- und Ortsveränderungen ausführen. Es handelt sich dabei aber um einen von der Eiterbildung völlig verschiedenen Vorgang, nämlich um die entzündliche Gewebsneubildung. Die Producte dieser Proliferation sind nicht Eiter, sondern Epithel und Granulationsgewebe, an dessen Aufbau auch neugebildete Gefässe einen mehr oder minder reichlichen Antheil haben. Die neugebildeten Bindegewebs- oder sog. Granulationszellen sind im Allgemeinen von den Eiterzellen durch Grösse, Form und Verhalten der Kerne verschieden, und wenn sie auch mitunter bei mikroskopischer Untersuchung von einkernigen Leukocyten theilweise schwer oder gar nicht zu unterscheiden sind, so fehlt doch, wie F. Marchand mit Recht hervorhebt, der Beweis, dass sie den Eiterzellen nicht nur äusserlich ähnlich, sondern auch functionell gleichwerthig sind. Unterscheiden sich doch beide wesentlich nicht nur durch ihre Herkunft, sondern auch durch ihre Bestimmung und späteren Schicksale. Während die Eiterzellen wieder in die Gefässe zurückwandern oder die Vereiterung der Gewebe bewirken und zerfallen, erzeugen die Granulationszellen junges Bindegewebe, dem theils die Regeneration von Substanzverlusten, theils die Abkapselung oder Ausstossung reizender Substanzen als Aufgabe zufällt. Es ändert daran Nichts, wenn sich herausstellen sollte, dass die Leukocyten mitunter auch, z. B. nach Aufnahme fremden Materials, als fixe Zellen im Gewebe persistiren.

Auch Grawitz stützt sich bei seinem oben citirten Ausspruch nur auf die Uebereinstimmung des mikroskopischen Aussehens gewisser Granulationszellen mit den Leukocyten bei der durch Terpentinöl im subcutanen Gewebe erregten Entzündung, einer Form derselben, bei welcher sich neben der Eiterung frühzeitig entzündliche Bindegewebsneubildung einstellt. Es liegt aber auf der Hand, dass zur Untersuchung der Herkunft der Eiterzellen man sich an möglichst reine eitrige Entzündungen halten muss, und nicht an solche complicirtere Vorgänge, bei denen schwer aus einander zu halten ist, was von den Veränderungen der eitrigen Entzündung und was der entzündlichen Bindegewebsneubildung zuzuschreiben ist.

Dass unter gewissen Umständen im ersten Stadium der eitrigen Entzündung neben Leukocytenauswanderung die Wucherung der Gewebszellen völlig fehlt, ist durch Cohnheim zweifellos sicher gestellt. Die Bedingungen, unter welchen die letztere frühzeitig zur ersteren hinzutritt, bedürfen noch genauerer Erforschung; die Natur der entzündungerregenden Ursache scheint dabei von der grössten Bedeutung zu sein.

Nur in dem Punkt muss ich Grawitz Recht geben, dass die Proliferation der Gewebszellen nicht ausschliesslich als Regenerationsvorgang betrachtet werden kann, vielmehr, was Cohnheim in Abrede stellte, auch als Folge der Reizwirkung der entzündungerregenden Schädlichkeit. Es kommt hier weniger darauf an, dass die Wucherung der Gewebszellen, wie Grawitz betont, zu-

weilen schon in einem sehr frühen Stadium der Entzündung sich einstellt, als darauf, dass ein vorhergehender Substanzverlust oder auch nur eine Nekrose von Gewebszellen durchaus nicht immer nachweisbar ist, worauf ich in einem späteren Abschnitt (XXXVII) zurückkommen werde.

Indem ich nun zur Betrachtung der Vorgänge bei der eitrigen Entzündung übergehe, so muss ich nochmals darauf zurückkommen, dass die eitrige Infiltration der Cornea in zwei verschiedenen Formen auftritt. Bei der ersten Form nimmt dieselbe die Stelle ein, an welche die entzündungerregende Substanz eingeführt ist oder wo sich diese entwickelt hat; da in der Regel eine Verletzung stattgefunden hat, stellt sie gewöhnlich einen rundlich begrenzten oder der Gestalt der Wunde entsprechenden Heerd dar. Bei der zweiten Form hat sie die Gestalt einer Zone, welche das Concentrationsmaximum der schädlichen Substanz in einem gewissen Abstand umgiebt. Der von dieser Zone eingeschlossene Bezirk ist von Eiterkörperchen frei, und die ihm angehörigen Zellen sind nekrotisch. Die oben als dritte Form unterschiedene Art der Eiterinfiltration, bei welcher die Leukocyten die in der Hornhaut entwickelten Mycelfäden allseitig umhüllen und einen sogenannten Leukocytenmantel um sie bilden, ist eigentlich nur eine Unterart der ersten Form, welche durch die Grösse und Verbreitungsart der Pilze bedingt ist. Bei Spaltpilzen entspricht ihr das Verhalten, dass die Spaltpilzcolonien dicht von Leukocyten durchsetzt werden (Tafel V, Fig. 35). Dieselben Formen der eitrigen Infiltration finden sich, wie aus den oben mitgetheilten Untersuchungen hervorgeht, nicht nur bei der Hornhautentzündung mykotischen Ursprungs, sondern auch bei der durch chemische Entzündungsreize bedingten, immer wieder, wobei im Allgemeinen die erste Form bei geringerer Intensität der entzündungerregenden Schädlichkeit, bei langsamerer und zögernder Entwickelung der Pilze, die zweite bei intensiverer Wirkung angetroffen wird.

Die beiden Formen sind nicht principiell verschieden, sondern gehen durch Zwischenstufen in einander über, indem bei immer schwächerer Wirkung der Schädlichkeit die Infiltrationszone sich dem Orte der letzteren mehr und mehr nähert und bei einem gewissen Grade damit zusammenfällt. Uebrigens treten bekanntlich beide Formen an der Hornhaut auch combinirt auf, indem ausser einem die Reizstelle in gewissem Abstand umgebenden Infiltrationsring, welcher durch Randeinwanderung entsteht, an der verletzten Stelle selbst eine meist oberflächliche Eiterinfiltration auftritt, deren Herkunft auf das Conjunctivalsecret zurückzuführen ist. Dieselbe bleibt daher, wie Cohnheim und Senftleben gezeigt haben, aus, wenn die Hornhaut keine Verletzung oder keinen Substanzverlust erfahren hat, welche die Einwanderung von Leukocyten ermöglichen. Bekanntlich haben die genannten Forscher durch den Nachweis des conjunctivalen Ursprungs der centralen Eiterinfiltration die Böttcher'sche Annahme,

dass diese durch Proliferation der Gewebszellen der Hornhaut entstehen müsse, als unhaltbar erwiesen.

Die zweite Form der eitrigen Infiltration tritt bei der Hornhaut wegen ihrer vorwiegend flächenhaften Ausdehnung von vorn gesehen in der Form eines Infiltrationsringes auf, der oft die ganze Dicke der Membran durchsetzt. Auf dem Dickendurchschnitte erscheint sie aber auch nicht selten als bogiger Streifen, welcher die Reizstelle nicht nur seitlich, sondern auch von hinten her umgiebt. Dies zeigt, dass bei gleichmässiger Ausdehnung des Organes die Infiltrationszone sich einer Kugelschale nähern würde.

Die zonenförmige Anordnung der Eiterzellen ist durchaus nicht an den anatomischen Bau der betroffenen Theile gebunden, sondern hält sich einfach an die Umgebung des Concentrationsmaximums der schädlichen Substanz. Sie ist daher auch nicht auf die Hornhaut beschränkt; geht der Infiltrationsring durch deren ganze Dicke hindurch, so ergänzt sich die Zone nach hinten durch Infiltration von Eiterzellen in das die hintere Hornhautwand deckende Fibringerinnsel. Dieses Verhalten würde oft noch mehr hervortreten, wenn nicht die der hinteren Hornhautwand sich anlegenden eitrigen Exsudate sich durch ihre grössere Schwere im Kammerwasser senkten und ein die tiefste Stelle der vorderen Augenkammer einnehmendes Hypopyon bildeten. In gleicher Weise bewirken in die vordere Augenkammer eingeführte entzündungerregende Substanzen ebensowohl eitrige Exsudation in ihrer Umgebung, als eitrige Infiltration der von ihnen berührten Stelle der hinteren Hornhautwand. Ich erinnere hier an die Beobachtungen nach Einführung von Röhrchen mit sterilisirten Kokkenextracten, mit den knopfförmigen Ansammlungen von eitrigem Exsudat an der Mündung und den angrenzenden Flecken eitriger Hornhautinfiltration, an die Versuche mit Fremdkörpern aus Kupfer und Quecksilber, die Einführung von Röhrchen mit Crotonöl und andere desgleichen. Ein merkwürdiges Beispiel dafür sind auch die scharf umschriebenen kleinen Eiterknötchen in den tiefsten Hornhautschichten, welche nach Injection von Aspergillussporen in die vordere Augenkammer genau an den Stellen auftraten, wo kleine Mycelien in der Substanz der Descemet'schen Membran zur Entwickelung gekommen waren.

Hiermit steht ganz im Einklang, dass bei sehr intensiv entzündungerregenden Schädlichkeiten die Wirkung auch seitlich über die Grenzen der Hornhaut hinausgehen kann, wobei der nekrotische Bezirk sich oft bis zum Hornhautrande erstreckt und die eitrige Infiltration erst in der angrenzenden Conjunctiva und Sclera auftritt. Hierfür geben die Versuche mit verschiedenen Acria, sowie die Einführung mit Phlogosin gefüllter Röhrchen in die vordere Kammer Beispiele. Auch da ist wieder zu bemerken, dass die Wirkung nicht der Continuität der Gewebe zu folgen braucht. So wird die über den Hornhautrand sich hinüberlegende geschwollene Bindehaut nicht an ihrer Ansatzstelle, sondern da, wo sie

durch die Hornhaut hindurch dem Phlogosin am nächsten liegt, vorzugsweise von eitriger Infiltration ergriffen. Bei Einführung von Crotonöl in die vordere Augenkammer bewirkt dasselbe durch die Hornhaut hindurch Nekrose an der die letztere deckenden Innenfläche des oberen Lides. Ein Arsenikstückchen auf der Iris erzeugt auf der gegenüberliegenden Hornhaut einen Infiltrationsring, an der Iris selbst aber zunächst keine Exsudation an der vorderen Fläche, sondern an der der nekrotisirenden Wirkung nicht direct ausgesetzten hinteren Fläche derselben.

Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, dass die besprochenen Formen der eitrigen Infiltration nicht der Hornhaut und auch nicht dem Auge eigenthümlich sind, sondern dass sie überall im Körper auftreten werden, wo eitrige Entzündung entsteht, aber natürlich in einer von den jedesmaligen anatomischen Verhältnissen des betroffenen Theiles bedingten Erscheinungsweise. In gefässhaltigen Geweben steigert sich die eitrige Infiltration bei einer gewissen Höhe des Processes sehr oft zur Abscessbildung, indem es neben massenhafter Leukocytenemigration zu reichlicher Exsudation von Flüssigkeit aus den Gefässen kommt und indem das infiltrirte Gewebe durch Erweichung und Schmelzung zu Grunde geht. Kommt es zur Nekrose eines gefässhaltigen Gewebes oder Organtheiles, so tritt, ganz wie in der Hornhaut, die zonenförmige Eiterinfiltration an der Grenze dieses Bezirkes auf, welche, hier wie dort, die Bedeutung einer demarkirenden Eiterung hat.

In der gefässlosen Hornhaut fehlt es zwar auch nicht ganz an von den umgebenden Gefässen geliefertem, flüssigem Exsudate, dasselbe tritt aber doch in so geringer Menge auf, dass es, wie zuerst Horner hervorgehoben hat, niemals zur Bildung eines wahren Hornhautabscesses kommt. Doch kann die Durchtränkung der Hornhaut mit sero-fibrinöser Flüssigkeit zu beträchtlicher Dickenzunahme derselben führen, wobei interstitielle Ausscheidungen fädigen Fibrins entstehen, deren zum Theil eigenthümliche Formen ich bei der Aspergillus-Keratitis und bei den Versuchen mit Einführung von Acria in die vordere Kammer beschrieben habe.

Kommt es zur eitrigen Erweichung des Hornhautgewebes, so führt dieselbe bei der geringen Dicke der Membran stets zur Geschwürsbildung und zwar in der Regel, der von aussen kommenden Einwirkung der Schädlichkeit entsprechend, an der äusseren Fläche; wird, wie bei gewissen Versuchen, im Gegentheil die Innenfläche der directen Wirkung der Schädlichkeit ausgesetzt, so kann, wie ich mehrfach gesehen habe, auch Geschwürsbildung an der inneren Hornhautfläche auftreten.

Das Besondere, was die Versuche an der Hornhaut erkennen lassen, ist, wie sich die Vorgänge der Entzündung an einer grossen gefässlosen Insel abspielen. Die Grösse derselben, die Durchsichtigkeit des Gewebes und die leichte Zugänglichkeit des Organs erleichtern die Beobachtung und gestatten einen

tieferen Einblick in das Wesen der Vorgänge, indem es uns gelingt, die verschiedenen dabei einwirkenden Factoren auseinander zu halten. Dies giebt uns das Recht, die wesentlich an der Hornhaut angestellten Beobachtungen mit der nöthigen Vorsicht zu verallgemeinern und den daraus gezogenen Schlüssen eine weiter tragende Bedeutung zuzuschreiben.

Wenden wir uns nun zur Erklärung der eigenthümlichen Gruppirungsverhältnisse, welche die Eiterkörperchen am Orte des Entzündungsreizes und in dessen Umgebung darbieten, so ist leicht zu zeigen, dass die Annahme einer regellosen Wanderung der Leukocyten dafür keine Rechenschaft giebt, sondern dass dabei ganz bestimmte Einwirkungen der entzündungerregenden Substanzen auf die Eiterkörperchen vorausgesetzt werden müssen. Ich habe darauf schon bei der Besprechung der Aspergillus-Keratitis hingewiesen und dabei auch die beiden Hypothesen erwähnt, zwischen denen hier zu entscheiden ist, nämlich die Lähmungs- und die Attractions-Hypothese. Hier ist nun der Ort, die in Rede stehenden Einflüsse bestimmter zu begründen und die Beweise anzuführen, welche mich zur Annahme der Attractionshypothese veranlassen.

Nehmen wir einen in der Hornhautmitte gelegenen Pilzheerd an und betrachten die Gruppirung der vom Rande her in die Hornhaut einwandernden Eiterkörperchen zunächst unter der Annahme, dass dieselben, nachdem sie die Gefässe verlassen, regellos nach allen Richtungen hin wandern, so ergiebt sich, dass die Hornhaut in vom Rande nach der Mitte hin stetig abnehmender Menge davon durchsetzt sein wird. Handelt es sich um ein gefässhaltiges Gewebe, in welchem in gewisser Ausdehnung eine überall gleich starke Auswanderung von Leukocyten stattfindet, so wird, wenn ein Beharrungszustand eingetreten ist, die Vertheilung der Wanderzellen im Gewebe überall eine gleiche sein, weil an jeder Stelle in der Zeiteinheit gleichviel Zellen ankommen und weiter gehen. Ist aber in das Gebiet eine grössere gefässlose Insel, wie die Hornhaut, eingeschaltet, so wird deren Bereich, weil es keine Zellen liefert, weniger davon bevölkert werden, und die Menge der Zellen wird mit dem Abstand von der Zellen liefernden Umgebung abnehmen, also in der Mitte am geringsten sein. Das ist auch in der That die Vertheilung, welche beobachtet wird, wenn die die Auswanderung erregende Ursache ausserhalb der Hornhaut sitzt, wie z. B. bei den bekannten Versuchen Cohnheim's beim Frosch, wo mittelst eines durch den Bulbus gezogenen Fadens eine eitrige Panophthalmitis erzeugt wird, oder bei todten Hornhäuten, die (ohne Injection einer entzündungerregenden Substanz) in die Bauchhöhle eines lebenden Thieres eingeführt worden sind.

Das Problem, wie sich die Vertheilung der vom Rande aus in die Hornhaut einwandernden Leukocyten unter der hier gemachten Voraussetzung gestalten muss, dass sich

dieselben nach allen Richtungen hin gleichmässig verbreiten und kein anderes Hinderniss finden, als den überall als gleich anzunehmenden Widerstand des Gewebes, wobei also angenommen wird, dass sie nach zurückgelegter Wanderung die Hornhaut wieder verlassen, um durch nachrückende Zellen ersetzt zu werden, schien mir eine mathematische Behandlung zuzulassen, wenn man die Bewegung der Wanderzellen durch eine Strömung von Materie wiedergiebt.

Obwohl die Bahnen der Wanderzellen im Allgemeinen nicht geradlinig sind, so darf doch angenommen werden, dass der Erfolg für die Vertheilung ungefähr derselbe sein wird, wie wenn die Körperchen von jedem Punkte des Randes aus in gleicher Menge nach allen möglichen Richtungen hin in geradlinigen Bahnen sich fortbewegten, weil die überall vorkommenden Abweichungen hiervon sich gegenseitig compensiren müssen. Es würde daher folgende Aufgabe zu lösen sein:

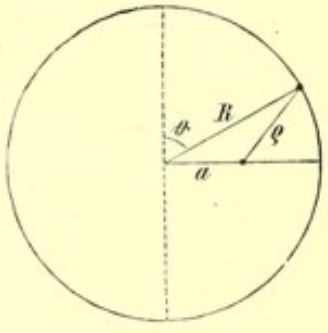
Von der Peripherie eines Kreises werde continuirlich Materie nach allen Seiten hin und zwar von jedem Punkte in gleicher Menge ausgesendet, welche in geraden Bahnen sich fortbewegt. Es soll ermittelt werden, in welcher Weise die Materie im Inneren des Kreises vertheilt ist, nachdem ein Beharrungszustand eingetreten ist, bei welchem in derselben Zeit ebensoviel Materie den Kreis wieder verlässt, als in ihn einströmt. Die Lösung dieser Aufgabe, die ich hier nur in aller Kürze angeben will, verdanke ich meinem früheren Collegen, Herrn Prof. F. Klein in Göttingen.

Es ergab sich zunächst, dass die Rechnung wesentlich einfacher ausfällt, wenn statt des Kreises eine Kugel genommen wird, was für die Aufgabe in ihrer allgemeinsten Form keinen wesentlichen Unterschied macht.

Nach der Voraussetzung ist die Menge der Materie, welche jeder Punkt der Kugelfläche aussendet, constant; jeder Punkt innerhalb der Kugelfläche in der Entfernung ϱ von der letzteren erhält daher von jedem Oberflächenelement $d\sigma$ ein Quantum, das einer Constanten C und $d\sigma$ direct und dem Quadrat der Entfernung umgekehrt proportional ist, also

$$\frac{C\, d\, \sigma}{\varrho^2}.$$

Nun ist die Gesammtmenge der Materie, welche in jedem Zeitmoment an diesen Punkt gelangt, gleich der Summe derjenigen Mengen, welche von jedem Oberflächenelement nach demselben abgegeben werden.



Diese Summe kann nur von der Entfernung des Punktes vom Kugelmittelpunkte a abhängen, muss also $= f(a)$ sein.

Um $f(a)$ zu bestimmen, legt man durch den Punkt die Axe eines gewöhnlichen Polarcoordinatensystems φ, ϑ; dann ist

$$d\,\sigma = R^2 \cos\vartheta \,.\, d\,\vartheta \,.\, d\varphi,$$

worin R der Kugelradius.

Für ϱ ergiebt sich aus der Figur

$$\varrho^2 = R^2 + a^2 - 2\,a\,R \sin\vartheta.$$

Nun wird

$$f(a) = CR^2 \int_{-\frac{\pi}{2}}^{+\frac{\pi}{2}} d\,\vartheta \int_0^{2\pi} d\,\varphi \, \frac{\cos\vartheta}{R^2 + a^2 - 2\,a\,R \sin\vartheta}.$$

Hieraus erhält man

$$f(a) = \frac{2\,\pi\,CR}{a} \text{ log. nat. } \frac{R + a}{R - a}.$$

Aus dieser Formel ergiebt sich, dass f(a) d. h. die Menge der an einem Punkte vorhandenen Materie keine Constante ist, sondern mit der Entfernung vom Mittelpunkte a zuerst langsam, dann sehr rasch zunimmt.

Für $a = o$ wird, wie sich aus der Auswerthung des für $a = o$ geltenden Integrals ergiebt, $f(a) = 4\,\pi\,C$; für $a = \frac{R}{2}$ ist $f(a) = 4\,\pi\,C$ log. nat. 3; für $a = R$ wird $f(a) = \infty$. Berechnet man f(a) für eine Anzahl verschiedener Werthe von a und construirt daraus eine Curve, so ergiebt sich, dass dieselbe von der Mitte an nur sehr wenig und allmälig ansteigt und sich erst ganz in der Nähe der Peripherie steil erhebt. Die Materie wird also in ihrer Hauptmenge auf einen schmalen Bezirk an der Peripherie zusammengedrängt sein, während nach der Mitte hin ihre Dichtigkeit sehr rasch abnimmt, so dass sie den übrigen Theil des Kugelinhaltes in sehr beträchtlicher, aber wenig mehr zunehmender Verdünnung erfüllt.

Auch für eine Kreisfläche, welche den Verhältnissen der Hornhaut directer entspricht, ergab sich dasselbe Resultat aus der Rechnung, welche Herr Cand. math. Meldau für mich auszuführen die Güte gehabt hat. Die ziemlich complicirte Rechnung führt auf ein elliptisches Integral, dessen Werth sich nicht allgemein bestimmen lässt. Man erhält aber mit Benutzung der Tabelle von Legendre für bestimmte Werthe von a die zugehörigen Werthe des Integrals und kann daraus die Function graphisch darstellen; der Character der Curve stimmt durchaus mit dem für die Kugel gefundenen überein.

Diese mathematische Betrachtung ist natürlich nur soweit gültig, als ihre Voraussetzungen zutreffen. Da die letzteren aber nur annähernd erfüllt sind, so kann auch zwischen dem Ergebniss der Rechnung und dem Verhalten der Hornhaut nur Aehnlichkeit, aber keine Gleichheit erwartet werden. Die Aehnlichkeit mit dem Verhalten bei den oben angeführten Versuchen, wo kein Entzündungsreiz in der Hornhaut die Richtung der Auswanderung und die Vertheilung der Eiterkörperchen beeinflusst, tritt aber ganz unverkennbar hervor.

Die hiervon völlig abweichenden Gruppirungsverhältnisse der Leukocyten, welche bei Anwesenheit eines Entzündungsreizes in der Hornhaut beobachtet werden, drängen dagegen, wie mehrfach hervorgehoben wurde, zur Annahme, dass die entzündungerregenden Substanzen die Verbreitung dieser Zellen beherrschen, und nachdem sie auf dem Wege der Diffusion zu den Gefässen gelangt sind, nicht nur durch Einwirkung auf die letzteren die Auswanderung der Leukocyten veranlassen, sondern auch deren Form- und Ortsveränderungen beeinflussen.

Als scheinbar einfachste Erklärung dieser Einwirkung bietet sich zunächst die Lähmungshypothese dar. Nach derselben würden die aus den Gefässen ausgetretenen Leukocyten regellos nach allen Seiten hin wandern, diejenigen von ihnen aber, welche in die Nähe der entzündungerregenden Schädlichkeit kämen, würden durch die letztere eine lähmende und in stärkerem Grade nekrotisirende Wirkung erfahren und dadurch an der Weiterbewegung gehindert, an Ort und Stelle liegen bleiben. Ist die Wirkung der toxischen Substanz gering, so können die Leukocyten bis an den Ort des Reizes selbst gelangen, ehe sie die Hemmung erfahren; bei grösserer Intensität der Noxe wird die in die Umgebung diffundirende Lösung schon in einem gewissen Abstand con-

centrirt genug sein, um die Bewegung der Leukocyten zu hemmen. Im ersteren Falle würde die centrale, im zweiten die zonenförmige Eiterinfiltration auftreten.

Die andere Vorstellung, welche sich bei der Beobachtung der Vorgänge aufdrängt, ist die, dass die Leukocyten einem Zug nach dem Orte der entzündungerregenden Substanz gehorchen und schon auf weiten Abstand davon nach demselben hingeleitet werden. Nach dieser Vorstellung müssten aber die Eiterkörper stets am Orte der stärksten Concentration des Entzündungsreizes angehäuft sein; sie würde für sich allein wohl die centrale, aber nicht die zonenförmige Eiterinfiltration erklären.

Es muss also jedenfalls, auch wenn man dieser Vorstellung huldigt, daneben noch eine Lähmungswirkung angenommen werden. Die zweite Hypothese, welche ich kurz Attractionshypothese nennen will, muss also so gefasst werden, dass die Leukocyten durch eine geringere Concentration der entzündungerregenden Substanzen angezogen und zur Fortbewegung in der Richtung der Zunahme der Concentration angeregt, durch eine stärkere Concentration der Lösung aber in ihren Bewegungen gehemmt, zur Ruhe und zum Absterben gebracht werden.

Obwohl die Lähmungshypothese auf den ersten Blick sich durch ihre grössere Einfachheit empfiehlt, so ergiebt doch schon die genauere Erwägung der bisher mitgetheilten Thatsachen, dass sie zur Erklärung nicht ausreicht und dass der Attractionshypothese der Vorzug zu geben ist.

Die Annahme einer blossen Lähmungswirkung giebt allerdings für das Festhalten der Leukocyten, sei es am Orte des Reizes selbst oder in dessen Umgebung, in befriedigender Weise Rechenschaft, sie erklärt aber nicht, warum es in so kurzer Zeit zu einer so massenhaften Einwanderung und zum Vordringen der Eiterkörperchen bis tief in die Hornhaut hinein, trotz erheblicher denselben entgegentretender Widerstände kommt, und warum dieselben immer möglichst nahe an dem Orte des Reizes sich zusammendrängen.

Beruht die Fernwirkung des Entzündungsreizes darauf, dass entzündungerregende Stoffe durch Diffusion bis zu den Gefässen des Hornhautrandes gelangen und hier Leukocytenauswanderung anregen, so werden die aus den Gefässen austretenden Leukocyten sofort unter dem Einfluss dieser Schädlichkeit stehen. Anstatt also, dass wir ein ausgiebiges Wandern dieser Zellen in die Hornhaut hinein zu erwarten hätten, würden sie im Gegentheil schon in der Nähe der Gefässe liegen bleiben und gar nicht oder nur in sehr beschränktem Maasse in die Hornhaut hinein gelangen. Wollte man einwenden, dass vielleicht die Concentration der wirksamen Substanz am Hornhautrande eben ausreichte, um die Gefässe zu beeinflussen, aber nicht, um die Bewegungen der Eiterzellen völlig zu hemmen, so müssten doch diese vom Hornhautrande ab

allmälig schwächer werden und die Zellen demgemäss in vom Rande nach der Mitte hin annähernd gleichmässig zunehmender Menge vertheilt sein. Statt dessen finden wir im Einwanderungsring die Eiterkörperchen in einer schmalen, nicht mehr als 1—2 mm breiten Zone auf das Dichteste zusammengedrängt, während der peripher davon gelegene Abschnitt mit Ausnahme der Randzone nur von zerstreut liegenden Wanderzellen durchsetzt ist.

Wollte man, um dieser Schwierigkeit zu entgehen, zu der Annahme flüchten, dass die entzündungerregende Substanz erst in der Nähe ihres Concentrationsmaximums in merklichem Grade lähmend auf die Leukocyten einwirkt, so wäre wiederum die grosse Menge der in kurzer Zeit in der Nähe des Entzündungsreizes abgelagerten Wanderzellen nicht wohl zu begreifen. Die Verhältnisse würden dann für die Randzone der Hornhaut so liegen, wie bei der oben besprochenen Annahme einer regellosen Wanderung der Leukocyten; die grösste Zahl derselben würde in der Nähe des Randes gefunden werden und in die Hornhautmitte würden nur verhältnissmässig wenige gelangen. Nur die kleine Zahl von Wanderzellen, welche die Richtung nach dem von dem Einwanderungsring umschlossenen Bezirk eingeschlagen und behalten hat, würde an der Grenze desselben zurückgehalten werden; alle Zellen aber, die vom Rande aus seitlich an dem Einwanderungsring vorbeiziehen, würden ungestört weiter wandern und die Hornhaut wieder verlassen können. Wenn man nun auch in Rechnung zieht, dass die Einwanderung stetig weiter geht, dass also mit zunehmender Dauer derselben eine stetig wachsende Menge von Zellen an der Grenze dieses Bezirkes liegen bleiben müsste, so scheint mir die kurze Zeit, in welcher der Vorgang sich abspielt, doch bei Weitem nicht zu genügen, um eine solche Anhäufung zu Stande zu bringen. In 6—8 Stunden entsteht, wie ich bei der Aspergillus-Keratitis gefunden habe, ein für das blosse Auge schon ganz ansehnliches Ringstück und die Ausbildung des ganzen Ringes nimmt gewöhnlich nur 1—2 Tage in Anspruch.

Ganz unmöglich scheint es mir aber, die Zusammendrängung der Eiterzellen in der infiltrirten Hornhautpartie mit der Lähmungshypothese in Einklang zu bringen, wenn man die Widerstände bedenkt, welche die Zellen hier bei ihrem Eindringen zu überwinden haben. Das dicht gefügte Hornhautgewebe, dessen feine Fibrillen durch eine Kittsubstanz ungemein fest mit einander verbunden sind, setzt dem Eindringen der Wanderzellen einen sehr beträchtlichen Widerstand entgegen, den sie nur unter starker Deformation überwinden. In dem schmalen Bezirk des Infiltrationsringes sind die Eiterkörperchen in dicht gedrängten Reihen förmlich zwischen die Fibrillen der Grundsubstanz eingezwängt. Sie werden dabei auf das Stärkste in die Länge gezogen und verschmälert und ihre Kerne in Längsreihen hinter einander gerückt; die schon ein-

gedrungenen Zellen, durch welche das Volumen des Gewebes bereits vergrössert ist, müssen dabei für die nachrückenden noch ein neues Hinderniss abgeben, so dass die Widerstände gewiss nur durch eine höchst energische active Vorwärtsbewegung überwunden werden können.

Etwas Aehnliches gilt unter Anderem für die reichliche Leukocyteninfiltration, welche an der Vorderfläche der Iris die dicken membranösen und knötchenförmigen Fibringerinnungen erfahren, deren Auftreten nach Injection von Schimmelsporen in die vordere Augenkammer ich oben geschildert habe, und wobei die Leukocyten sicher auch einen nicht unerheblichen Widerstand für ihr Eindringen finden.

Für diese und ähnliche Fälle reicht man mit der Annahme nicht aus, dass nur die zufällig vorbei- und hindurchwandernden Leukocyten an Ort und Stelle festgehalten werden, sondern es stellen die Pilze ganz offenbar Attractionscentren für die Leukocyten dar. Durch diese Auffassung wird auch die merkwürdige Erscheinung der Leukocytenhülle um Aspergillusfäden in der Hornhaut verständlich, wie auch die tiefen Eiterknötchen dicht über kleinen Mycelien in der Descemet'schen Membran.

Das Verhalten des Einwanderungsringes beweist aber, wie schon oben bemerkt worden ist, dass die Attraction für sich allein auch nicht zur Erklärung der Erscheinungen genügt. Wollte man auch annehmen, dass die Wanderzellen in dem am dichtesten infiltrirten Bezirk sich gegenseitig so stark an einander drängen, dass dadurch ihre Fortbewegung gehemmt würde, so müssten doch die an der inneren Grenze des Ringes liegenden Zellen ihren Weg ungestört fortsetzen können, und da dies von Anfang an ebenso gewesen sein muss, so würde die stärkste Zusammendrängung der Eiterzellen immer an der Stelle des Concentrationsmaximums der schädlichen Substanz stattfinden, und das letztere kann nirgends anders liegen als in dem Pilzheerd selbst. Da nun zwischen dem Pilzheerd und dem inneren Rande des Einwanderungsringes eine von Wanderzellen freie, nekrotische Zone gefunden wird, so folgt daraus, dass die Leukocyten gar nicht bis zu dem Orte des Concentrationsmaximums gelangen, also schon vorher eine hemmende Wirkung erfahren müssen.

An der inneren Grenze des Einwanderungsringes bieten nun auch die Eiterzellen die deutlichsten Symptome des Absterbens, vesiculäre Entartung der Zellsubstanz und mangelnde Färbung der Kerne, Erscheinungen, die späterhin auch im ganzen Bereich des Infiltrationsringes zu bemerken sind und die nekrotisirende Wirkung beweisen, welche seitens der Pilze auf die Leukocyten ausgeübt wird.

Ist der Einwanderungsring erst gebildet, so scheinen die Leukocyten sehr rasch dieser Wirkung zu erliegen, da man sie bei mikroskopischer Untersuchung, soweit ihre dichte Anhäufung überhaupt noch eine Beobachtung gestattet,

durchweg in Ruhe findet und nur am äusseren Rande, wo die Zellen weniger dicht gedrängt liegen, noch einige derselben träge, amöboïde Bewegungen, aber keine Ortsveränderungen ausführen sieht.

Es ist dies auch in einem Stadium des Processes der Fall, wo im Randbezirk der Hornhaut noch lebhafte Form- und Ortsveränderungen der Wanderzellen stattfinden. Ich habe solche Beobachtungen theils an der Kaninchenhornhaut, theils an der des Meerschweinchens, in welche kleine Mengen von Faulflüssigkeit injicirt waren, an dem völlig frischen Object mit Hülfe des heizbaren Objecttisches ausgeführt. Bekanntlich sind auch in nicht mehr frischen Abscessen die Eiterkörperchen durchweg abgestorben; aber selbst bei acuten Abscessen habe ich Bewegungen der Eiterzellen auf dem Wärmtisch völlig vermisst, so z. B. in zwei verschiedenen Proben von acuter Vereiterung der submaxillaren Lymphdrüsen nicht nachweisbar tuberkulösen Ursprungs. Dagegen fand ich noch langsame Formveränderungen an den Eiterzellen eines frischen Hordeolums, sehr lebhafte und ausgiebige aber an dem Eiter der Bindehaut bei Blennorhöe der Neugeborenen. Es ist begreiflich, dass bei geschlossenen Eiteransammlungen, wo die Eiterzellen und Kokkengifte länger mit einander in Berührung bleiben, die Wirkung der letzteren eine viel stärkere und nachhaltigere sein muss, als bei Eiterabsonderung von der Oberfläche einer Schleimhaut, wo keine Anhäufung der Kokkengifte stattfinden kann und die Eiterzellen ausgestossen werden, ehe die toxische Wirkung ihren Höhepunkt erreicht hat.

Die Lähmungswirkung, welche durch die Stoffwechselproducte der Mikrobien auf die Leukocyten ausgeübt wird, lässt sich auch direct bei mikroskopischer Untersuchung beweisen, indem die amöboïden Bewegungen durch einen kleinen Zusatz eines Pilzextractes sofort gehemmt werden, wobei die Zellen ihre Fortsätze einziehen, kugelig werden und auch sonstige Erscheinungen des Absterbens zeigen.

Beobachtung 1 (1881, Versuch 78).

Ein Wenig eitriges Conjunctivalsecret vom Kaninchen (Eiterung nach Enucleatio bulbi) wurde bei hängendem Tropfen auf dem Wärmtisch beobachtet. Die Eiterkörperchen sind zunächst alle kugelig. Nach Erwärmung auf ca. 32° C. fangen sie an amöboïde Bewegungen zu machen, die immer lebhafter werden, bis die Temperatur von 37—38° C. erreicht ist; zuletzt bleibt die Form der Zellen nicht einen Augenblick unverändert. Jetzt wird dem Object ein Tröpfchen einer wässerigen, schwach alkalisch reagirenden Lösung von wässerigem Extract gefaulter Muskeln (früher als Faulextract II bezeichnet) zugesetzt. Sofort sind die amöboiden Bewegungen sistirt, die Körperchen sind mehr kugelig, an den noch bemerkbaren zarten Fortsätzen ist bei lange Zeit fortdauernder Beobachtung keine Aenderung mehr wahrzunehmen. In der Flüssigkeit ist weder Trübung noch Gerinnung aufgetreten.

Beobachtung 2 (1881, Versuch 81).

Etwas rahmiger, gelber Eiter von einem nicht mehr ganz frischen Fall von Blennorhoea neonatorum wird ohne Zusatz auf dem Wärmtisch untersucht. Die Eiterkörperchen machen

sehr lebhafte amöboïde Bewegungen; sie haben meist eine kleine Zahl längerer Fortsätze, welche sie ausstrecken und einziehen; die frei liegenden drehen sich in der Flüssigkeit hin und her oder bewegen sich weiter. Nachdem dies eine Weile unverändert fortgegangen ist, wird ein Tröpfchen wässeriger Lösung von Faulextract II zugesetzt. Das Aussehen der Eiterkörperchen ist sofort sehr auffallend verändert: sie haben sämmtlich ihre Bewegungen eingestellt und zeigen sehr zahlreiche feine Fortsätze, meist am Ende etwas kolbig abgerundet, oder auch kleine rundliche Vorragungen, manche Zellen auch sehr feine, haarförmig zugespitzte Fortsätze; nach einigem Zuwarten bemerkt man an einzelnen Zellen noch geringe, langsame Formveränderungen, besonders Einziehen der Fortsätze; nach $1^1/_2$ Stunden haben die Bewegungen völlig aufgehört und die Zellen sind noch mehr kugelig geworden. Auch hier ist keine Gerinnung in der Flüssigkeit erfolgt.

Beobachtung 3 (1883 Versuch VIII).

Das Kammerwasser eines Kaninchens, bei dem durch Injection einige Wochen alter fauliger Macerationsflüssigkeit von Muskeln in die Hornhaut eine mässig starke eitrige Keratitis entstanden war, wird nach vier Tagen zur Untersuchung entnommen.

Die Eiterkörperchen machen, bei hängendem Tropfen untersucht, sehr lebhafte amöboïde Bewegungen; bei Zusatz eines Tropfens der zuvor benutzten Faulflüssigkeit werden sie sofort alle bewegungslos, kugelig, bläschenförmig und lassen die Kerne hervortreten.

Zu einem anderen Präparat wird, nachdem das unverminderte Fortbestehen der Bewegungen constatirt ist, vom Rande her ein Tröpfchen der schwach alkalisch reagirenden Faulflüssigkeit zutreten gelassen und der Erfolg unter dem Mikroskop beobachtet. Die Verbreitung der Faulflüssigkeit ist an den in lebhafter Bewegung begriffenen Bakterien leicht zu erkennen; mit dem Augenblick des Vordringens der Bakterien ist auch schon das Absterben der Eiterkörperchen erfolgt, kaum dass vorher ihre Bewegungen etwas träger und seltener geworden sind.

Derselbe Versuch wurde auch ein anderes Mal mit ganz übereinstimmendem Ergebniss angestellt.

An stehen gebliebenen Proben des Kammerwassers trat nach 20 Minuten Beginn von Fibringerinnung ein. Das mit der Nadel entfernte Gerinnsel schloss Eiterzellen ein, die sämmtlich kugelig und bewegungslos geworden waren. In dem Tropfen fanden sich aber amöboïde Zellen vor, deren Bewegungen zum Theil noch sehr lebhaft waren.

Aehnliche Wirkung hatte das sterilisirte wässerige Extract von Staphylococcus aureus, wobei noch die bemerkenswerthe Erscheinung des Vorstreckens langer, gewundener Fortsätze vor dem Absterben auftrat. Leider ist in dem Protokoll die Reaction nicht notirt, doch glaube ich nicht, dass die vermuthlich schwach saure Reaction allein die Ursache der Erscheinungen sein konnte.

Beobachtung 4 (1885 Versuch XLVII).

Ein Tropfen Humor aqueus vom Kaninchenauge mit Iritis, die durch Injection einer Lösung von sterilisirtem wässerigem Staphylococcusextract in die vordere Kammer erzeugt war, zeigt, bei Zimmertemperatur und bei hängendem Tropfen untersucht, zahlreiche Eiterkörperchen, darunter viele mit amöboïden Bewegungen. Nach Zusatz eines kleinen Partikelchens von dem Extract erscheinen die benachbarten Zellen kugelig und bewegungslos. Die entfernter liegenden sehen zunächst unverändert aus; bald aber sieht man an einer ganzen Anzahl ungewöhnlich lange, etwas gewundene Fortsätze auftreten, die sich langsam vorstrecken. Eine Zelle ist

ganz in eine Anzahl solcher Fortsätze aufgegangen. Nachdem hierauf das Extractpartikelchen in der Flüssigkeit herumbewegt worden war, sind alle Bewegungen sistirt.

Gerinnung tritt auch hier bei Zusatz des Kokkenextractes nicht ein, ebensowenig wird Milch dadurch zur Gerinnung gebracht.

Obwohl die Beobachtung geradezu den oben gemachten Voraussetzungen entspricht, indem die Eiterkörperchen bei geringer Concentration verstärkte Bewegungen machten, bei stärkerer Concentration aber ihre Bewegungen einstellten, möchte ich doch, da dieser Versuch der einzige ist, in Bezug auf die erstere Wirkungsweise noch keine bestimmten Schlüsse daraus ziehen, um so weniger als ein anderer Versuch mit Staphylococcusextract keine merkliche Wirkung erkennen liess, vermuthlich weil das Extract nicht in ausreichende Berührung mit den Eiterkörperchen gekommen war.

Ich kann noch hinzufügen, dass dasselbe Faulextract, das die Bewegungen der Leukocyten des Kaninchens sofort sistirte, die Flimmerbewegung des Epithels der Mundhöhle des Frosches in keiner Weise beeinträchtigte.

Da diese Wirkung ebensowohl bei schwach alkalischer, als schwach saurer Reaction der Extracte eintrat, und die erstere Reaction den Leukocyten nicht schadet, so konnte sie nicht von der sauren oder alkalischen Reaction der Lösung herrühren. Es ist mir auch bei der grossen Promptheit ihres Eintretens nicht wahrscheinlich, dass der Gehalt der Extracte an Salzen als Ursache angeschuldigt werden kann, zumal in Beobachtung 3 die Macerationsflüssigkeit von Muskeln keinen bedeutenden Gehalt an Salzen gehabt haben wird; doch würden allerdings noch Versuche darüber nöthig sein, welchem Bestandtheil der benützten Extracte die beschriebene Wirkung auf die Leukocyten zukommt.

Was nun die von den Entzündungsreizen auf die Wanderzellen ausgeübte Attraction anlangt, so würde dieselbe bewiesen sein, wenn sich durch die directe Beobachtung bestätigen liesse, dass die Leukocyten unter dem Einfluss eines Pilzheerdes nicht regellos wandern, sondern dass ihre Fortbewegung vorzugsweise oder ausschliesslich nach dem Orte des letzteren hin gerichtet ist. Dieser Nachweis ist mir in der That gelungen.

Die Hornhaut des Frosches schien mir für die Anstellung des Versuches weniger geeignet, weil Pilzimpfungen, nach denen die zu erforschenden Vorgänge vorzugsweise auftreten, daran schwerer auszuführen sind und auch, wie es scheint, weniger ausgesprochene Entzündung nach sich ziehen, und weil die Wanderungsvorgänge bei diesem Thier verhältnissmässig langsam vor sich gehen. Ich wandte mich daher gleich dem Säugethier zu, obwohl die dabei unerlässliche Anwendung des heizbaren Objecttisches die Ausführung des Versuchs etwas complicirte.

Beim Kaninchen konnte ich nicht recht zum Ziel gelangen, obwohl die dabei gemachten Wahrnehmungen an sich der Erwartung entsprachen, weil die

Beobachtung bei der Dicke und Grösse der Hornhaut nicht mit der wünschenswerthen Deutlichkeit anzustellen war und weil auch die Bewegungen der Leukocyten auf dem Wärmtisch zu langsam erfolgten, um eine sichere Ueberzeugung über ihre vorwiegende Bewegungsrichtung zu erlangen. Dagegen fand ich an der Meerschweinchenhornhaut ein zu dem Versuch sehr geeignetes Object. Ihre geringe Grösse gestattet leichter, sie mit Hülfe einiger Einschnitte am Rande glatt auszubreiten und bei der geringen Dicke bleibt auch trotz der Zelleninfiltration die Durchsichtigkeit besser erhalten; zudem sind die Leukocyten bei diesem Thier ziemlich gross, und ihre Ortsveränderungen erfolgen rasch und ausgiebig, so dass die Beobachtung zu einem ganz überzeugenden Resultate führt.

Es stellte sich zunächst heraus, dass nach Injection einer kleinen Menge von Faulflüssigkeit (von macerirter Muskelsubstanz gewonnen) in die Hornhautmitte mit feinster Stichcanüle die Leukocyteneinwanderung in die Hornhaut schon nach einem Tage, mitunter sogar noch früher, so reichlich geworden ist, dass wegen ungenügender Durchsichtigkeit keine Beobachtung mehr stattfinden kann. Bei dieser rapiden Zelleneinwanderung war es geboten, eine möglichst geringe Menge Flüssigkeit zu injiciren. Die directen Wirkungen der Injection waren dabei sehr gering; der kleine Quellungshof verlor sich nach ½—1 Stunde ziemlich vollständig, und es blieb nur der Stichcanal als zarte, 2—3 mm lange Linie sichtbar. Trotzdem war nach 18 Stunden, einmal sogar nach 7 Stunden die ganze Cornea dicht mit Eiterkörperchen infiltrirt, am stärksten in der Mitte oder in einer sie zunächst umgebenden Ringzone, aber auch in der Nähe des Randes dicht genug, um die sichere Wahrnehmung von amöboïden Bewegungen auszuschliessen.

Ich muss annehmen, dass hier die Leukocyteneinwanderung im Wesentlichen schon zu Ende gekommen war, indem man lebhaftere amöboïde Bewegungen, wenn sie vorhanden gewesen wären, trotz der geringen Durchsichtigkeit des Gewebes wohl hätte erkennen müssen. Hierfür spricht auch, dass in einem Versuch, wo nur über eine Stichwunde der Hornhaut Faulflüssigkeit übergestrichen wurde, und wo die geringere Trübung eine genaue Beobachtung zuliess, nach 24 Stunden keine Ortsveränderungen der Wanderzellen mehr zu beobachten waren. Die Trübung war hier nur in der Mitte dicht, am Rande aber ziemlich gering. Die Eiterkörperchen zeigten langsame und wenig ausgiebige amöboïde Bewegungen, aber trotz 1½ Stunden lang fortgesetzter Beobachtung bei 35—40° C. traten nirgends Ortsveränderungen derselben hervor.

War dagegen nach 5—7 Stunden die Hornhaut noch mässig von Leukocyten durchsetzt, so waren an denselben die lebhaftesten amöboïden Bewegungen und eine durchweg nur nach dem Orte des Reizes hin

gerichtete Fortbewegung zu constatiren. Ich theile die betreffenden Beobachtungen etwas ausführlicher mit.

Beobachtung 1 (1883 Versuch XXI).

Kleines Meerschweinchen, Injection von Faulflüssigkeit in die Hornhautmitte. Trübungshof schon gleich nachher sehr gering, Stichcanal bildet eine kurze, grauliche Linie. Nach 5 Stunden erscheint die Hornhaut in der Mitte nur leicht getrübt, unterhalb des Stichcanals eine kleine, bläschenförmige Epithelabhebung.

Untersuchung auf heizbarem Objecttisch nach $5^1/_2$ Stunden. Die Hornhaut ist schon reichlich mit Eiterzellen infiltrirt, von etwas ungleicher Vertheilung, aber im Allgemeinen in der Mitte am dichtesten, in den Randtheilen lockerer. Sie sind stellenweise zu radiären, zum Theil auch netzförmig verbundenen Zügen angeordnet. Wo die Beobachtung möglich ist, zeigen sie eine höchst lebhafte Fortbewegung nach der Hornhautmitte hin. So sieht man an einer Stelle drei dicht hinter einander liegende Eiterkörperchen zusammen vorwärts ziehen, wobei sich bald das eine, bald das andere von der Seite her etwas vorschiebt, auch wohl ein kleiner Zwischenraum entsteht, wobei sie aber stets wieder in die Vorwärtsbewegung einlenken. In $^1/_4$—$^1/_2$ Minute sieht man die Eiterzellen sich um ihre ganze Länge vorwärts schieben, dann wieder eine Weile ruhen, um bald neuerdings vorzugehen. Man kann so in kurzer Zeit einzelne Körperchen durch einen grossen Theil des Gesichtsfeldes verfolgen. Dies ist nicht nur nahe am Rande, sondern auch weiter nach der Mitte hin der Fall. Ganz in der Mitte ist die Beobachtung nicht gut ausführbar.

Die Hornhaut wird nun, vor Verdunstung geschützt, 5 Stunden lang bei Körpertemperatur gehalten. Die Eiterzellen erscheinen jetzt eher gleichmässiger vertheilt, ihre Bewegungen haben, soviel zu erkennen ist, überall aufgehört. Ersteres ist zu erwarten, da auch die entzündungerregende Substanz sich durch Diffusion gleichmässiger in der Hornhaut vertheilt haben muss.

Beobachtung 2 (1883 Versuch XX).

Ausführung wie beim vorhergehenden Versuch, Untersuchung nach 7 Stunden. Eine makroskopisch sichtbare Trübung findet sich nur in der Hornhautmitte; die scheinbar klare Randzone enthält aber auch zahlreiche Eiterzellen. Die rasche Vorwärtsbewegung derselben in der Richtung nach der Hornhautmitte ist hier ebenso schön zu beobachten wie beim vorigen Versuch. Mit dem Ocularmikrometer gemessen, erweist sie sich als ungefähr ebenso rasch. Hier und da weicht ein Eiterkörperchen ein Wenig nach der Seite ab, kommt aber dann immer wieder in die centripetale Richtung zurück.

Die Vorwärtsbewegung ist bis nahe an den Stichcanal in gleicher Weise zu beobachten. Noch näher an ersteren heran kommt eine Zone, wo man zwar sehr lebhafte Formveränderungen, aber keinen deutlichen Ortswechsel mehr sieht. So wird ein Eiterkörperchen längere Zeit beobachtet, das seine Gestalt unaufhörlich ändert; es streckt bald nach vorn, bald nach den Seiten Fortsätze aus, kommt aber nicht von der Stelle; in der Nähe sieht man ein anderes sich noch ein wenig verschieben, aber mehr in seitlicher Richtung. Nachdem die Beobachtung $1^1/_2$ Stunden lang fortgesetzt worden ist, wird die Cornea in den Wärmkasten gebracht; zwei Stunden später erscheinen auch hier die Eiterzellen mehr gleichmässig über die Hornhaut vertheilt; die amöboïden Bewegungen sind noch ziemlich lebhaft, Ortsveränderungen aber nicht mehr zu bemerken.

Durch die gleichmässigere Verbreitung der entzündungerregenden Substanz, die inzwischen durch Diffusion erfolgt sein musste, war jetzt natürlich der Antrieb zur Vorwärtsbewegung nach der Hornhautmitte weggefallen.

Die im Vorgehenden mitgetheilten Beobachtungen liefern den directen Beweis für die Attractionswirkung der mikrobischen Stoffwechselproducte auf die Leukocyten. Sie machen begreiflich, dass in der kurzen Zeit von 5—6 Stunden beim Meerschweinchen in der Mitte der Hornhaut schon eine sehr reichliche Ansammlung von Wanderzellen entstehen kann, indem diese nach ihrem Austritt aus den Gefässen sämmtlich nach der Mitte hingezogen und dort festgehalten werden. Ich fand bei diesem Thier, dass die Zellen sich etwa in $^1/_4$—$^1/_2$ Minute um eine ihrem Durchmesser gleichkommende Länge fortbewegten, wobei aber Ruhepausen in die Bewegung eingeschaltet waren. Nimmt man den Durchmesser der Leukocyten des Meerschweinchens zu 8 μ, und die Zeit, um welche diese Länge zurückgelegt wird, zu $^1/_2$—1 Minute an, so würde in einer Stunde die Fortbewegung ungefähr $^1/_2$—1 mm betragen; da der Radius der Meerschweinchenhornhaut etwa 3 mm lang ist, so würde ein weisses Blutkörperchen 3—6 Stunden brauchen, um vom Rande bis zur Mitte zu gelangen. Dies genügt schon, um innerhalb 5—6 Stunden eine reichliche Infiltration der Hornhaut zu Stande zu bringen; im Anfang und unter den natürlichen Bedingungen ist aber die Geschwindigkeit gewiss noch grösser. Beim Kaninchen, wo unter dem Mikroskop die Bewegungen langsamer erfolgten, wurde gleichwohl im Verlauf von 6—8 Stunden bei der Aspergillus-Keratitis ein für das blosse Auge schon deutlich hervortretender Einwanderungsring gebildet, so dass die Geschwindigkeit der Einwanderung im Leben bei diesem Thiere wohl nicht erheblich hinter der des Meerschweinchens zurückbleibt.

Versuche über Einwanderung von Eiterzellen in mit entzündungerregenden Substanzen gefüllte Röhrchen und Glaskammern.

Um die Annahme einer durch die entzündungerregenden Substanzen auf die Leukocyten ausgeübten Attractionswirkung weiter zu prüfen, unternahm ich eine Versuchsreihe, bei welcher ich mit verschiedenen, meist einfachen, chemischen Substanzen gefüllte kleine Glasröhrchen in die vordere Augenkammer einführte. Ich habe diese Methode, wie aus den im dritten Theil berichteten Versuchen hervorgeht, später in grosser Ausdehnung zur Prüfung der entzündungerregenden Wirkung durch Kochen sterilisirter Kokken und verschiedener daraus dargestellter Producte benutzt, und auch bei den Untersuchungen über die Wirkung schwer löslicher pulveriger Substanzen (XXXIII. Abschnitt) verwendet. Die dabei gewonnenen Resultate dienen den früher erhaltenen zur Ergänzung. Zu den letzteren gehörige Gegenversuche mit leeren oder mit indifferenten wässerigen Flüssigkeiten gefüllten Glasröhrchen habe ich schon im XVI. Abschnitt, bei den Versuchen über Fremdkörper aus Glas in der vorderen Augenkammer, beschrieben, muss aber hier nochmals im Zusammenhang auf dieselben zurückkommen.

Der Gedanke, von welchem ich bei Anstellung dieser Versuche ausging, war folgender. Wenn die eitererzeugende Wirkung einer chemischen Substanz darauf beruht, dass etwas davon gelöst wird und durch Diffusion zu den benachbarten Gefässen gelangt, so muss diese Wirkung auch dann eintreten, wenn die Substanz im Grunde eines Röhrchens eingeführt und dadurch von der directen Berührung mit den gefässhaltigen Theilen des Auges abgehalten wird. Die geringe Menge der gelösten Substanz, die z. B. bei dem Hg, bei der fast vollständigen Unlöslichkeit desselben in den Flüssigkeiten des Auges, geradezu verschwindend zu nennen ist, muss sich im Kammerwasser durch Diffusion mehr oder minder gleichmässig verbreiten; die Wirkung auf die Gefässe wird daher eine ziemlich ausgedehnte, aber sehr wenig intensive sein, so dass es kaum zu merklichen Entzündungserscheinungen an der Iris oder Hornhaut kommen wird. Gleichwohl muss eine Anregung zu Leukocytenauswanderung vorausgesetzt werden und wenn die entzündungerregende Substanz wirklich eine Attraction auf die Leukocyten ausübt, so müssen diese, dem Concentrationsmaximum folgend, in das Röhrchen eindringen und sich in demselben anhäufen, während im übrigen Theil der vorderen Augenkammer keine für das blosse Auge sichtbare Ansammlung eintreten wird. Ist aber die Attractionstheorie unrichtig, und ist z. B. bei den Hornhautversuchen die Ringbildung nur durch Absterben von der entzündungerregenden Noxe geschädigter Zellen bedingt, so können in dem Röhrchen nur die spärlichen Zellen zurückgehalten werden, welche, wie in den übrigen Theil der vorderen Augenkammer, so auch in sein Lumen gelangen; von einer für das blosse Auge sichtbaren Ansammlung von Eiter kann aber unter dieser Voraussetzung nicht die Rede sein.

Alle Entzündungsreize, welche Eiterung hervorbringen, müssten je nach dem Grade ihrer Wirkung, Attraction von Leukocyten veranlassen, sowohl die rein chemischen Substanzen, als die mikrobischen Producte, und es ergab sich somit hier ein Reagens für den Grad ihrer Fähigkeit, Leukocytenauswanderung anzuregen. Der Versuch hat, wie die nachstehenden Mittheilungen ergeben werden, ganz das erwartete Resultat geliefert, und stellt daher eine neue Bestätigung der Attractionstheorie dar.

Ich habe denselben zunächst mit Kupfer und Quecksilber angestellt, von deren Fähigkeit, eitrige Entzündung zu erregen, ich mich durch die früheren Versuche überzeugt hatte. Mit diesen Substanzen versehene kleine Glasröhrchen füllten sich in der vorderen Augenkammer von der Mündung aus allmälig mehr und mehr, bei hinreichender Dauer des Versuches vollständig, mit Eiter an, während im übrigen Theil der vorderen Kammer Nichts von Eiter zu sehen war und das Auge auch sonst, abgesehen von etwas länger anhaltender Bindehautinjection, sich nicht merklich anders verhielt, als das der

anderen Seite, bei welchem zur Controle dieselbe Verletzung gemacht, aber das in die Wunde eingeführte Glasröhrchen wieder zurückgezogen worden war.

Ich theile einige solche Versuche etwas ausführlicher mit.

Versuch mit Kupfer. (1883 Versuch XLII.)

In ein enges Glasröhrchen wird ein mehrfach zusammengebogener, dünner Kupferdraht gebracht und das weitere Ende zugeschmolzen; das an die freie Oeffnung grenzende Endstück des Röhrchens ist in einer Länge von 5–6 mm so fein ausgezogen, dass das zusammengebogene Drahtstück nicht in diesen Theil eindringen kann. Das Röhrchen wird durch Kochen in $^3/_4$% NaCl-Lösung von Luft befreit und mit der Flüssigkeit gefüllt. Es kommt nach aseptischer Einführung in die vordere Augenkammer, das geschlossene Ende nach oben, senkrecht auf den lateralen Theil der Iris zu liegen.

2. Tag. Röhrchen frei, ohne umgebende Exsudation, nur an der Mündung eine minimale Trübung. Mässige Injection und eine zarte Fibrinschicht in der Pupille, wie sie beim Kaninchen nach Abfluss des Kammerwassers häufig entsteht; beides ebenso am anderen Auge, wo kein Fremdkörper zurückgeblieben war.

3. Tag. Am unteren, offenen Ende des Röhrchens im Lumen ein fast 1 mm hoher weisslicher Pfropf, der sich nicht nach aussen fortsetzt. Fibrin in der Pupille geringer geworden; man sieht noch einen zarten Streifen vom unteren Ende des Röhrchens nach dem unteren Rande der Pupille hinüberziehen. Am anderen Auge ist das Fibrin fast ganz resorbirt, auch ist hier die Injection noch geringer.

4. Tag. Der Pfropf in dem Röhrchen ein wenig verlängert; der obere Theil erscheint mehr gelblich, eitrig, der untere mehr grauweiss. Fibrin zwischen Pupillenrand und unterem Ende des Röhrchens bis auf einen kleinen Rest resorbirt. Der untere Theil der Iris auffallend hyperämisch. Injection der Bindehaut nicht geringer. Das andere Auge jetzt fast normal.

6. Tag. Das Röhrchen ist hinuntergefallen und liegt nahezu horizontal auf dem unteren Theil der noch immer hyperämischen Iris. Von dem Pfropf im Röhrchen zieht eine zarte Einlagerung bis zu dem Kupferdraht hin.

8. Tag. Exsudat im Röhrchen noch etwas vermehrt, ragt ein Minimum über die Oeffnung vor und verklebt dieselbe mit der Iris; auch die hintere Fläche des Röhrchens scheint allenthalben durch etwas Exsudat an die Iris fixirt zu sein.

9. Tag. Exsudat im Röhrchen jetzt 3 mm lang.

13. Tag. Eitriges Exsudat fast in der ganzen Länge des Röhrchens; hinter dem compacten Eiterpfropf liegt mehr lockerer eitriger Inhalt, der sich bis zwischen die Windungen des Kupferdrahtes erstreckt. Die Oeffnung von einem dunklen Pigmentfleckchen eingenommen und verstopft. Vordere Kammer und Pupille übrigens ganz frei von Exsudat. Bindehautinjection gering.

22. Tag. Die compacte Eitermasse im Röhrchen bis fast an den Kupferdraht vorgeschoben (also 5—6 mm weit).

28. Tag. Der dichte Eiterpfropf geht bis zwischen die Windungen des Kupferdrahtes. Nach dem Pigment am freien Ende zieht von der Iris ein feiner Gefässbüschel hin, man glaubt auch ein feinstes Gefäss mit der Lupe bis in das Lumen hinein verfolgen zu können. Die umgebende Iris hyperämisch. Bindehautinjection gering.

34. Tag. Das Röhrchen hat sich weiter gesenkt, das geschlossene Ende steht tiefer, vom Hornhautrande aus hat sich vor demselben eine zarte Trübung und Vascularisation entwickelt. An der Mündung ist ein kleiner Theil des Lumens nicht mehr von einem compacten Pfropf, sondern von einem geschrumpften, axialen Strang eingenommen, der mit der Iris

zusammenhängt, und in dem man noch immer das feine Gefäss erkennt. Fast keine Injection mehr.

50. Tag. Keine Injection mehr, übriger Befund, abgesehen von etwas Verzerrung der Iris durch das Röhrchen, kaum verändert.

Anatomische Untersuchung.

Das Kammerwasser klar, enthält nur sehr spärliche Lymphkörperchen. Es gerinnt nicht bei längerem Stehen und giebt mit Salpetersäure nur eine kaum merkliche Trübung von Eiweiss.

Nach Abtrennung der Hornhaut zeigt sich eine kleine vordere Synechie, durch den Druck des Röhrchens gegen die Iris hervorgebracht. Das Röhrchen lässt sich leicht von der Iris abheben (wobei der axiale Strang an der letzteren haften bleibt). Auf etwa $^1/_2$ mm von der Mündung ist das Lumen mit klarer Flüssigkeit gefüllt, der übrige Theil mit Eiter. Beim Eingehen mit einer feinen Nadel bemerkt man, dass der Eiter eine weiche, lockere Consistenz hat. Ein Wenig zur mikroskopischen Untersuchung herausgeholt, zeigt lauter gut erhaltene Eiterkörperchen.

Versuch mit Quecksilber. (1883 Versuch XLIII.)

Das enge Röhrchen wurde nach Erhitzen in der Flamme in reines Hg gehalten, wodurch ein Hg-Tropfen hineintrat, dann in der Länge von ca. 7 mm abgebrochen, wie im vorigen Versuch durch Kochen in NaCl-Lösung damit gefüllt und sterilisirt. Beim Umdrehen bleibt das Hg-Tröpfchen oben. Das Röhrchen kommt senkrecht auf den lateralen Theil der Iris zu liegen, die Oeffnung nach unten, das Hg nach oben.

2. Tag. Lumen noch frei, nur Fibrinhaut in der Pupille, die sich nach dem geschlossenen Ende des Röhrchens hinzieht.

3. Tag. Im Lumen ein 1 mm langer Pfropf dicht an der Oeffnung. Fibrin in der Pupille wenig vermindert, Bindehautinjection mässig.

4. Tag. Eiterpfropf 2 mm lang, das untere Ende mehr graulich gefärbt; Fibrin bedeutend vermindert, Iris unten deutlich hyperämisch (Albino).

6. Tag. Ein kleines Hg-Tröpfchen herunter gefallen, liegt im Röhrchen dicht oberhalb des wenig länger gewordenen Pfropfes, in seiner Umgebung nur eine Spur von Exsudat. Fibrin bis auf einen geringen Rest, in Form eines vom oberen Pupillarrand nach dem geschlossenen Ende des Röhrchens hinziehenden Streifens, resorbirt. Bindehautinjection fast verschwunden, auch Irishyperämie geringer.

8. Tag. Eiterpfropf reicht bis zum unteren Hg-Tröpfchen. Fibrin völlig resorbirt.

9. Tag. Jetzt auch oberhalb des unteren Hg-Tröpfchens etwas eitriges Exsudat.

11. Tag. Der compacte Eiterpfropf reicht bis ca. $^1/_2$ mm oberhalb des unteren Hg-Tröpfchens, ist also ca. $2^1/_2$ mm lang.

13. Tag. Der Eiterpfropf lässt jetzt fast 1 mm des Lumens an der Mündung frei, steht aber entsprechend höher, reicht 1 mm über das untere Hg-Tröpfchen.

16. Tag. Der freie Theil des Lumens durch weitere Vorschiebung des Pfropfes noch etwas grösser geworden; man glaubt in demselben ein feines Blutgefäss zu bemerken. Ein zweites, kleineres Hg-Tröpfchen hat sich von dem oberen abgelöst und liegt oberhalb des ersten in dem Eiter eingebettet.

20. Tag. Das feine Gefäss nicht mehr zu erkennen. Der Eiterpfropf allmälig noch gewachsen, ohne dass der freie Theil des Lumens unten sich vergrössert hat. Bindehautinjection sehr gering.

28. Tag. Der Eiterpfropf füllt jetzt das Röhrchen bis zu dem oberen Hg-tropfen; auch in dem frei gewordenen, unteren Ende des Röhrchens sammelt sich wieder etwas Exsudat.

50. Tag. Eiterpfropf wie früher, vom unteren Ende des Röhrchens zieht nach der Iris ein zarter Exsudatstreif hinüber. Kaum merkliche Bindehautinjection.

Anatomische Untersuchung.

Kammerwasser klar, enthält mässig zahlreiche, vereinzelt liegende Lymphkörperchen. Nach $^1/_2$ stündigem Stehen gerinnt es zu einer zarten Gallerte. Durch Salpetersäure entsteht eine starke Trübung, nach einiger Zeit feinflockiger Niederschlag.

Das Röhrchen lässt sich nach Abtrennung der Hornhaut leicht von der Iris abheben, wobei man von einem bluthaltigen Gefäss Nichts wahrnimmt. Nach vorsichtigem Zerbrechen des Röhrchens, das vorher gekocht war, lässt sich der Eiterpfropf in continuo herausschieben. Er besteht aus einer weichen Eitermasse; die gut erhaltenen Eiterkörperchen lassen sich leicht isoliren, man sieht kein Fibrin dazwischen. In dem Eiter eingebettet sind zwei Hg-Tröpfchen und ein Strang aus zart fibrillärem Bindegewebe, der vielleicht ein obliterirtes Gefäss einschliesst.

Versuch mit Quecksilber. (1883 Versuch XLIV.)

Dieser Versuch mit Quecksilber in engem Röhrchen stimmt in allen wesentlichen Punkten so genau mit dem vorhergehenden überein, dass ich über den Verlauf kürzer berichten kann.

Am 4. Tag fand sich wieder, nach vollständiger Resorption des die Pupille einnehmenden Fibrins das Röhrchen völlig frei auf dem lateralen Theil der Iris, in senkrechter Richtung, aufgelagert, der Hg-Tropfen nach oben, das Lumen von der Oeffnung an $1^1/_2$ mm weit mit Eiter gefüllt. Am 7. Tag erreichte der Eiterpfropf eine Länge von über 2 mm, die Injection der Bindehaut war schon fast verschwunden, und bei dem vollständigen Fehlen jeder sonstigen Exsudation auf Pupille und Iris das Bild ganz besonders merkwürdig und auffallend.

Die jetzt vorgenommene anatomische Untersuchung ergab in Bezug auf das Kammerwasser keine spontane Gerinnung und auch etwas geringeren Eiweissgehalt (starke Trübung mit Salpetersäure). Lymphkörperchen spärlich, einige rothe Blutkörperchen.

Das Röhrchen liess sich leicht von der Iris abheben, an der es nur mit seinem unteren Ende in einer durch den Druck entstandenen, rinnenförmigen Vertiefung festgeklebt war. In einer Glaszelle, in $^3/_4$ % NaCl-Lösung, bei ca. 100facher Vergrösserung untersucht, zeigt das Röhrchen sehr deutlich seinen Inhalt, der aus dicht gedrängten Eiterkörperchen besteht.

Die compacte Eitermasse hat eine Länge von $2^1/_4$ mm; nach oben gegen den Hg-Tropfen hört sie scharf mit einer rundlichen Kuppe auf, an deren Grenze man aber doch die Zusammensetzung aus Eiterkörperchen deutlich erkennt. An der Oeffnung grenzt daran noch $^1/_2$ mm weit eine lockere Einlagerung von Eiterzellen, welche hier einzeln neben einander liegen.

An der Stelle des Eindrucks auf der Iris lässt sich, dem Rande des Röhrchens entsprechend, von ersterer ein zarter Gewebsstreifen abziehen, der zum Theil aus ein- bis mehrkernigen Zellen von der Form und Grösse der Eiterzellen, aber mit eigenthümlich glasigem Protoplasma besteht, zum Theil aber aus grösseren, platten, endothelartigen Zellen. Das Gewebe der Iris zeigt sich an Durchschnitten gar nicht merklich verändert.

Um den Versuch auch an einem anderen Körpertheil zu wiederholen, habe ich ein entsprechend grösseres, mit Hg gefülltes und darüber mit Glaswolle verstopftes Röhrchen in die Bauchhöhle des Kaninchens eingeführt

und hier die gleiche Eitereinwanderung beobachtet, während ein gleichzeitig eingeführtes Controlröhrchen davon frei blieb. Der Versuch dient zugleich als Beweis, dass die Weiterverbreitung des Quecksilbers auf dem Wege der Diffusion, (durch die Glaswolle hindurch) erfolgt, weshalb ich ihn im XXXVI. Abschnitt im Zusammenhang mit anderen Diffusionsversuchen genauer mittheilen werde.

Ich habe dem beschriebenen Versuch noch eine andere Form gegeben, wodurch die eingewanderten Eiterkörperchen noch bequemer der mikroskopischen Untersuchung unterworfen werden können. Es wurden nämlich aus Paaren kleiner oval geschnittener Stücke von Deckglas capillare Kammern hergestellt, ähnlich den bekannten Glaskammern Zieglers, die mit ¾% NaCl-Lösung gefüllt, mit oder ohne Quecksilbertröpfchen in der Mitte, in die vordere Augenkammer eingeführt wurden.

Als zweckmässigste Methode der Herstellung dieser kleinen Kammern erwies sich folgende: Die beiden ovalen Gläschen von 5½ mm Länge und nicht ganz 3 mm Breite, vorher durch Erhitzen sterilisirt, werden auf ein gleichfalls vorher sterilisirtes Drahtsieb gelegt; in die Mitte des einen Gläschens wird ein feines Hg-Kügelchen gebracht und zu beiden Seiten nahe dem Rande je ein Schellackpartikelchen. Das zweite Gläschen wird übergedeckt und die Gläser auf dem Drahtsieb vorsichtig mit der Spiritusflamme bis zum Schmelzen des Schellacks erwärmt; durch den Druck des oberen Gläschens wird das Hg-Kügelchen ein wenig abgeplattet und durch das Erkalten des Schellacks in seiner Lage fixirt.

Das Ergebniss des Versuches war wiederum dasselbe, indem sich das Hg-Tröpfchen mit einem zierlichen schmalen Ring von Eiterzellen umgab, während sonst zwischen den Glasplatten nur vereinzelte Eiterkörperchen lagen. An den Schellackfleckchen war Nichts von Eiterkörperchen zu sehen, was als ein weiterer Beweis für die specifische Wirkung des Quecksilbers hervorzuheben ist. Der Gegenversuch ohne Quecksilber zeigte die Gläschen völlig klar und auch bei mikroskopischer Untersuchung nur einige wenige platte, pigmenthaltige Zellen der Aussenfläche aufgelagert.

Ueber den Vorgang der Einwanderung gab übrigens der Versuch keine weitere Aufklärung. Die Einwanderung war nach zwei Tagen, wo die Untersuchung stattfand, offenbar schon grösstentheils beendet. Die an den Hg-Tropfen stossenden Eiterzellen waren in Ruhe, liessen wenigstens keine deutlichen Bewegungen erkennen; die nahe am Rande des Hofes liegenden hatten amöboïde Formen und man sah sie auch Bewegungen ausführen; Ortsveränderungen wurden aber nicht mehr daran bemerkt. Ganz dasselbe ergab sich bei einem Versuch mit einer grösseren, gleich beschaffenen Deckglaskammer, die unter die Rückenhaut des Kaninchens eingeführt worden war. Die amöboïden Bewegungen der Zellen waren ziemlich lebhaft, aber erhebliche Ortsveränderungen waren, wenigstens im Verlauf einer halben Stunde, nicht zu constatiren.

Auch beim Frosch war das Ergebniss nach Einführung eines solchen Doppelgläschens in den Rückenlymphsack in der letzteren Beziehung nicht befriedigender, und es war schwieriger, Asepsis zu erhalten. Auf mangelhafte Reinheit in dieser Hinsicht ist es auch wohl zu schieben, dass hier kein so ausgesprochener Eiterungsring in der Umgebung des Tropfens auftrat, wenn auch im Allgemeinen das Resultat dasselbe war, Gruppirung der Eiterzellen in der Umgebung des Hg-Tropfens, und weit weniger zahlreiche, regellos angeordnete Eiterzellen, wo das Hg fehlte.

Vielleicht würde sich auch beim Frosch noch eine geeignetere Form des Versuches herausfinden lassen, da das Hg, wie die oben beschriebenen Folgen seiner Einführung in die vordere Kammer zeigen, auch bei diesem Thier dieselbe specifische Wirkung hat wie bei dem Kaninchen. Es ist übrigens merkwürdig, wie scheinbar ganz indifferente Substanzen hier schon eine reichliche Auswanderung hervorrufen. Ich kann die interessante Beobachtung von J. Arnold[1]) aus eigener Erfahrung bestätigen, dass aseptisch in den Rückenlymphsack eingeführte dünne Plättchen aus Hollundermark nach kurzer Zeit auf das Dichteste von Leukocyten durchsetzt werden. Ich habe mich auch durch nachträgliche Controlcultur eines Plättchens überzeugt, dass die Asepsis bei dem Versuch gewahrt geblieben war, und ferner gefunden, dass an der reichlichen Einwanderung nicht etwa die in den vertrockneten Zellen eingeschlossene Luft Schuld ist, da der Erfolg derselbe bleibt, wenn man durch Kochen der passend beschwerten Plättchen die Luft daraus vertreibt.

Bei den obigen Versuchen fehlt die Controle für die Reinheit von Mikrobien durch Culturen, an der übrigens nach dem ganzen Verlauf nicht zu zweifeln, und deren Nachweis streng genommen nicht einmal nöthig ist. Für die Prüfung der Attractionstheorie im Allgemeinen ist es ja gleichgültig, welche Substanz die Eiterzellen in das Röhrchen hineinführt. Doch wurden bei den folgenden Versuchen regelmässig auch Culturen vorgenommen, welche die Reinheit des Experimentes bewiesen. Dabei wurde zum Vergleich eine grössere Zahl von Versuchen angestellt mit Röhrchen, welche nur mit Luft, oder destillirtem Wasser, oder natürlichem oder künstlichem Humor aqueus ($^3/_4$% NaCl mit 1 p. m. Natriumcarbonat) gefüllt waren. Um das Anziehungsvermögen verschiedener chemischer Substanzen für Leukocyten zu erproben, wurde in der Regel so verfahren, dass an einem Auge desselben Thieres das mit der betreffenden Substanz theilweise gefüllte Versuchsröhrchen, am anderen Auge ein mit indifferenter Flüssigkeit oder Luft gefülltes Controlröhrchen in die vordere Augenkammer eingeführt und nach Beendigung des Versuchs beide Röhrchen durch Cultur auf oder in Nährgelatine auf ihre Reinheit von Mikrobien geprüft wurden.

1) J. Arnold. Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen. Arch. f. mikr. Anat. XXX. 2. (1887.)

Das Ergebniss der Versuche mit den Controlröhrchen habe ich schon bei den Fremdkörpern in der vorderen Kammer (Abschnitt XVI, S. 210—213) ausführlich mitgetheilt. Um es hier in Kürze nochmals zu wiederholen, so zeigte sich, dass auch bei den mit indifferenter Flüssigkeit gefüllten Controlröhrchen eine geringe Einwanderung von Eiterkörperchen in das Röhrchenlumen stattfand, die aber an Menge nicht entfernt mit der bei Quecksilber oder Kupfer zu vergleichen war. Der Eiter bildete einen minimalen, gewöhnlich nur mit der Lupe deutlich erkennbaren Absatz im Grunde des Röhrchens, von $^1/_1$—$^1/_3$, höchstens $^1/_2$ mm Höhe, welcher in der Regel erst nach 5—6 Tagen, selten schon früher, bemerkbar war und im weiteren Verlauf selbst nach Wochen nicht zunahm, im Gegentheil mitunter, wohl in Folge von Lageveränderungen des Röhrchens, sich später etwas verminderte.

Nur einmal, wo das Röhrchen horizontal unten lag, war kein deutlicher Absatz zu bemerken.

Bei 10 gelungenen Versuchen dieser Reihe erwies sich durch Controlcultur das Röhrchen nach Beendigung des Versuches immer frei von Mikrobien, so dass also die geringe Eitereinwanderung nicht auf diese Ursache bezogen werden kann. Auch die wiederholt vorgenommene mikroskopische Untersuchung des Röhrcheninhaltes auf Mikroorganismen ergab stets ein negatives Resultat. Das Röhrchenlumen enthielt ausser den Eiterzellen ein zartes Fibrinnetz, und in der Nähe der Oeffnung fand sich auf der Innenwand ein bald mehr, bald weniger entwickelter, nicht continuirlicher Belag zarter, endothelartiger Zellen.

War das Röhrchen nur mit Luft gefüllt, so kam es zu keiner für das blosse Auge sichtbaren Eitereinwanderung; doch fehlte der Endothelbelag der Innenwand auch hier nicht, und in dem das Lumen ausfüllenden zarten Fibrinnetz waren auch einzelne Eiterkörperchen eingelagert. Da die Luft in der Regel längere Zeit bis zur Resorption nöthig hatte, so war natürlich der Diffusionsverkehr zwischen Röhrcheninhalt und Umgebung bedeutend erschwert, wodurch der viel geringere Erfolg erklärt wird.

So auffallend es auf den ersten Blick erscheinen mag, dass ein chemisch so indifferenter Körper, wie ein mit destillirtem Wasser oder schwacher NaCl-Lösung gefülltes Glasröhrchen, eine wenn auch minimale, doch für das blosse Auge sichtbare Eiteransammlung veranlassen soll, so stimmt dies doch ganz mit den sonstigen Erfahrungen überein, die ich im XVI. Abschnitt über die Wirkung fremder Körper aus Glas in der vorderen Augenkammer und im Corpus vitreum mitgetheilt habe. Es schien sich daraus zu ergeben, dass auch das Glas als eine, wenn auch nur sehr schwach wirkende entzündungerregende Substanz gelten muss, die in den Säften des Körpers nicht völlig unlöslich, im Stande ist, leichte Gewebsproliferation hervorzurufen und auch in geringem Grade die Leukocytenbewegung anzuregen.

In auffallendem Gegensatz zu der minimalen Wirkung der mit indifferenter Flüssigkeit gefüllten Controlröhrchen steht die reichliche Eitereinwanderung bei Kupfer und Quecksilber, bei welcher sich das ganze Röhrchen mehr oder minder vollständig bis zum Fremdkörper hin mit Eiter füllte. Wenn man bedenkt, wie verschwindend gering, zumal bei Quecksilber, die zur Lösung kommenden Mengen von wirksamer Substanz nur sein können, so muss man staunen, dass dieselben doch eine so prompte und auffällige Wirkung ausüben. Diese Beobachtungen stehen aber ganz im Einklang mit denen, welche bei directer Einführung der gleichen Substanzen in die vordere Kammer gemacht wurden.

Bei Prüfung einer Anzahl anderer chemischer Substanzen erwies sich der Röhrchenversuch, wie zu erwarten stand, als äusserst feines Reagens für deren Fähigkeit, die Leukocytenbewegung anzuregen. Es tritt dies besonders bei solchen schwer löslichen Substanzen hervor, deren Wirkung auf die Gefässe gering ist, so dass die Leukocyteneinwanderung in das Röhrchen während des Lebens fast die einzige in die Augen fallende Erscheinung ist. Ihr Grad wechselt, je nach der Natur der Substanz, erheblich; sie kann auch bei den schwerlöslichsten Substanzen in gewissem Grade auftreten, während sie bei anderen, auch weniger schwer löslichen, völlig vermisst wird.

Aehnliche Wirkungen wie mit Kupfer und Quecksilber wurden, wie schon oben berichtet ist, erhalten mit Zinnober (XXXIII. Abschnitt) und mit Indigo (XXVIII. Abschnitt); etwas schwächer mit Schwefel und Phosphor; selbst Substanzen, wie Baryumsulfat, krystallinische Kieselsäure und Graphit gaben im Vergleich mit den Controlröhrchen deutliche positive Resultate; sehr gering, aber doch wahrscheinlich als positiv zu betrachten, waren die Resultate mit Goldpulver und Platinschwarz (XXXIII. Abschnitt).

Auch von Säuren und Alkalien benutzte ich solche, die schwer löslich sind, da sonst wegen der raschen Diffusion eine zu vorübergehende Wirkung zu erwarten war. Von Säuren wurde positive Wirkung erhalten mit Borsäure, dagegen kein Erfolg mit Salicylsäure und Harnsäure; ebenso wenig mit Magnesia, die als alkalische Substanz geprüft wurde. Dagegen lieferte Chininsulfat ein positives Resultat.

Ich berichte zunächst noch über die hierher gehörigen Versuche mit chemischen Substanzen, die nicht schon in früheren Abschnitten mitgetheilt worden sind.

Versuch mit Schwefel (1886 Versuch 54 a und b).

Röhrchen im Grunde mit Schwefelmilch, oben mit destillirtem Wasser gefüllt; am anderen Auge zur Controle Röhrchen mit destillirtem Wasser. Antiseptische Cautelen.

Nach zwei Tagen Schwefelröhrchen von der Mündung ab $1^1/_2$ mm weit mit Eiter gefüllt. Die Eitereinlagerung nimmt während 8 Tagen noch langsam zu, bis ca. 2 mm, und erstreckt sich bis zu dem Schwefelabsatz; die Mündung des Röhrchens von etwas Fibrin verdeckt.

Nach 14 Tagen fällt das Röhrchen, nach Resorption des Fibrins, wodurch es der Iris anhaftet, auf den Boden der vorderen Kammer. Während der ersten 8 Tage leichte Injection. Controlröhrchen zeigt einen geringen Absatz von höchstens $^3/_4$ mm Höhe. Versuch beendigt, beide Röhrchen auf Gelatine gebracht zum Culturversuch, der negativ ausfällt. Der Inhalt der Röhrchen durch mikroskopische Untersuchung als Eiter erwiesen.

Versuch mit Phosphor (1886 Versuch 53 a und b).

Röhrchen mit einem kleinen Stückchen amorphen Phosphors im Grunde, am anderen Auge Controle mit destillirtem Wasser allein.

Nach zwei Tagen ist das Phosphorstück von $1^1/_4$ mm hohem eitrigem Absatz eingeschlossen, darüber zarter Belag der Wandung. Geringe Bindehautinjection, aber Iris ziemlich stark hyperämisch. Der Eiter nimmt weiterhin nur noch wenig zu; im Controlröhrchen ist der Absatz nur ca. $^1/_4$ mm hoch.

Section nach 13 Tagen. Controlcultur negativ. Der Absatz besteht aus dicht gedrängten Eiterkörperchen, desgleichen darüber der lockere Belag der Wandung. Nur in der Nähe der Mündung zwischen den Eiterkörperchen ein wenig Fibrin und einige der Wand aufgelagerte platte Spindelzellen.

Versuch mit Borsäure (1886 Versuch 47 a und b).

Das mit Borsäure zum Theil gefüllte Röhrchen wird in concentrirter Borsäurelösung im Dampftopf zur Sterilisirung erhitzt; doch löst sich dabei etwas auf und es bleibt nur der Grund mit Borsäure bedeckt. Am Tage nach der Einführung ist der Borsäure-Absatz an dem in der vorderen Kammer liegenden Röhrchen bis auf einen geringen Rest verschwunden, doch muss das Röhrchen noch eine ziemlich concentrirte Borsäure-Lösung enthalten.

Erst nach 3 Tagen Beginn von eitrigem Absatz im Borsäureröhrchen, der nach 10 Tagen $1^3/_4$ mm hoch geworden ist und von da an nicht mehr merklich zunimmt. 8 Tage lang leichte Injection. Das Controlröhrchen zeigt nur eine Spur von Absatz. Controlcultur auf Gelatine nach 14 Tagen angestellt, bleibt negativ. Eitergehalt der Röhrchen mikroskopisch bestätigt, in der Nähe der Mündung auch etwas Fibrin und einzelne der Innenwand angelagerte spindelförmige Zellen, wohl endothelialer Natur.

Versuch mit Magnesia usta (1886 Versuch 48 a und b).

Im oberen Theil des Röhrchens war etwas Luft, deren Resorption einige Tage in Anspruch nahm. Allein auch nachher kam es nur zu einem zarten Belag der Innenwand mit Eiterzellen, nicht mehr als ich es sonst zuweilen bei Controlröhrchen gefunden hatte, während das Controlröhrchen noch etwas weniger Eiterzellen enthielt.

Versuch mit Salicylsäure (1886 Versuch 50).

Bei diesem Versuche waren gar keine Eiterzellen im Lumen nachzuweisen; erst nach 10 Tagen bemerkte man ein wenig Exsudat im Lumen, oberhalb der Salicylsäure, das weiterhin noch etwas zunahm, sich aber nach 14 Tagen bei mikroskopischer Untersuchung nur als amorphe, feinkörnige Substanz darstellte, ohne Spur von zelligen Elementen. Salicylsäure war jetzt im Lumen nicht mehr vorhanden.

Versuch mit Harnsäure (1886 Versuch 49).

Nach 14 Tagen fand sich oberhalb der grösstentheils ungelöst gebliebenen Substanz nur ein sehr geringer, lockerer Belag der Innenwand mit Eiterzellen, für das blosse Auge eben zu erkennen, nebst vereinzelten, der Innenwand aufgelagerten, endothelartigen Zellen, also nicht mehr als bei Controlröhrchen mit destillirtem Wasser gefunden wurde.

Diese Erfahrung steht im Einklang mit dem im XXIX. Abschnitt mitgetheilten, nahezu negativen Ergebniss der übrigen von mir über die entzündungerregende Wirkung der Harnsäure angestellten Versuche.

Von besonderem Interesse schien es mir nun, mit Hülfe des Röhrchenversuchs die Wirkung des Chinins zu prüfen, weil bekanntlich Binz[1]) eine lähmende Wirkung dieses Medicamentes auf die Bewegungen der Leukocyten und eine dadurch bedingte Hemmung der Auswanderung nachgewiesen hat. Meine Erwartungen in dieser Beziehung wurden aber getäuscht, da in das theilweise mit Chininsulfat gefüllte Röhrchen eine ziemlich reichliche Einwanderung von Eiterzellen erfolgte.

Bei gleichzeitiger Einführung eines mit Chininsulfat und eines mit Quecksilber gefüllten Röhrchens in die vordere Kammer desselben Auges, wurde die Wirkung des Quecksilbers nicht gestört und die Einwanderung erfolgte an dem Hg-Röhrchen rascher und reichlicher, an dem Chininröhrchen langsamer und in geringerer Menge, ganz wie bei getrennter Einführung beider Röhrchen.

Versuch mit Chinin (1886 Versuch 35).

Das vorher sterilisirte Röhrchen von 6 mm langem und 1 mm weitem Lumen wird zur Hälfte mit fein gepulvertem Chininsulfat gefüllt und durch Eintauchen in frisch gekochte, heisse Lösung von Chininsulfat die Luft daraus vertrieben. Einführung durch Lanzenschnitt in die vordere Kammer vom Kaninchen gut gelungen, Mündung nach oben gerichtet. Vier Tage lang ist an dem Röhrchen nur eine dünne Fibrinhülle an derMündung zu bemerken, bei leichter Injection und sehr geringer Hornhauttrübung.

Nach 8 Tagen ist die Mündung von einem Knopf eitrigen Exsudates bedeckt, der sich noch etwa $2^1/_2$ mm weit in das Lumen hineinzieht. Ein feiner Gefässbüschel erstreckt sich in der Hornhaut nach der Stelle hin. Im Grunde des Röhrchens, durch einen freien Zwischenraum von dem Eiter getrennt, liegt noch etwa 2 mm hoch ungelöstes Chinin, während ein Theil davon durch Lösung verschwunden ist. Die Aussenfläche des Röhrchens ist stellenweise von einer zarten, braun pigmentirten Auflagerung bedeckt.

Section nach 11 Tagen. Röhrchen auf Gelatine gebracht zum Culturversuch, der negativ ausfällt. Die mikroskopische Untersuchung des Eiters, von dem Etwas auf der Iris haften geblieben ist, zeigt zwischen dicht gedrängten Eiterkörperchen grosse rundliche Körnchenzellen, zum Theil mit braunen Pigmentkörnchen erfüllt, die mit gelbem Blutlaugensalz und Salpetersäure keine Eisenreaction geben, daher wohl von der Iris abstammen. Das Röhrchen ist auf $2^3/_4$ mm von der Mündung mit einer dichten Eitermasse gefüllt, die an lockeren Stellen und an herausgeholten Proben lauter typische Eiterzellen erkennen lässt. Im Grunde liegt noch ungelöstes Chinin, das den Rest des Röhrchenlumens ausfüllt. Auch Tinctionspräparate des Eiters lassen keine Mikrobien erkennen. Der Belag des Röhrchens besteht aus grossen, vielgestaltigen platten Zellen und verästelten Pigmentzellen, die ganz denen der Iris gleichen.

Versuch mit Chinin und Quecksilber (1886 Versuch 36).

Das eine Röhrchen, $5^3/_4$ mm lang, halb mit Chininsulfat, halb mit conc. Chininlösung, das andere, $6^1/_4$ mm lang, 2 mm weit mit Quecksilber, der übrige Theil mit sterilisirtem Wasser gefüllt; ersteres kommt in den lateralen, letzteres in den medialen Theil der vorderen Kammer

---

1) Binz. Ueber die Einwirkung des Chinin auf Protoplasmabewegung. Arch. f. mikrosk. Anat. III. S. 383 (1867).

Derselbe. Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 8. 1868.

Scharrenbroich. Ueber das Chinin als Antiphlogisticum. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1867. N. 52.

zu liegen, die Mündung nach oben; Versuch glatt ausgeführt und aseptisch gelungen. Nach zwei Tagen auffallender Unterschied zwischen beiden Röhrchen, das Lumen des Chininröhrchens frei von Exsudat, im Hg-Röhrchen 1 mm hoch Eiter oberhalb des Quecksilbers; die Oeffnung bei beiden von etwas Fibrin bedeckt. Nach 4 Tagen hat der eitrige Inhalt des Hg-Röhrchens eine Höhe von fast 2 mm; im Chininröhrchen zeigt sich davon noch Nichts, nur die Fibrinhülle der Mündung ist etwas dicker geworden. Nach 10 Tagen ist das Hg-Röhrchen fast ganz mit Eiter gefüllt, der, unten ganz compact, nur in der Nähe der Mündung auf ca. $1^1/_2$ mm etwas locker ist. Im Chininröhrchen findet sich jetzt ebenfalls, im ganzen oberen Theil, mehr lockeres eitriges Exsudat, unten noch ungelöstes Chinin. Neben der Mündung des Chininröhrchens, in den tiefsten Hornhautschichten, ein kleines rundliches Infiltrat. Beide Röhrchen zeigen wieder zarte, braun pigmentirte Auflagerung der Aussenwand.

Auch hier gab der Culturversuch auf Gelatine ein negatives Resultat. Nach Beendigung desselben wurde durch mikroskopische Untersuchung des Röhrcheninhaltes bestätigt, dass es sich um Eiter handelte. In dem Chininröhrchen lagen nahe der Oeffnung auch grosse Körnchenzellen, weiter nach innen folgte ein zartes Fibrinnetz mit zahlreichen eingelagerten Eiterzellen, im Grunde ungelöste Chininkrystalle.

Die Versuche zeigen, dass das Chininsulfat bei der zur Wirkung kommenden Concentration nicht nur nicht im Stande war, die Einwanderung der Leukocyten in das mit Quecksilber gefüllte Röhrchen zu hindern, sondern dass eine solche sogar in das mit Chinin gefüllte Röhrchen selbst stattfand, die aber im Vergleich mit der des Quecksilberröhrchens beträchtlich verzögert und auch geringeren Grades war. Die Menge des Eiters in dem Chininröhrchen war aber bei beiden Versuchen doch ziemlich bedeutend und unverhältnissmässig viel grösser, als ich sie jemals bei Röhrchen mit destillirtem Wasser oder $^3/_4$% NaCl-Lösung beobachtet habe. Es scheint hieraus zu folgen, dass das Chininsulfat in sehr geringen Concentrationen keine lähmende, sondern vielmehr eine begünstigende Wirkung auf die Wanderung der Leukocyten ausübt. Es würde hiernach die Wirkungsweise des Chinins qualitativ ganz mit derjenigen übereinstimmen, welche ich für die entzündungerregenden Schädlichkeiten annehmen zu müssen glaube.

Prüfen wir, ob und wie weit sich diese Versuchsergebnisse mit den sonst bekannten Thatsachen in Einklang bringen lassen, so ist vor Allem hervorzuheben, dass die lähmende Wirkung des Chinins auf die Leukocyten nach den Angaben aller Beobachter nur bei einer gewissen Concentration der Lösung eintritt. Nach Scharrenbroich, welcher unter der Leitung von Binz gearbeitet hat[1]), tritt sie bei Blut vom Menschen und vom Frosch auf dem heizbaren Objecttisch noch sicher ein bei Zusatz der gleichen Menge einer Lösung von 1 : 1500, weniger sicher von 1 : 2000—2500; Appert[2]) fand in Chinin-

1) Loc. cit.

2) Appert. Der Einfluss des Chinin auf die Auswanderung der weissen Blutkörper bei der Entzündung. Virch. Arch. LXXI. S. 364—399 (1877.)

lösungen von 1 : 2500—3000 erst nach etwa zwei Stunden eine Beschränkung der Bewegungen der Froschleukocyten, bei schwächeren Concentrationen war keine Wirkung mehr nachweisbar. Bei Berieselung einer Wundfläche durch eine 1—2 p. m. Chininlösung wird nach Appert die Leukocytenemigration aufgehoben, aber ohne dass dabei eine Veränderung der noch in den Blutgefässen zurückgebliebenen Leukocyten beobachtet wird. So fanden auch Eberth und Disselhorst[1]) beim Frosch nach permanenter Chininirrigation (1 : 2000) die Leukocyten in den Gefässen vollkommen lebensfähig. Auch durch subcutane Application von Chinin kann beim Frosch die Emigration am Mesenterium gehindert werden. Binz ermittelte als Grenze der wirksamen Dosis 1 : 4000—5000 des Körpergewichtes; Appert giebt an, dass bei einer Dosis von 1 : 3500—4000 des Körpergewichtes sowohl Auswanderung als Randstellung der Leukocyten verhindert werden und dass dabei die intravasculären Zellen wenig oder gar keine Bewegungen zeigen. Geringere Dosen wirken schwächer, und weniger als 1 : 8000 des Körpergewichts nicht mehr in nachweisbarem Maasse. Uebrigens scheint die Wirkung selbst bei toxischen Dosen des Chinins rasch vorüberzugehen, denn Engelmann[2]) fand, dass die Lymphzellen von Fröschen, die durch subcutane Einspritzung grosser Dosen von Chininsulfat getödtet waren, noch nach Stunden lebhafte Bewegungen zeigten.

Da das neutrale Chininsulfat, dessen ich mich bei den oben mitgetheilten Versuchen bediente, 788 Theile Wasser zur Lösung braucht, so bedurfte es nur einer 4fachen Verdünnung der concentrirten Lösung, um an die Grenze der Wirkungsfähigkeit des Chinins auf die amöboïden Bewegungen zu gelangen. Da das Röhrchen Anfangs oberhalb des Chininpulvers mit concentrirter Lösung gefüllt war, so ist es wohl möglich, dass die Concentration, in welcher das Chininsulfat an den benachbarten Gefässen anlangte, gross genug war, um hier die Auswanderung eine Weile zurückzuhalten, während auf grössere Entfernung die Verdünnung schon zu stark wurde; hierdurch würde sich die verspätete Leukocyteneinwanderung in das Chininröhrchen und die ungestörte Einwanderung in das gleichzeitig eingeführte Quecksilberröhrchen sehr befriedigend erklären. Nachdem einmal die den oberen Theil des Röhrchens ausfüllende concentrirte Chininlösung durch Diffusion verschwunden war, erfolgte die Lösung des unten liegenden Chininpulvers gewiss sehr langsam und es ist wohl anzunehmen, dass an der Mündung des Röhrchens die Lösung schon ziemlich verdünnt war, weil bei seiner Enge und nach oben gerichteten Oeffnung der Ausgleich nur durch Diffusion und nicht durch Flüssigkeitsströmungen zu Stande kommen konnte. So ist also sicher, dass selbst an die am meisten benachbarten Gefässe der Iris nur eine sehr verdünnte Chininlösung gelangen konnte.

1) Disselhorst. Studien über die Emigration farbloser Zellen aus dem Blute. Virch. Arch. CXIII. S. 116. (1888).

2) Engelmann. Protoplasma- und Flimmerbewegung in Hermann's Handb. d. Physiol. I. 1. S. 364. (1879).

In den bisher bekannten Erfahrungen ist also Nichts enthalten, was mit dem Ergebniss der oben berichteten Versuche und deren Deutung im Widerspruch stände. Es würde nun von grossem Interesse sein, zu prüfen, ob wirklich, wie diese Versuche erwarten lassen, durch Berieselung von Wundflächen beim Frosch mit sehr verdünnten Chininlösungen eine Zunahme der Leukocytenemigration sich beobachten lässt, worauf bei den bisherigen Versuchen, wie es scheint, noch nicht genügend geachtet worden ist.

Ist die eitererzeugende Wirkung der in dem Röhrchen eingeführten Substanz noch stärker als bei Kupfer und Quecksilber, wie dies bei sterilisirter Staphylococcusmasse und bei den daraus dargestellten wässerigen und alkoholischen Extracten der Fall ist, so kommt es nicht nur zu einer Eiteransammlung in dem Röhrchen selbst, sondern es treten an der Mündung knopfförmige Anhäufungen von eitrigem Exsudat auf, oder es wird das Röhrchen, von der Mündung ausgehend, mehr oder minder vollständig in eitriges Exsudat eingehüllt. Auch bei diesen Versuchen ergiebt sich durch die Beobachtung der Eitereinwanderung in das Röhrchen eine Bestätigung der Attractionstheorie, indem die Oeffnung von Anfang an durch Fibrin verschlossen war, die Eiterkörperchen also nur durch active Wanderung in das Lumen eindringen konnten. (Vergl. die Beobachtung von 1886 Vers. 10 auf S. 146.) Kommt die Oeffnung an die hintere Hornhautfläche zu liegen, so entstehen an der Stelle in den tiefsten Hornhautschichten umschriebene eitrige Infiltrate, die wohl darauf zurückzuführen sind, dass ein Theil der entzündungerregenden Substanz in die Hornhaut hinein diffundirt und hier als Attractionscentrum für die aus den Gefässen des Hornhautrandes auswandernden Leukocyten dient.

Dieselben Erscheinungen, Eitereinwanderung in das Röhrchen und eitrige Infiltration der tiefen Hornhautschichten, die sich bis zu eitriger Erweichung und Schmelzung des Gewebes steigert, treten auch, wie oben ausführlich beschrieben wurde, bei Einführung eines mit einem Tröpfchen reinen Crotonöls versehenen Röhrchens ein. Die allgemeine Entzündung ist hier verhältnissmässig gering und die Eiterung streng local, was bei der bekannten Stärke der Crotonwirkung sich nur dadurch erklären lässt, dass die in das Röhrchen eingeschlossene ölige Substanz sich nur in minimalster Menge nach unten verbreiten kann und nicht über die nächste Umgebung des Röhrchens vordringt.

Anders bei Substanzen, die bei gleich starker nekrotisirender Wirkung sich durch eine grössere Löslichkeit auszeichnen, wie das von mir aus dem Staphylococcus aureus dargestellte Phlogosin (XIII. Abschnitt) und das Thiodiglycolchlorid (XXVI. Abschnitt). Obwohl durch die Art der Einführung der directe Contact mit den Geweben des Auges verhütet ist, so kommt es hier doch in weitester Ausdehnung zu höchst intensiver Entzündung, während die nähere Umgebung der Nekrose anheim fällt. In das Röhrchen

selbst findet hier im ersten Stadium wohl auch etwas Leukocyteneinwanderung statt, die aber sehr bald bei Ueberhandnahme der nekrotisirenden Wirkung zum Stillstand kommt.

Die arsenige Säure (XXI. Abschnitt) bewirkt bei dem Röhrchenversuch keine Spur von Leukocyteneinwanderung, was sich durch ihre besonders stark nekrotisirende Wirkung erklärt. Die eitrige Entzündung trat dabei erst in weiter Entfernung von dem Röhrchen, in der Conjunctiva und am Hornhautrande auf. (Auch bei directer Einführung wurde nur eine geringe, Anfangs in ziemlich bedeutendem Abstand auftretende, Eiteransammlung beobachtet.)

Aehnlich verhielt es sich bei dem Röhrchenversuch mit einem kleinen Stückchen Jequirity (XXVII. Abschnitt).

Die ausführlich geschilderten Vorgänge bei den soeben mitgetheilten Versuchen lassen, wie mir scheint, nur eine Deutung zu, sie liefern eine directe und unzweifelhafte Bestätigung der Attractionshypothese.

Wie sollten die Eiterkörperchen, wenn sie nicht durch eine Zugwirkung in das Röhrchen geführt werden, in so kurzer Zeit und in solcher Menge in dasselbe hinein gelangen, während ausserhalb Nichts von Eiter zu sehen ist? Wie könnte man sich die gegen die Schwere von unten nach oben hin erfolgende Füllung des Röhrchens anders erklären? wie den Umstand, dass die Eiterzellen auch durch eine die Oeffnung verschliessende Fibrinschicht hindurch in das Röhrchen eindringen? Ein zufälliges Hineinfallen oder eine Ansammlung abgestorbener Zellen ist bei der beschriebenen Versuchsanordnung unmöglich. Nur die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, dass neben der Einwanderung auch eine Vermehrung der eingewanderten Eiterkörperchen mit im Spiel sein könnte. Diese Annahme wird aber höchst unwahrscheinlich, wenn man bedenkt, dass eine Proliferation, die mit einer stetigen Vermehrung der Masse einhergeht, bei der die letztere um das Doppelte und Dreifache zunimmt, doch auch eine entsprechende Zufuhr von Substanz voraussetzt, die in dem engen, auf den bescheidensten Zufluss von Ernährungsmaterial angewiesenen Röhrchenlumen sicherlich nicht zu Gebote steht. Man ist daher vollkommen berechtigt, nur die Einwanderung als in Betracht zu ziehende Quelle für die Füllung des Röhrchens anzusehen.

Zur Erklärung der Attractionswirkung kann man annehmen, dass der von einer stärkeren Concentration der wirksamen Substanz getroffene Theil der Zelle zu lebhafteren Contractionen angeregt wird, als der von einer schwächeren Concentration getroffene Theil, wodurch eine nach der Seite der stärkeren Concentration gerichtete Ortsveränderung eintreten muss. Nimmt die Concentration noch weiter zu, so geht nach den oben gemachten Annahmen die erregende Wirkung in eine lähmende über, und die Bewegungen hören völlig auf. Es lässt sich denken, dass unter gewissen Umständen auch eine abstossende

Wirkung auftreten könnte, nämlich dann, wenn die Concentration gerade so stark ist, um den abgewandten Theil der Zelle noch lebhaft zu erregen, während der zugewandte Theil schon weniger stark oder gar nicht mehr erregt wird. In der That sind auf anderen Gebieten, wo ähnliche Vorgänge auftreten, auch abstossende Wirkungen beobachtet worden, worauf ich gleich näher eingehen werde.

Ich habe schon in der vorläufigen Mittheilung über meine Arbeiten auf die Uebereinstimmung zwischen der Wirkung der entzündungerregenden Substanzen auf die Leukocyten mit den von Engelmann[1]) und Pfeffer[2]) entdeckten Attractionswirkungen gewisser chemischer Stoffe auf pflanzliche Zellen und Mikroorganismen hingewiesen, welche von Pfeffer wegen der Aehnlichkeit mit den durch Lichtwirkung erzeugten Vorgängen der Phototaxis mit dem Namen der Chemotaxis belegt worden sind. Die Uebereinstimmung ist in der That so vollständig, dass auch die Anregung der Leukocytenbewegungen durch die Entzündungsreize unter die chemotaktischen Wirkungen einzureihen ist. Als ich meine Untersuchungen begann, war mir von derartigen Thatsachen noch Nichts bekannt und ich bin ganz unabhängig von den darüber gemachten Mittheilungen auf die gleiche Deutung meiner Beobachtungen gekommen[3]). Die Uebereinstimmung mit den auf so völlig anderen Gebieten gewonnenen Ergebnissen gereicht nicht nur den meinigen zu einer wesentlichen Stütze, sondern zeigt auch, dass es sich dabei um Vorgänge von ganz fundamentaler Bedeutung handelt.

Im Einzelnen finden sich in Bezug auf die Art und Menge der wirksamen Stoffe und die besondere Form ihrer Wirkung grosse Verschiedenheiten. Die chemotaktische Empfindlichkeit ist, in so weiter Verbreitung sie auch auftritt, doch an gewisse Arten und Zellenformen gebunden, bei denen sie eine bestimmte Function zu verrichten hat; sie kann bald Zwecken der Ernährung, bald der Fortpflanzung in der mannigfachsten Weise dienstbar sein, woran sich ihre Wirkung zur Erhaltung des individuellen Lebens bei der Entzündung unmittelbar anreiht.

---

1) Th. W. Engelmann. Neue Methode zur Untersuchung der Sauerstoffausscheidung pflanzlicher und thierischer Organismen. Pflüger's Arch. XXV. S. 285 ff. (1881). — Derselbe. Zur Biologie der Schizomyceten. Ibid. XXVI. S. 537. (1882.)

2) W. Pfeffer. Locomotorische Richtungsbewegungen durch chemische Reize. Ber. der deutsch bot. Ges. 1883. — Derselbe. Ueber chemotaktische Bewegungen der Bakterien, Flagellaten und Volvocineen. Unters. aus d. bot. Inst. in Tübingen. Bd. II. S. 582—662 (1888). — Derselbe. Ueber Anlockung von Bakterien und einigen anderen Organismen durch chemische Reize. Humboldt. VII. 6. (1888).

3) Im Verlauf meiner Untersuchungen erschienen 1881 die Mittheilungen Engelmann's über die Wirkung des Sauerstoffs auf die Bewegungen der Bakterien, die wegen der Analogie mit meinen Beobachtungen gleich mein besonderes Interesse erregten; von den den meinigen viel näher stehenden Beobachtungen Pfeffer's und anderer Botaniker über die Attractionswirkung gelöster Substanzen, deren erste Mittheilung wohl in das Jahr 1883 fällt, erhielt ich erst nach Abschluss meiner Röhrchenversuche Kenntniss.

Es ist hier nicht der Ort, auf die chemotaktischen Vorgänge im Pflanzenreich näher einzugehen, doch möchte ich wenigstens zum Vergleich einige der wichtigeren Beobachtungen kurz anführen.

Wie Th. Engelmann fand, streben in einer Flüssigkeit, in welcher chlorophyllhaltige Pflanzenzellen Sauerstoff entwickeln, gewisse Bakterien sehr lebhaft nach dem Orte der Sauerstoffentwickelung hin und sammeln sich daselbst in solcher Menge an, dass dieser Vorgang als feines Reagens für das Vorhandensein geringer Sauerstoffmengen benutzt werden kann. Die Wirkung des Sauerstoffs ist von seiner Spannung abhängig und hat bei einem gewissen Grade derselben ein Optimum, während bei sehr hoher Spannung ein lähmender Einfluss Platz greift. Auch Kohlensäure wirkt bei mässiger Zufuhr excitirend, bei reichlicher und länger anhaltender lähmend.

Nach Pfeffer's Entdeckungen ist für die Spaltpilze jeder gute Nährstoff ein Reizmittel, welcher dieselben veranlasst, nach dem Orte der stärksten Concentration der Lösung hin zu wandern.

So wirkt z. B. eine Lösung von Fleischextract als Lockmittel für die Schwärmsporen von Saprolegnia und Trepomonas agilis. Die schwärmenden Samenfäden der Farne werden durch Aepfelsäure, die in dem geöffneten Archegonium enthalten ist, nach diesem hingelockt und dadurch die Befruchtung vermittelt; für die Samenfäden der Laubmoose ist Rohrzucker das specifische Reizmittel. Ganz ähnlich wie bei meinen Röhrchenversuchen wandern die betreffenden Zellen in kleine, mit der Flüssigkeit gefüllte Röhrchen ein und lassen sich sogar auf diese Art, wenn sie in geringer Menge in der Flüssigkeit enthalten sind, daraus sammeln. Gewisse Stoffe üben im Gegentheil eine abstossende Wirkung aus, darunter zum Theil auch die stärkeren Lösungen von Substanzen, welche in schwächerer Lösung anziehend wirken, was mit dem Verhalten der Leukocyten harmonirt. Uebereinstimmend ist auch in beiden Fällen die äusserst geringe Menge der zu einer Wirkung erforderlichen Substanz.

Auch an den Plasmodien von Myxomyceten sind, von Stahl, anziehende und abstossende chemotaktische Wirkungen beobachtet. Es gehören hierher ferner gewisse Bewegungen feststehender Pflanzentheile, so die Krümmungen der Blattorgane fleischverdauender Pflanzen unter dem Reiz der Nährstoffe, gewisse bei der Befruchtung eintretende Richtungsbewegungen der Blütentheile etc.

Die angeführten Beispiele werden genügen, um die weite Verbreitung und hohe Bedeutung der chemotaktischen Vorgänge in der Natur zu zeigen und deren Uebereinstimmung mit dem Verhalten der Leukocyten darzuthun.

Nachtrag.

Bestätigende Beobachtungen anderer Forscher.

Vor Kurzem ist eine Arbeit erschienen von J. Massart und Ch. Bordet[1]), in welcher, ohne Kenntniss meiner schon zwei Jahre vorher gemachten Mittheilung[2]), dieselbe Ansicht über die Irritabilität der Leukocyten aufgestellt und durch Versuche bewiesen wird.

1) J. Massart et Ch. Bordet. Recherches sur l'irritabilité des leucocytes et sur l'intervention de cette irritabilité dans la nutrition des cellules et dans l'inflammation. Journ. publ. p. la Soc. r. des Sc. méd. et nat de Bruxelles. 3. févr. 1890.

2) Th. Leber. Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungerregenden Schädlichkeiten. Fortschr. d. Med. 15. Juni 1888.

Diese Arbeit ist mir eine willkommene Bestätigung; da meine einschlägigen Untersuchungen schon vor Jahren angestellt und abgeschlossen sind und ihr wesentliches Ergebniss in der citirten Mittheilung mit klaren Worten angegeben ist, so darf ich in Bezug darauf wohl die Priorität in Anspruch nehmen. Die genannten Forscher haben auch ähnliche Versuche wie ich mit nicht sterilisirten und sterilisirten Reinculturen verschiedener Pilze angestellt, welche, in Röhrchen in die Bauchhöhle des Frosches eingeführt, nach 24 Stunden sich mit Leukocyten anfüllten, während Controlröhrchen leer blieben.

Sie unterscheiden von der chemotaktischen eine tactile Sensibilität, welche bei Berührung mit beliebigen festen Körpern in Wirksamkeit tritt und sich darin äussert, dass die Leukocyten sich an der Oberfläche dieser Körper ausbreiten und sie zu umhüllen streben. Doch möchte ich glauben, dass es sich hier nur um eine besondere Form handelt, in welcher die Chemotaxis auftritt und dass die Bewegungen der Zellen auch hier durch eine Art von chemischer Wirkung ausgelöst werden, deren Erfolg aber natürlich von dem Widerstand des festen Körpers und von dem Verhältniss des Oberflächentheils, in welchem letzterer und die Zelle in Berührung kommen, beeinflusst werden muss. Es ist begreiflich, dass, wenn die Attraction von einer ebenen Fläche ausgeht, die Zelle streben wird, sich auf derselben auszubreiten, dass sie dagegen bei einem kugeligen Körper suchen wird, denselben allseitig zu umhüllen, und dass in einer Lösung von überall gleicher Concentration entweder ein regelloses Vorstrecken der Pseudopodien nach allen Seiten hin oder vielleicht auch eine reine Kugelform der Zelle auftreten kann, wenn das Ausdehnungsstreben nach allen Seiten sich genau das Gleichgewicht hält.

Es werden auch Versuche angeführt, wodurch der Beweis geliefert werden soll, dass die Producte der Zersetzung thierischer Zellen ebenfalls chemotaktisch wirken. Diese Eigenschaft wurde nämlich beobachtet an dem Transsudat der Bauchhöhle von Fröschen, welche durch Injection von Ochsengalle unter die Haut getödtet worden waren; Controlversuche mit normaler Lymphe und mit reiner Galle blieben negativ. Doch fehlt in der kurzen Mittheilung die Angabe, ob eine Entwickelung von Mikrobien, die bei dem todten Thier sehr wohl stattgefunden haben konnte, nicht an der Erscheinung betheiligt war, ebenso ob auch stark verdünnte Galle sich als unwirksam erwies.

Negativ waren die Ergebnisse mit Kreatin, Kreatinin und Allantoïn, während Leucin eine schwache anziehende Wirkung zu haben schien.

In allerneuester Zeit hat H. Buchner[1]) eine interessante Arbeit über die Chemotaxis der Leukocyten veröffentlicht, in welcher er auch die chemotaktische Wirkung der thierischen Stoffwechselproducte in das Bereich der Untersuchung gezogen hat. Keine Wirkung wurde beobachtet bei Eiweisspepton, Tyrosin, Harnstoff, harnsaurem Ammoniak, Scatol etc.; Glycocoll und Leucin zeigten in einigen Versuchen eine mässig ausgesprochene Chemotaxis. Starke Wirkung wurde dagegen gefunden bei Leim und Alkalialbuminat, ziemlich starke bei Hemialbumose.

Aus verschiedenen Mikrobien stellte Buchner durch Ausziehen mit 0,5 % Kalilauge und nachherige Fällung mit verdünnter Salz- oder Essigsäure Eiweisskörper dar, die er Bakterienproteïne nennt, und welche bei dem Röhrchenversuch stark anlockend auf Leukocyten wirkten. Dieselbe Wirkung wurde beobachtet bei den Pflanzencaseïnen, insbesondere dem aus Weizenmehl dargestellten Glutencaseïn und bei Legumin aus Erbsen. Keine Wirkung wurde bei Stärkemehl beobachtet (während ich nach Injection von Stärkekleister in die vor-

1) H. Buchner. Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 47.

dere Augenkammer, bei gleichzeitiger Umwandlung der Stärke in Zucker, eine geringe Leukocytenauswanderung habe auftreten sehen, wie im XXX. Abschnitt mitgetheilt wurde.

So bemerkenswerth die erwähnten Resultate sind, so scheint mir doch bei ihrer Deutung grosse Vorsicht geboten. Buchner hebt selbst hervor, dass die von ihm dargestellten Alkalialbuminate keine chemisch reinen Substanzen sind, und auch bei den übrigen von ihm geprüften Eiweisskörpern bleibt es ungewiss, ob die beobachteten Wirkungen ihnen selbst oder geringen Beimengungen stärker entzündungerregender Producte zukommen, die in den Bakterien sehr wohl zu vermuthen sind, vielleicht aber auch in Nährpflanzen nicht vollständig fehlen. Wenn sich, wie Buchner angiebt, das Bakterienproteïn aus dem Bacillus pyocyaneus in einer Menge gewinnen liess, die nahezu $^1/_5$ der Trockensubstanz der Bacillen betrug, so scheint mir, nach dem Verhalten höherer Pflanzen, bis zum Beweis des Gegentheils, die Vermuthung nicht unberechtigt, dass das phlogogennetische Gift nur einen kleinen Theil dieser Masse ausmachte und mit viel indifferenter Substanz vermischt war. Die Thatsache geht wenigstens aus meinen, im XII. und XIII. Abschnitt mitgetheilten Untersuchungen unzweifelhaft hervor, dass gewisse Spaltpilze Substanzen hervorbringen, die keine Eiweisskörper sind und schon in geringen Mengen stark entzündungerregend wirken.

Endlich sei mir noch die Bemerkung gestattet, dass ich nicht begreifen kann, warum Buchner, ohne Gründe dafür anzugeben, die Annahme einer anlockenden Wirkung auf die Leukocyten bei Substanzen wie Quecksilber und Calomel für widersinnig erklärt, während er es für denkbar hält, dass die fraglichen Wirkungen Producten einer Zersetzung thierischer Gewebe zuzuschreiben seien, welche durch die in Rede stehenden chemischen Substanzen hervorgerufen werde. Ich habe zwar selbst für gewisse Fälle die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass Zersetzungsproducte thierischer Gewebe chemotaktische Wirkungen hervorbringen könnten (vergl. meine Bemerkungen auf S. 376—377 und 477); allein im vorliegenden Falle könnten solche Zersetzungen doch nur durch eine chemische Wirkung des Quecksilbers entstehen, und wenn man diese zugiebt, so ist nicht einzusehen, warum sie sich nicht ebensowohl auf die Leukocyten erstrecken soll, als auf die Gewebe. Gewiss werden Beide diese chemische Action erfahren; ich halte aber die directe Wirkung auf die Leukocyten deshalb für das Wesentliche, weil man eitrige Entzündung zwar durch Hg, aber nicht durch Producte aseptischer Zersetzung von Geweben im Inneren des Thierkörpers entstehen sieht. Da wenigstens bisher derartige Beobachtungen nicht vorliegen, kann ich ruhig abwarten, ob meine zu Gunsten der entgegengesetzten Ansicht oben vorgebrachten Gründe dem Leser überzeugend erscheinen werden.

XXXV. ABSCHNITT.

Die Ursachen der Auswanderung der Leukocyten aus den Blutgefässen.

Nach den bisher erlangten Resultaten erscheint die Frage sehr wohl berechtigt, ob dieselbe Ursache, welche die Richtung der Wanderung der Leukocyten ausserhalb der Gefässe beherrscht, nicht auch bei der Auswanderung derselben aus den Gefässen betheiligt ist und vielleicht den wesentlichsten Factor dabei abgiebt. Eine Mitwirkung kann nicht von der Hand gewiesen werden, da die Stoffe, welche die Wanderung der Leukocyten beeinflussen, bei ihrer Weiterverbreitung durch Diffusion sicher auch in die Blutgefässe gelangen, und da kein Grund abzusehen ist, warum sie auf die im Inneren der Gefässe enthaltenen Leukocyten, zumal wenn sich diese schon zu der ruhenden Schicht an die Gefässwand angelagert haben, nicht in gleicher Weise wirken sollten, wie auf diejenigen, welche schon das Gefässinnere verlassen haben.

Indem ich bemüht war, diese Annahme experimentell zu prüfen, schien es mir, als ob sie am sichersten zu stützen wäre, wenn es gelänge, den Nachweis zu liefern, dass in das strömende Blut eingeführte entzündungerregende Körper auf die darin enthaltenen Leukocyten die gleiche Anziehung ausüben, wie bei den früheren Versuchen auf die Leukocyten ausserhalb der Gefässe. Bei allen Versuchsanordnungen, bei welchen der Entzündungsreiz von aussen her an die Gefässe herangebracht wird, oder wo gelöste Stoffe zu dem gleichen Zwecke in die Blutgefässe eingeführt werden, findet gleichzeitig eine Wirkung auf die Gefässwand statt und es lässt sich dabei schwer auseinander halten, wie viel von den Erscheinungen der directen Einwirkung auf die Leukocyten und wie viel der Veränderung der Gefässe und der Circulation zuzuschreiben ist.

In einer grösseren Reihe zu diesem Zweck von mir angestellter, recht mühsamer Versuche ist es mir nun gelungen, wenigstens einige Beobachtungen zu machen, die in der That beweisen, dass die Leukocyten auch aus dem strömenden Blut durch in dasselbe eingeführte Entzündungsreize angezogen werden.

In die aseptisch bloss gelegte Vena jugularis eines Kaninchens wird ein ca. 1 cm langes, spitzes Glasröhrchen, das einen Hg-Tropfen enthält, direct eingestochen oder durch eine soeben mit der Nadel gemachte feine Stichwunde eingeführt und bis an das hakenförmig umgebogene geschlossene Ende vorgeschoben. Das Röhrchen ist leicht conisch geformt, so dass es beim Vorschieben die Oeffnung der Vene sicher verschliesst; die hakenförmige Biegung am Ende soll verhindern, dass das Röhrchen ganz in das Gefäss hineinschlüpft. Das Hg-Tröpfchen befindet sich am geschlossenen Ende, der Rest des Lumens ist mit $^3/_4$% NaCl-Lösung gefüllt; das Röhrchen nach der Füllung im Dampftopf gut sterilisirt. Nach der Einführung, bei der wenig oder gar kein Blut aus der Vene ausfliesst, wird die Wunde vernäht.

Ich kann über zwei gelungene Versuche dieser Art berichten, bei welchen sich das Röhrchen bei vollkommen erhaltener Blutcirculation auf ca. 2 mm von der Mündung mit Eiter füllte.

1884 Versuch 36 (angestellt vom 19. bis 22. Mai).

Nach aseptischer Wundheilung wurden nach 3 Tagen die Nähte entfernt und die Wunde mit stumpfen Instrumenten wieder geöffnet. Die Gewebe sind von eiweissreicher Flüssigkeit durchtränkt und kleben zusammen. Nach Blosslegung der Vene sieht man aus der Einstichsöffnung das mit Hg gefüllte Ende des Röhrchens blank hervorragen. Dasselbe wird mit der Pincette ausgezogen; es kommt sogleich ein Strahl von Venenblut nach, die Circulation war also ungestört geblieben und keine Thrombose entstanden. Das Röhrchen ist an der Spitze 2 mm weit mit Eiter gefüllt, und aus dem fein ausgezogenen Ende ragt noch ein kurzes eitriges Gerinnsel vor, an dem ein Minimum von Blut haftet. Auf den Eiter folgt im Lumen zunächst ein kleines Hg-Tröpfchen und hierauf bis zu dem Rest des Hg eine mit Luft erfüllte Strecke.

Bei mikroskopischer Untersuchung erkennt man an dieser Stelle durch die Röhrchenwand hindurch sehr deutlich die Eiterkörperchen, welche eine Strecke weit in einfacher Schicht der Innenfläche aufgelagert sind. Von Fibrin ist zwischen den Eiterkörperchen Nichts zu bemerken.

1884 Versuch 47 (angestellt vom 4. Mai bis 9. Juni).

5 Tage nach gelungener Einführung des Röhrchens wurde die Wunde geöffnet und erwies sich als aseptisch. Man sieht das Röhrchen in der blossgelegten Vene stecken. Diese wird doppelt unterbunden; durch einen Zufall fällt dabei das Röhrchen aus der Oeffnung heraus, es entleert sich flüssiges Blut. Das Venenstück wird darauf vollends herauspräparirt und der Länge nach von der Rückseite aus aufgeschnitten. Die Oeffnung, in welcher das Röhrchen sass, klafft; die Vene ist nach Abfluss des Restes von flüssigem Blut völlig leer, und von einem Thrombus ist nicht das Mindeste zu finden. Die Wand ist überall glatt, weiss und ohne Spur von Röthung.

Das 10 mm lange Röhrchen ist am offenen Ende $1^1/_2$ mm weit mit Eiter gefüllt, der wieder ein wenig nach aussen hervorragt. Der Eiter ist, gegen das Hg zu, scharf abgesetzt und der ziemlich lange Zwischenraum bis zum Hg mit klarer Flüssigkeit erfüllt; bei mikroskopischer Untersuchung sieht man noch einen dünnen Belag von Eiterkörperchen sich eine Strecke weit an der Innenwand hinziehen.

Wie man sieht, konnte der Erfolg nicht besser den gehegten Erwartungen entsprechen. Der Versuch beweist, dass auch gewisse in das Blut eingeführte fremde Substanzen als Anziehungscentrum für die weissen Blutkörperchen wirken und dieselben aus dem Inhalt des Blutes aussondern, so dass also eine wahre Eiterbildung direct aus dem Blut zu Stande kommen kann.

Der Vorgang hat eine gewisse Verwandtschaft mit den Erscheinungen, welche der Bildung des weissen Thrombus zu Grunde liegen. Locale Circulationsstörungen, Verletzungen der Gefässwand und Einwirkung gewisser chemischer Reize auf dieselbe, sowie Einführung von Fremdkörpern, wie z. B. Durchziehen eines Fadens quer durch eine Vene, bewirken bekanntlich Anhäufungen weisser Blutkörperchen an der betreffenden Stelle bis zu vollständiger Verstopfung des Lumens oder zum Verschluss einer Lücke in der Gefässwand. Hier handelt es sich aber nur um ein Ankleben der Leukocyten an die veränderte Stelle der Wandung oder den Fremdkörper und an einander, wodurch sie dem Blutstrom entzogen werden, wobei allerdings, wie ich unten zu zeigen bemüht sein werde, die vitalen Eigenschaften dieser Zellen eine Rolle spielen. Doch wird diese Auffassung vielleicht nicht auf allen Seiten zugegeben, weshalb ich betone, dass es bei dem hier mitgetheilten Versuche sich nicht um einfache Adhäsion an die Oberfläche des Fremdkörpers, sondern um Einwanderung in einen Hohlraum handelt, also um eine ganz zweifellose Aeusserung der Contractilität der Leukocyten.

Die Glätte des Röhrchens erklärt genügend, warum es an seiner Aussenfläche weder zur Bildung von weissem Thrombus, noch zu Blutgerinnung gekommen ist.

Zum Nachweis, dass auch hier, wie bei den Versuchen an der vorderen Augenkammer, eine specifische Anziehungswirkung des Quecksilbers auf die Leukocyten mitwirkte, würden noch Gegenversuche mit Röhrchen erforderlich sein, die nur mit indifferenter Flüssigkeit und nicht mit Quecksilber gefüllt wären. Leider sind die von mir angestellten Versuche dieser Art mehr oder weniger missglückt und ich habe zur Fortsetzung derselben keine Zeit gefunden, sodass ich über das Ergebniss nichts Sicheres angeben kann. Da indessen die Anziehungswirkung des Quecksilbers durch die früheren Versuche feststeht, so scheinen mir die Controlversuche eher entbehrlich und die gelungenen Versuche beweisen wenigstens im Allgemeinen, dass von fremden Substanzen eine Attractionswirkung auf die im Blute kreisenden Leukocyten ausgeübt wird.

Bei einem dieser Controlversuche blieb in der That die Leukocyteneinwanderung in das mit $^3/_4$ % NaCl-Lösung gefüllte Röhrchen aus und dasselbe erwies sich beim Herausziehen aus der Vene frei von Eiter und Gerinnung. Doch war wegen umschriebener Eitereinlagerung in die Venenscheide der Versuch nicht völlig rein und es fand sich centralwärts in der Vene ein kleines Coagulum, weiterhin aber flüssiges Blut.

In einem anderen Versuch war das Röhrchen ganz in die Vene geschlüpft und fand sich bei der Section in einem kleinen Aste der Arteria pulmonalis in der linken Lunge. Die Arterie war bis dahin mit flüssigem Blut gefüllt, an der Stelle selbst schien aber ihr Lumen durch das Röhrchen verstopft. Der betreffende Theil der Lunge war mässig hyperämisch. Das Röhrchen enthielt einen gelblichen, durchscheinenden Pfropf, der nicht aus Fibrin, sondern aus einer Wucherung des Gefässendothels zu bestehen schien, da man darin theils mehr vereinzelte, theils in grossen Mengen, zu 20—30, selbst zu 50, dicht beisammen liegende, blasse, ovale Kerne sah, ohne deutliche Zellgrenzen, und durch Zerzupfen endothelartige Zellen isoliren konnte.

In einer anderen Versuchsreihe habe ich kleine Glasapparate, die darauf berechnet waren, die Circulation ungestört weiter gehen zu lassen, in die Vena jugularis gebracht und nach dem Herzen zu fortgeschoben, und dabei ähnliche, wenn auch weniger ausgesprochene Resultate erhalten.

Am besten gelang der Zweck durch platte, kürbiskernförmige, mit $^3/_4$ % NaCl-Lösung und etwas Hg gefüllte Gläschen, zwischen denen und der Gefässwand der Blutstrom noch Platz finden konnte. In zwei derartigen Versuchen, von denen der eine, ohne Quecksilber angestellt, als Controlversuch diente (1886 Versuch 34 und 34a), waren die Gläschen im untersten Theil der Vena jugularis vor dem Eingang in den Thorax zurückgeblieben und die Vene daneben nur mit flüssigem Blut gefüllt, also die Circulation erhalten. In der Oeffnung des Hg-Röhrchens steckte ein kleines eitriges Gerinnsel; ein grösseres fand sich im Lumen und daneben blutig gefärbte Flüssigkeit; das Hg war in Tropfen zertheilt, die sich in der Flüssigkeit hin und her schütteln liessen. Das Controlröhrchen enthielt gleichfalls blutig gefärbte Flüssigkeit, aber nur in der Oeffnung ein kleines röthliches Fibringerinnsel mit spärlichen Kernen, die Leukocyten anzugehören schienen, so dass der Unterschied zwischen beiden Versuchen ein sehr auffälliger war.

Andere zu demselben Zweck construirte kleine Glasapparate wurden regelmässig nach dem Herzen fortgeschwemmt und fanden sich in einem Hauptast einer Arteria pulmonalis wieder. Auch wenn die Circulation dabei erhalten blieb, war das Ergebniss doch nur wenig ausgesprochen, was sich wohl dadurch erklärt, dass die grosse Geschwindigkeit des arteriellen Blutstroms es nicht zu einer merklichen Einwirkung des Quecksilbers kommen liess, die bei der langsamen Circulation der Venen viel eher sich geltend machen kann.

Von den sonst noch zu dem gleichen Zwecke angestellten Versuchen will ich nur noch einen anführen, dessen Ergebniss gleichfalls positiv ist, wenn auch wenig ausgesprochen, weil das Röhrchen nicht in das circulirende Blut, sondern in ein abgebundenes Stück einer Vene eingeführt wurde.

1884 Versuch 3. Ein etwa 6 mm langes, mit $^3/_4$ % NaCl-Lösung und einem Hg-Tröpfchen gefülltes enges Glasröhrchen wurde durch einen Seitenast in die zuvor centralwärts unterbundene Vena jugularis des Kaninchens eingeführt und hierauf auch peripher von dem Röhrchen um die strotzende Vene eine Ligatur angelegt. Bei der nach drei Tagen vorgenommenen Section erscheint die Vene an der abgebundenen Strecke als dicker blaurother Strang, peripher davon strotzend mit geronnenem Blut gefüllt, centralwärts leer. Das abgebundene Stück enthält eine

grösstentheils rothe und weiche Blutgerinnung, die nur in der Umgebung des Röhrchens gelblich gefärbt und von derberer Consistenz ist.

Die Venenwand ist von ganz normalem Aussehen. Das Röhrchen selbst enthält flüssigen, roth gefärbten Inhalt, der sich portionenweise mit einem Capillarröhrchen aussaugen lässt. Die ersten Portionen enthalten rothe und weisse Blutkörper ungefähr in gleichem Verhältniss, mit grossen Haufen weisser Blutkörper dazwischen; in den folgenden Portionen nimmt die Zahl der Leukocytenhaufen noch zu, die Zellen erscheinen aber vacuolär verändert; an der Grenze des Hg-Tropfens kommt eine gelbrothe Masse von zerfallenen und zusammengebackenen rothen Blutkörperchen mit braunen Körnchen dazwischen. An der Innenfläche des Röhrchens liegt ein zartes Fibrinnetz mit ziemlich zahlreichen eingelagerten Leukocyten.

Das gelbe Gerinnsel aus der Vene besteht aus einem derben Fibrinnetz, mit spärlichen rothen und ohne deutlich erkennbare weisse Blutkörperchen; in dem weichen rothen Gerinnsel sind letztere neben den rothen zahlreich vertreten.

In den flüssig gebliebenen Inhalt des kleinen Röhrchens waren also aus dem geronnenen Blut der unterbundenen Vene ausser rothen in ganz überwiegender Menge weisse Blutkörperchen eingedrungen und zwar bis in die Nähe des Hg-Tropfens, während das umgebende Fibringerinnsel gar keine Leukocyten erkennen liess. Da die Circulation unterbrochen war, also nicht immer neue Leukocyten an dem Röhrchen vorbeigeführt wurden, konnte die Einwanderung nur eine beschränkte sein und insofern ist das Ergebniss des Versuches ganz so wie es nach der Voraussetzung erwartet werden kann.

Einige Versuche mit direct aus dem Gefässsystem aseptisch in einem Kölbchen aufgefangenem Kaninchenblut misslangen sämmtlich. Wurde das Blut durch Schütteln mit kleinen Glasstäbchen defibrinirt und der flüssig gebliebene Theil in einen angeschmolzenen Behälter übergegossen, welcher das Versuchsröhrchen enthielt, so blieb die Leukocyteneinwanderung in das letztere aus, und es fand sich später bei mikroskopischer Untersuchung, dass sämmtliche weissen Blutkörper in dem Fibringerinnsel eingeschlossen waren. Dasselbe war auch in einem Versuch der Fall, wo das Blut ungeschüttelt stehen blieb und sich nur ein geringes, weiches, rothes Gerinnsel bildete. Das Anfangs gelbe Serum wurde beim Stehen in der Wärme allmälig im Verlauf von 5—6 Tagen dunkelroth, lackfarbig und enthielt neben meist entfärbten rothen Blutkörperchen fast keine Leukocyten, die somit sämmtlich in das rothe Gerinnsel eingeschlossen blieben. Warum unter diesen Umständen keine Einwanderung in das Röhrchen zu Stande kam, vermag ich nicht anzugeben.

Auch mit anderen, dem Körper entnommenen leukocytenhaltigen Flüssigkeiten habe ich mich vergeblich bemüht, die Attractionswirkung der entzündungerregenden Substanzen zu demonstriren. Eiter schien dazu von vornherein wenig geeignet, weil die Bewegungsfähigkeit der Eiterzellen meistens schon stark gelitten hat oder die Zellen gar schon als abgestorben zu betrachten sind; auch dürfte es schwer sein, Eiter ohne Gehalt an Mikroorganismen oder an sonstigen entzündungerregenden Substanzen zu gewinnen, auf welchen der Entzündungsreiz zu wirken hätte. Ich benutzte daher das stark leukocytenhaltige Kammerwasser bei Impfkeratitis, das frei von Mikroorganismen war und sich leicht aseptisch gewinnen liess. Dasselbe wurde in einem passend gebogenen Glasrohr aufgefangen und unter Watteverschluss im Wärmkasten gehalten, wobei sich die Leukocyten an dem tiefsten Theil der Biegung als weisser Absatz ansammelten. Auf der einen Seite der Biegung befand sich ein kleiner Ansatz, der

mit Quecksilber gefüllt, als Attractionscentrum wirken sollte. Es war aber Nichts als die einfache Senkung und keine reichlichere Anhäufung der Leukocyten an dem Quecksilber zu bemerken.

Ebenso wenig gelang der Versuch mit normalem Peritonealtranssudat vom Kaninchen, bei dessen geringem Leukocytengehalt nicht einmal ein für das blosse Auge deutlich sichtbarer Absatz entstand.

Ich habe den Versuch noch in der Weise modificirt, dass ich Eiterkörperchen enthaltendes Kammerwasser in einer kleinen Glaszelle mit einigen Tropfen Gelatine- oder Agarlösung vermischte und erstarren liess und nach dem Erstarren an eine Stelle der Oberfläche ein Partikelchen gekochter Kokkenmasse auflegte. Obwohl die Versuche aseptisch blieben, habe ich doch keine Gruppirung der Eiterzellen in der Umgebung der Kokkenmasse wahrgenommen. Da ich aber die Eiterkörperchen in der Gelatine überhaupt keine Bewegungen oder Ortsveränderungen ausführen sah, so ist das negative Resultat des Versuches auch kein Gegenbeweis gegen die demselben zu Grunde liegende Voraussetzung.

Letzteres gilt auch von einer weiteren Versuchsreihe, bei welcher diffus mit Eiterkörperchen infiltrirte Hornhäute vom Kaninchen herausgeschnitten, in einem Stichcanal mit sterilisirter Kokkenmasse geimpft und in feuchter Kammer bei Körpertemperatur gehalten wurden. Eine deutliche Gruppirung der Eiterzellen um den Stichcanal war nicht zu bemerken, offenbar nimmt die Lebensfähigkeit der Eiterzellen zu rasch ab; auch war es bei dieser Versuchsanordnung begreiflicher Weise schwieriger, Asepsis zu erhalten.

Bei Durchsicht der Literatur bin ich jedoch auf eine Beobachtung gestossen, welche die Reizwirkung mikrobischer Producte auf die Leukocyten ausserhalb des Körpers beweist und auch von ihrem Urheber in diesem Sinne gedeutet worden ist. Michelsohn[1]) fand, dass in einem Falle von Blasenkatarrh die in dem Harn enthaltenen Eiterkörperchen lebhafte amöboïde Bewegungen machten, die durch Erwärmen bedeutend gesteigert wurden und noch nach 24 Stunden wahrzunehmen waren. Filtrirte er die Leukocyten ab, so waren sie bewegungslos und es gelang durch Zusatz von Reagentien nicht, ihnen die Bewegungsfähigkeit wiederzugeben. Wurde aber dem Filterrückstand wieder ein Tropfen des Filtrates zugefügt, so traten die Bewegungen, wenn auch nicht in der früheren Lebhaftigkeit, allmälig wieder auf. Auch die Eiterkörperchen des Wundeiters wurden durch Zusatz desselben Filtrates zu, allerdings etwas lethargischen, amöboïden Gestaltveränderungen angeregt.

Die hier vertretene Ansicht setzt natürlich voraus, dass die Auswanderung der Leukocyten aus den Gefässen durch active Bewegungen derselben zu Stande kommt und nicht bloss als ein passiver Filtrations-Vorgang zu betrachten ist, was, wie mir scheint, durch die neueren Forschungen über diesen Gegenstand durchaus bestätigt wird. Ich kann hierin mit Cohnheim nicht übereinstimmen, der, seiner ursprünglichen Ansicht entgegen, in späterer Zeit[2]) der Ansicht von

1) Michelsohn. Einige Beobachtungen über den Einfluss des Urins auf das Protoplasma der Eiterkörperchen. Virch. Arch. LXXXI. S. 249—256. (1877.)

2) Cohnheim. Vorlesungen über allg. Pathologie. 2. Aufl. Bd. I. S. 280 (1882).

E. Hering[1]) und Schklarewski[2]) beitrat, wonach die Auswanderung der Leukocyten als Filtration von Klümpchen colloïder Substanz durch den Blutdruck zu betrachten ist. Als entscheidenden Grund führt er die Beobachtung an, dass eine lebhaft vor sich gehende Auswanderung vollkommen sistirt wird, wenn man, z. B. durch Zuklemmen der Hauptarterie, den Blutstrom zum Stillstand bringt, also den Blutdruck aufhebt. Dieser Grund würde aber nur dann entscheidend sein, wenn das Zuklemmen der Arterie keine anderen Folgen für die Leukocyten hätte, als die Herabsetzung des Blutdruckes. Nun ist von Binz[3]) hervorgehoben worden, dass die Contractilität der Leukocyten an das Vorhandensein von Sauerstoff gebunden ist und bei aufgehobener Sauerstoffzufuhr erlischt. Binz will daher das Aufhören der Auswanderung dadurch erklären, dass bei aufgehobenem Blutzufluss den Leukocyten die Sauerstoffzufuhr abgeschnitten ist. Zum Beleg führt er noch eine Beobachtung von Heller[4]) an, welcher an Gefässstrecken, in denen die Circulation stockte, und die nur zahlreiche farblose, aber keine rothen Blutkörperchen enthielten, niemals Auswanderung vor sich gehen sah, während dies bekanntlich sehr wohl der Fall ist an Gefässen, die innerhalb der farblosen Randzone zur Ruhe gekommene, rothe Blutkörper enthalten. Indessen sollte man doch meinen, wie auch Pekelharing[5]) mit Recht einwirft, dass in der von rothen Blutkörpern freien Gefässstrecke, neben welcher die Circulation weiter geht, mindestens so viel Sauerstoff enthalten sei, wie in dem benachbarten Gewebe, in welchem doch die Leukocyten sich munter fortbewegen.

Um den Binz'schen Einwand wirklich als begründet erscheinen zu lassen, würde auch der Nachweis erforderlich sein, dass die Contractilität der Leukocyten mit der Aufhebung der Sauerstoffzufuhr sofort erlischt, da nach Cohnheim die Abklemmung der Arterie das alsbaldige Aufhören der Auswanderung zur Folge hat. Dies ist aber keineswegs der Fall, da Engelmann[6]) contractile Zellen aus den Lymphsäcken des Frosches erst nach zweistündigem Durchleiten von reinstem H durch die hermetisch schliessende feuchte Kammer bewegungslos werden sah. Desgleichen dauern nach Pekelharing (loc. cit.) in einem Tropfen Froschlymphe auf Objectträger unter Deckglas mit Paraffinverschluss die Bewegungen der Leukocyten mehrere Stunden fort.

---

1) E. Hering. Zur Lehre vom Leben der Blutzellen. Sitzungsber. d. Wien. Akad. Bd. LVII, Abthl. 2. (1868.)

2) Schklarewski. Zur Extravasation der weissen Blutkörperchen. Pflüger's Arch. I. S. 603 u. 657. (1869.)

3) Binz. Der Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. 1. Abth. Virch. Arch. LIX S. 293—297. (1874); 2. Abth. ibid. LXXIII. S. 181—195 (1878).

4) Heller. Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Entzündung. Erlangen 1869.

5) Pekelharing. Ueber die Diapedese der farblosen Blutkörperchen bei der Entzündung. Virch. Arch. CIV. S. 245. (1886).

6) Engelmann. Protoplasma- und Flimmerbewegung in Hermann's Handb. d. Physiol. Bd. I. Thl. I. S. 362 (1879).

v. Recklinghausen[1]) giebt für die Cohnheim'sche Beobachtung eine andere Erklärung. Nach ihm wird durch den Arterienverschluss die Randzone zersprengt und die Leukocyten unregelmässig im Gefässlumen vertheilt; auch fällt die mechanische Einwirkung weg, welche vorher das Blutkörperchen an die Wand anschmiegte. Wie es sich auch damit verhalten mag, so liegen doch Beweise dafür vor, dass zum Zustandekommen der Durchwanderung der Gefässwand ein Ueberdruck nicht unerlässlich ist. Es lehren dies die Beobachtungen von v. Recklinghausen und Saviotti[2]), welche Forscher beim Frosch contractile Pigmentzellen von aussen her in die Gefässe eindringen sahen; ferner die von Lavdowsky[3]), welcher Auswanderung erfolgen sah, wenn die Zelle das enge Gefässlumen vollständig ausfüllte, so dass ein von innen her auf sie ausgeübter Druck ausgeschlossen war. Aber selbst wenn für eine sehr reichliche Leukocytenauswanderung, wie sie bei der Entzündung auftritt, der Blutdruck eine unerlässliche Bedingung wäre, so würde daraus doch nicht folgen, dass es sich um einen einfachen Filtrationsvorgang handelt, da der Blutdruck vielleicht erst die Bedingungen herstellt, welche gegeben sein müssen, damit die Contractilität der Leukocyten in Wirksamkeit treten kann.

Dass wirklich bei dem Durchtritt dieser Zellen ihre amöboïden Bewegungen einen sehr wesentlichen Factor bilden, wird durch Beobachtungen von Heller (loc. cit.), v. Recklinghausen (loc. cit.) und besonders von Lavdowsky (loc. cit.) zweifellos dargethan. Diese Forscher haben gefunden, dass die Leukocyten, ehe sie das Gefäss verlassen, sich mitunter in der ruhenden Wandschicht von einer Seite des Gefässes zur anderen hinüber begeben, ja dass sie in entgegengesetzter Richtung zu dem Blutstrom an der Wand sich fortbewegen, ehe sie in die letztere eindringen. Die dabei ausgeführten amöboïden Bewegungen, die sowohl an dem ausserhalb wie innerhalb der Gefässwand befindlichen Theil der Zelle beobachtet werden, hat Lavdowsky auf das Genaueste geschildert und abgebildet.

Wichtig sind auch die schon oben erwähnten Versuche von Binz[4]) mit Chinin und ähnlich wirkenden Mitteln, wodurch trotz Erhaltung der aus Leukocyten gebildeten Randschicht die Auswanderung zeitweise beschränkt oder völlig aufgehoben werden kann, indem diese Mittel die Bewegungen der Leukocyten

---

1) v. Recklinghausen. Handb. d. allg. Pathologie d. Kreislaufs und der Ernährung. 1883. S. 225.

2) Saviotti. Ueber die Einwanderung der Pigmentkörper in die Blutgefässe an der Schwimmhaut des Frosches. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1870. Nr. 10 u. 11.

3) Lavdowsky. Mikroskopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes. 2. Abthl. Virch. Arch. XCVII. S. 188. (1884.)

4) Binz. Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 8. 1868. Ders. Der Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. Virch. Arch. LXXIII. (1878). Ders. Ueber das Verhalten der Auswanderung farbloser Blutzellen zum Jodoform. Ibid. LXXXIX. S. 389—399 (1882).

lähmen. Zwar hat Pekelharing[1]) wahrscheinlich zu machen gesucht, dass die Hemmung der Auswanderung hier in anderer Weise zu erklären sei; er hat bei localer Anwendung des Chinins Verengerung der Venen und Beschleunigung der Circulation beobachtet, also Vorgänge, welche denen bei der Entzündung entgegengesetzt sind, und schreibt diesen somit die Hemmung der Auswanderung zu. Indessen fand Disselhorst[2]) bei Wiederholung dieser Versuche, dass im Gegentheil Chinin in der von Pekelharing verwendeten Concentration, wie auch Carbolsäure, Salicylsäure und Sublimat, Erweiterung der Venen und nach einiger Zeit Stromverlangsamung bewirkten und dass dabei zwar Randstellung der Leukocyten, aber weder Emigration, noch selbst ein nennenswerthes Anhaften der Leukocyten an die Gefässwand zu Stande kam.

Letztere Beobachtung ist auch von Appert[3]) gemacht worden und es scheint mir hiernach die Erklärung, welche Binz seinen Versuchen gegeben hat, durchaus begründet zu sein.

In gleichem Sinne ist auch wohl die Beobachtung von Thoma[4]) zu deuten, dass beim Frosch durch Berieselung einer Wunde mit 1½% NaCl-Lösung die Auswanderung der Leukocyten völlig hintangehalten wird, um erst bei Anwendung einer verdünnteren Lösung sich wiederherzustellen. Diese Wirkung wird zwar zu einem Theil dadurch hervorgebracht, dass eine Erweiterung der Arterien und eine Beschleunigung des Blutstromes eintritt, wodurch der Randstellung der Leukocyten entgegengewirkt wird, gleichzeitig aber auch durch eine Veränderung der Leukocyten selbst, welche kugelig werden und nicht mehr an der Gefässwand haften, was auch Thoma als Ruhezustand der Zellen auffasst. Dieser Zustand tritt ebensowohl an den bereits ausgewanderten, als an den intravasculären Zellen auf; er wird durch nachfolgende Berieselung mit verdünnten NaCl-Lösungen wieder in den Bewegungszustand übergeführt, es kann sich also nicht um ein Absterben, sondern nur um einen Zustand der Ruhe handeln, wie dies auch bei dem Chinin in gleicher Weise beobachtet ist, so dass auch hier wohl eine vorübergehende Lähmungswirkung vorliegt.

Merkwürdig ist bei diesen Einflüssen das übereinstimmend von verschiedenen Seiten berichtete Ausbleiben der Fixation der Leukocyten an die Gefässwand, welches man sonst nur als Wirkung der diesen Zellen insbesondere von E. Hering zugeschriebenen Klebrigkeit betrachtete. So hebt Lavdowsky hervor, dass regelmässig mit dem Aufhören der Bewegungsfähigkeit der Zellen

---

1) Virch. Arch. CIV. S. 242—270.

2) Virch. Arch. CXIII (1888).

3) Virch. Arch. LXXI (1877).

4) Thoma. Der Einfluss der Concentration des Blutes und der Gewebssäfte auf die Form- und Ortsveränderungen farbloser Blutkörper. Virch. Arch. LXII. S. 1—28 (1875).

auch ihre Adhäsion an der Gefässwand aufhört und mit deren Wiederherstellung sich auf's Neue einstellt. Man muss hiernach annehmen, dass nicht nur bei der Auswanderung, sondern auch schon bei der Adhäsion der Zellen an der Gefässwand und an fremden Körpern im Gefässlumen ihre Lebenseigenschaften betheiligt sind. Dies ist auch leicht zu verstehen: hat die Zelle die ihrem Ruhezustand entsprechende Kugelform, so ist der mit einem fremden Körper zur Berührung kommende Theil ihrer Oberfläche auf ein Minimum reducirt; dagegen haben gerade die Pseudopodien die Eigenschaft, sich allen Unebenheiten einer fremden Oberfläche anzuschmiegen und sie zu überziehen, wodurch natürlich die Adhäsion ebenso erleichtert, wie im ersten Falle erschwert wird.

Wenn somit Hering gezeigt hat, dass die farblosen Blutkörperchen, einmal mit der Gefässwand in Berührung gebracht, derselben, wie auch unter einander, adhäriren, so würde dies davon herzuleiten sein, dass durch diese Berührungen der Uebergang in amöboïde Formen angeregt wird, welche die Adhäsion vermitteln. Lavdowsky hat auch wirklich dem entsprechende Beobachtungen gemacht; wenn die der Gefässwand anklebenden Zellen durch den Blutstrom wieder gelockert wurden, erfuhren ihre in die Wand eingesenkten Fortsätze eine Dehnung und kamen dadurch deutlich zur Anschauung.

Sind die Zellen durch Chinin oder dergleichen Einflüsse gelähmt und bleiben sie in Folge dessen kugelig, so kann natürlich ein Anhaften an der Gefässwand nicht zu Stande kommen.

Es ist bekannt, dass bei der Entzündung ausser den farblosen auch rothe Blutkörperchen, wenn auch in viel geringerer Zahl, die Gefässwand durchsetzen und zwar in der Regel an einer Stelle, wo vorher ein weisses Körperchen durchgetreten war. Als Durchtrittsstellen dienen, wie J. Arnold[1]) gezeigt hat, die Intercellularlücken zwischen den Gefässendothelien, die sog. Stomata oder Stigmata in der Kittsubstanz. Die Diapedesis der bewegungslosen rothen Blutkörperchen, welche bei der venösen Stauung viel reichlicher erfolgt als bei der Entzündung[2]), beweist, dass der Filtrationsdruck in der That im Stande ist, weiche Protoplasmaklümpchen zwischen den Gefässendothelien hindurch zu pressen, und so wird auch bei der Entzündung dem Blutdruck eine begünstigende Wirkung für den Durchtritt der Leukocyten zuzuschreiben sein. Die Bedeutung dieses Factors wird aber bei der Entzündung dadurch wesentlich verringert, dass dabei der Druck in den betroffenen Gefässen nicht nur nicht gesteigert, sondern im Gegentheil herabgesetzt ist.

---

1) J. Arnold. Ueber das Verhalten der Wandungen der Blutgefässe bei der Emigration weisser Blutkörper. Virch. Arch. LXII. S. 487—503 (1875.)

2) Cohnheim. Ueber venöse Stauung. Virch. Arch. XLI. S. 220—238 (1867.) J. Arnold. Ueber Diapedesis. Ibid. LVIII. S. 203—254 (1873.)

Dafür macht sich aber hier ein anderes Moment geltend, welches die Herabsetzung des Blutdruckes zu compensiren geeignet ist, nämlich eine grössere Durchlässigkeit der Gefässwandungen. Dieses Moment ist von Cohnheim ganz besonders hervorgehoben worden, ohne dass er aber im Stande war, sein Vorhandensein direct und anders als aus seinen Wirkungen darzuthun. J. Arnold ist der Nachweis gelungen, dass bei der Entzündung die Kittleisten zwischen den Gefässendothelien verbreitert und die darin befindlichen Stigmata vergrössert und zahlreicher geworden sind, und dass dabei auch gelöste colloïde Stoffe durch die Intercellularlücken ihren Weg nach aussen finden. Diese Veränderung ist wohl einfach von der Erweiterung der Gefässe herzuleiten, bei welcher natürlich das Endothelrohr gedehnt und die es zusammensetzenden Zellplatten in ihrem Gefüge gelockert werden müssen; bei den kleinen Venen wird dies in entsprechendem Maasse auch für die übrigen Elemente der Wandung der Fall sein. Auch scheint mir dieser Befund völlig ausreichend, um die vermehrte Durchlässigkeit der Gefässwand, welche durch den reichlicheren Austritt von flüssigem Transsudat trotz vermindertem Blutdruck sichergestellt wird, zu erklären.

Was aber die Auswanderung der weissen Blutkörper betrifft, so dürften sowohl Blutdruck als vermehrte Durchlässigkeit der Gefässwände nur Umstände sein, welche das Durchtreten der Leukocyten begünstigen und für die oft so grosse Massenhaftigkeit und Geschwindigkeit der Auswanderung keine Rechenschaft geben. Die eigentliche Ursache muss wohl in den Umständen gesucht werden, welche die latente Bewegungsfähigkeit der Leukocyten anregen und die nach aussen gehende Richtung derselben bestimmen. Es sei mir, um dies darzuthun, gestattet, noch mit einigen Worten auf die Entwickelung der betreffenden Vorgänge und deren Deutung einzugehen.

Ich lasse dabei die Entstehung der entzündlichen Circulationsstörung, welche nicht Gegenstand meiner Versuche gewesen ist, absichtlich unberücksichtigt und bemerke nur soviel, dass ich mit Cohnheim sowohl die Verlangsamung der Circulation, als die entzündliche Transsudation von einer primären Schädigung der Gefässwand durch die entzündungerregenden Ursachen herleite, die ich mir wesentlich als Gefässparalyse vorstelle.

Hat die Entzündungsursache durch Einwirkung auf die Gefässwand Erweiterung des Lumens und Verlangsamung des Blutstromes zu Stande gebracht, so verbreitert sich bekanntlich die durch Adhäsion der Flüssigkeit bedingte ruhende Wandschicht. In diese werden die Leukocyten wegen der geringeren, ihnen inne wohnenden lebendigen Kraft hinübergetrieben, gewissermassen von den rothen Blutkörperchen zur Seite gestossen, so dass sie sich mehr und mehr in der relativ ruhenden Schicht anhäufen.

Kommt es nun bei der Anhäufung der Leukocyten an der Gefässwand zum Auftreten amöboïder Bewegungen, so erhebt sich die Frage, warum diese nicht auch schon vorher, so lange die Leukocyten mit dem Blutstrom kreisen, vorhanden sind. Ich nehme an, dass die Kugelgestalt dem Ruhezustand der Zellen entspricht, und dass nicht, wie dies von anderer Seite vermuthet worden ist, die farblosen Zellen durch die von den rothen ihnen ertheilten Stösse in einen tetanischen Zustand versetzt werden, als dessen Ausdruck die Kugelgestalt zu betrachten wäre. Es spricht dagegen auch die Beobachtung von Thoma[1]), dass durch Wasserinfusion in die Gefässe beim Frosch ein grosser Theil der circulirenden Leukocyten amöboïde Formen erhielt, während von einer nennenswerthen Verminderung der von den rothen Blutkörpern ausgeübten Stösse nicht die Rede sein konnte. Auch ausserhalb des Körpers nahm die Zahl in Bewegung begriffener Leukocyten bei geeigneter Verdünnung des Blutes zu. Handelt es sich um einen Ruhezustand, so kann derselbe entweder daher rühren, dass keinerlei erregende Ursachen auf die Zellen wirken oder dass lähmende Einflüsse auf sie ausgeübt werden. Eine Entscheidung zwischen beiden Annahmen ist schwer zu treffen. Doch ist soviel klar, dass, wenn der Sauerstoff, wie Binz[2]) in seiner ersten Mittheilung angenommen hat, als Reiz wirkte und nicht nur dazu diente, die Erregbarkeit zu erhalten, die letztere Annahme zu machen wäre, weil dann die von dem Sauerstoff der rothen Blutkörperchen ausgehende Erregung durch einen entgegengesetzten Einfluss paralysirt werden müsste. Mit der Annahme einer chemotaktischen Wirkung des Sauerstoffs auf die Leukocyten scheint mir aber der Umstand nicht wohl vereinbar, dass Einführung desselben in die vordere Augenkammer, wie ich oben mitgetheilt habe, keine Spur von Reaction hervorruft. Ich möchte daher glauben, dass der Sauerstoff gar nicht als Erreger der Leukocytenbewegung wirkt, sondern nur zur Erhaltung ihrer Erregbarkeit innerhalb der oben angegebenen Grenzen nothwendig ist, womit auch die Aeusserungen von Binz in seiner zweiten Mittheilung im Einklang zu stehen scheinen. Man würde dann annehmen können, dass die Leukocyten im kreisenden Blute Kugelform haben, weil hier keine Reize auf sie einwirken, während sie bei Berührung mit der durch die Entzündungsursache veränderten Gefässwand gereizt und zu amöboïden Bewegungen angeregt werden, wodurch Adhäsion und Diapedesis zu Stande kommen.

In der Regel wird dabei, soweit chemische und mikrobische Entzündungsursachen im Spiele sind, wie oben erörtert wurde, die in die Gefässwand eingedrungene entzündungerregende Substanz den Reiz für die Leukocyten-

1) Virch. Arch. LXII. S. 16. (1875.)

2) Virch. Arch. LIX. S. 295 (1874). „Sie empfangen von den rothen Körperchen den Stimulus des Sauerstoffs, der sie zu amöboïden Bewegungen zwingt."

bewegung abgeben. Die nach aussen zunehmende Concentration der Lösung erklärt hier in befriedigender Weise die nach aussen gehende Richtung der Zellenwanderung. Die Annahme einer Reizung schlechthin genügt hier nicht; wenn die Zellfortsätze statt in die Gefässwand hinein, nach der Axe des Blutstromes ausgestreckt würden, so müssten die Zellen bald genug wieder von dem Blutstrom erfasst und weiter geführt werden, und eine ruhende Leukocytenschicht würde kaum zu Stande kommen. Der Widerstand für das Eindringen der Zellfortsätze in die Gewebsinterstitien der Gefässwand dürfte wohl beträchtlicher sein als der von Seiten des auf ihnen lastenden Blutdruckes, so dass eher ein Vorstrecken der Fortsätze nach innen, in der Richtung des geringeren Widerstandes, zu erwarten wäre, als nach aussen.

Wie sich die Sache verhält, wenn der Entzündungsreiz kein chemischer ist, bedarf noch weiterer Prüfung, doch scheinen mir principielle Schwierigkeiten für die Erklärung nicht zu bestehen. Da immer eine Schädigung der Gewebe stattfinden muss, so würde z. B. bei mechanischen oder thermischen Einwirkungen, falls alle anderen Möglichkeiten auszuschliessen wären, die Annahme in Betracht zu ziehen sein, dass das veränderte Gewebe selbst als Reiz wirkte, wie ja erfahrungsgemäss selbst sehr indifferente Körper, wie die Versuche mit Hollundermark und mit indifferenten pulverigen Substanzen lehren, als Reize für die Leukocyten dienen. Die Entzündung durch Blosslegung könnte zwar wieder an einen Einfluss des Sauerstoffes denken lassen; doch können hier auch niedrigere Temperatur, Verdunstung etc. im Spiele sein.

Bekanntlich sah Zahn[1]) die Entzündung bei Blosslegung des Froschmesenteriums ausbleiben, wenn er dafür Sorge trug, dass die Luft keimfrei war, was aber Cohnheim und Lassar[2]) nicht bestätigen konnten. Es wird also noch durch eingehendere Prüfung zu ermitteln sein, welches Moment dabei die eigentliche Entzündungsursache abgiebt, doch sprechen die Beobachtungen Zahn's ebenfalls dafür, dass die Luft an und für sich nicht entzündungerregend wirkt.

1) W. Zahn. Zur Lehre von der Entzündung und Eiterung. 1872.
2) Cohnheim. Vorlesungen über allg. Pathologie. 2. Aufl. I. Band S. 290 (1882).

XXXVI. ABSCHNITT.

Untersuchungen über die Herkunft des Eiters in der vorderen Augenkammer bei eitriger Keratitis.

Es ist bekannt, dass bei eitriger Hornhautentzündung sehr häufig Exsudat in der vorderen Augenkammer auftritt, welches in der Regel als eitrig-fibrinöses Gerinnsel die Iris und Pupille oder auch die Hinterfläche der Hornhaut bedeckt, oder als sog. Hypopyon auf den Boden der vorderen Kammer gesenkt und nachträglich geronnen ist, mitunter aber auch an letzterem Orte die Beschaffenheit von flüssigem Eiter darbietet. Das Exsudat enthält ausser Eiterkörperchen und Fibrin nach einiger Zeit auch eine Anzahl grosser Fettkörnchenzellen, welche nach Bizzozero[1]) aus Leukocyten hervorgehen, die Eiterzellen in ihr Inneres aufgenommen haben. Tartuferi[2]) fand darin auch Bindegewebszellen von verschiedener Form; trotzdem kann es nicht zweifelhaft sein, dass das Hypopyon im Wesentlichen als Product einer eitrigen Entzündung im klinischen Wortsinn zu betrachten ist.

Die Entstehung dieses eitrigen Exsudates hat früher der Erklärung manche Schwierigkeiten bereitet, weil die Eiterbildung in der vorderen Kammer zweifellos in Abhängigkeit von dem Hornhautprocesse steht, und doch ein Uebertritt von Eiter aus der Hornhaut in die vordere Kammer aus mehrfachen Gründen nicht angenommen werden kann.

Da die gefässlose Hornhaut selbst kein Exsudat zu liefern vermag, so beschränken sich die Formen, unter welchen die eitrige Entzündung bei ihr auftritt, auf die eitrige Infiltration und die eitrige Ulceration, während ein wahrer Hornhautabscess, wie dies zuerst F. Horner[3]) durch genaue klinische Beobachtung beim Menschen gefunden hat, wenigstens unter den gewöhnlichen Verhältnissen, nicht vorkommt. Obwohl dieser Nachweis auch heute noch keine allgemeine Anerkennung gefunden hat, so ist doch an der Richtigkeit der Horner'schen

1) Bizzozero. Beiträge zur Kenntniss der sog. endogenen Zellenbildung. Wiener med. Jahrb. II. S. 160—168 (1872).

2) Tartuferi. Sull' ipopion dell' ulcus corneae serpens. Arch. p. l. Scienze med. VIII. p. 223 (1884).

3) M. Bokowa. Zur Lehre von der Hypopyon-Keratitis. Inaug.-Diss. Zürich 1871.

Anschauungen und der von ihm gegebenen Deutung der gegentheiligen Angaben meiner Meinung nach nicht zu zweifeln. Die Fälle, welche von manchen Ophthalmologen für Hornhautabscesse gehalten werden, haben sich mir bei genauester Prüfung immer nur als eitrige Geschwüre dargestellt, und ein wahrer Hornhautabscess ist mir bei langjähriger Beobachtung eines gerade an hierher gehörigen Fällen sehr reichen Krankenmaterials noch niemals vorgekommen; ebensowenig bin ich einem solchen bei Thierversuchen begegnet. Die Senkungsvorgänge von eitrigem Exsudat, welche man früher in die Hornhaut verlegte und als sicheren Beweis für das Vorkommen von flüssigem Eiter zwischen den Hornhautlamellen betrachtete, finden, wie Horner gezeigt hat, an der hinteren Fläche der Hornhaut statt, welcher die zähflüssigen, halb geronnenen Exsudate ankleben. Am sichersten überzeugt man sich, dass diese eitrigen Exsudate stets in der vorderen Kammer sitzen, wenn man sie durch Querspaltung des Geschwürsgrundes aus derselben austreten lässt.

Da Ansammlungen flüssigen Eiters innerhalb der Hornhautdicke nicht vorkommen, so kann auch, bei einem etwaigen Durchbruch des eitrigen Processes nach innen, niemals Eiter aus der Hornhaut in die vordere Kammer entleert werden. Im Gegentheil muss der Belag eines nach innen durchbrechenden Geschwüres durch das abfliessende Kammerwasser abgespült und fortgeschwemmt werden.

Auch tritt die Eiteransammlung in der vorderen Kammer oft schon in einem so frühen Stadium des Processes auf, wo die eitrige Infiltration der Hornhaut noch sehr gering und auf deren oberste Schicht beschränkt ist, dass an einen Durchbruch eines Abscesses oder Geschwüres nach innen noch gar nicht gedacht werden kann.

Man hat deshalb die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass die einzelnen Eiterkörperchen von dem Entzündungsheerde aus das Hornhautgewebe durchwanderten und in die vordere Augenkammer gelangten, obwohl sie dabei das Hinderniss der Descemet'schen Membran zu überwinden hätten. Diese Annahme schien eine Stütze zu finden in der von Horner beim Menschen gemachten Beobachtung, dass hinter einem central sitzenden Geschwür der Hornhaut sich schon sehr früh ein umschriebener, ring- oder scheibenförmiger Belag von eitrig-fibrinösem Exsudat findet, dessen Ausdehnung der des Hornhautgeschwürs entspricht, während solches auf der Iris und in der Pupille erst späterhin auftritt. Dieses der Hornhaut anklebende, gallertig geronnene eitrige Exsudat ist es, dessen allmälig erfolgende Senkung im Bereich der vorderen Kammer, wie oben bemerkt, früher zu der Annahme einer Eitersenkung zwischen den Lamellen der Hornhaut Anlass gegeben hatte.

Denselben Befund eines der Hinterfläche der Hornhaut anhaftenden eitrig-fibrinösen Gerinnsels erhielt M. Bokowa, die unter Horners Leitung arbeitete,

auch bei Versuchen an Thieren, nach Verletzung und Aetzung der Hornhautmitte durch Silbernitrat, wobei sich aber keine Veränderung oder Verletzung der Descemet'schen Membran und auch keine Wucherung ihres Endothels als Quelle der Eiterzellen nachweisen liess. Der Umstand aber, dass die erwähnte Auflagerung eines eitrigen Gerinnsels an der Hinterfläche der Hornhaut in einem Stadium auftrat, wo auf der Iris noch kein Eiter zu bemerken war, veranlasste sie gleichwohl, die Hornhaut als Quelle der Eiterzellen des Hypopyons anzusprechen und eine Durchwanderung derselben durch die intacte Descemet'sche Membran anzunehmen.

Im Gegensatz hierzu hatte schon früher Arlt[1]) die Iris als Quelle des Hypopyons betrachtet und in allen Fällen, wo Hypopyon zu einem Hornhautgeschwür hinzutritt, eine Complication mit Iritis angenommen. Er bemerkt dabei mit Recht, dass der reichliche Fibringehalt des Hypopyons nicht von der Hornhaut, sondern nur von einem gefässhaltigen Gewebe hergeleitet werden könne. Seine Ansicht von der Constanz der Iritis steht nicht unbestritten da, doch ist nicht zu bezweifeln, dass das Auftreten von Hypopyon stets mit einem entsprechenden Grade von Hyperämie der Iris combinirt ist, welche an einer Verfärbung derselben erkennbar wird, während andere Zeichen von Iritis, insbesondere Adhäsionen des Pupillenrandes zwar häufig, aber keineswegs constant vorkommen.

Bei den unter meiner Leitung angestellten Untersuchungen von G. Stromeyer[2]) über die Wirkung in die Hornhaut geimpfter septischer Substanzen erhielten wir Befunde, welche für uns die Möglichkeit ausschlossen, den Eiter in der vorderen Kammer von der Hornhaut herzuleiten, die uns aber in den den Kammerwinkel begrenzenden Theilen eine neue Quelle für die Herkunft des Eiters kennen lehrten. Wir fanden, dass in der Hornhaut die Zahl der Eiterkörperchen von dem an der Oberfläche gelegenen Impfgeschwür aus nach der Tiefe zu stetig abnahm und dass die tiefsten Schichten in vielen Fällen fast ganz frei von Eiterkörperchen waren. Eine Continuitätstrennung der Descemet'schen Membran war niemals wahrzunehmen und ebensowenig Befunde, die ein Durchwandern von Eiterzellen durch die intacte Membran hätten annehmen lassen. Auch hatte ich mich schon durch frühere Untersuchungen bei eitriger Keratitis des menschlichen Auges überzeugt, dass die Endothelzellen der Descemet'schen Membran keine Proliferationserscheinungen darboten, obwohl Eiterzellen in mehr oder minder grosser Menge denselben aufgelagert oder auch zwischen sie eingedrängt waren. Dem entsprechend wurden auch bei den in Rede stehenden Versuchen niemals Uebergänge von Endothel- zu Eiterzellen beobachtet.

1) Arlt. Zur Lehre vom Hornhautabscesse. v. Graefe's Arch. XVI. 1. (1870).
2) G. Stromeyer. Ueber die Ursachen der Hypopyon-Keratitis. v. Graefe's Arch. XIX. 2. (1873).

Dagegen fanden wir stets eine sehr reichliche Eiteransammlung zwischen den Maschen des Ligamentum pectinatum und zwar auch in Fällen, wo die angrenzende Iris noch frei von eitriger Infiltration, und noch kein Hypopyon, sondern nur eine Trübung des Kammerwassers durch suspendirte Eiterzellen vorhanden war. Da diese Infiltration der Fontana'schen Räume im ganzen Umfang der Hornhaut auftrat, so konnte auch eine blosse Senkung der Eiterkörperchen aus dem Kammerwasser nicht als Ursache gelten, sondern es war im Gegentheil anzunehmen, dass die Eiterzellen aus den Gefässen der den Kammerwinkel umgebenden Gewebe ausgewandert, zunächst in den Fontana'schen Raum, und von da auch in das Kammerwasser übergegangen waren. In der Mehrzahl der Fälle war auch die Iris mehr oder minder reichlich mit Eiterzellen durchsetzt, und zwar vorzugsweise in der nach vorn gekehrten Schicht, so dass auch ihr ein Antheil an der Entstehung des Hypopyons zugeschrieben werden musste.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen wurden vollkommen bestätigt von F. W. Hoffmann,[1]) welcher sich, vorzugsweise nach Versuchen mit Aetzung durch Silbernitrat und Zinkchlorid, ebenfalls auf das Bestimmteste gegen eine Entstehung von Eiterzellen aus dem Endothel der hinteren Hornhautfläche und gegen die Annahme einer Durchwanderung der Eiterzellen durch die Descemet'sche Membran aussprach. Zugleich konnte er aber auch die Angaben von Horner und Bokowa über das Auftreten einer ring- oder scheibenförmigen Auflagerung aus eitrig-fibrinösem Exsudat an der Hinterfläche der Hornhaut, gegenüber dem Hornhautgeschwür, bestätigen. Seine Untersuchungen führten ihn ferner zu der Ansicht, dass die Eiterkörperchen von der Gegend des Ligamentum pectinatum aus an der Innenfläche der Hornhaut und zwar hauptsächlich zwischen den Zellen des Endothels oder zwischen diesem und der Descemet'schen Membran in die Gegend des Reizbezirkes gelangen; sass das Geschwür nicht genau central, so erfolgte immer die stärkste Einwanderung von demjenigen Theil des Kammerwinkels aus, welcher dem Geschwür am nächsten lag.

Dass eine derartige Auflagerung von eitrigem Exsudat gegenüber dem Sitz des Geschwürs in der That ganz regelmässig vorkommt, hatte ich inzwischen auch schon bei meinen Untersuchungen über die Aspergillus-Entzündung beobachtet und auch bei eitriger Keratitis anderen Ursprungs immer bestätigt gefunden, wie in den früheren Abschnitten ausführlich beschrieben worden ist. In der Discussion, welche sich an den Vortrag Hoffmanns anschloss, konnte ich für diese eigenthümliche Anlagerung von eitrigem Exsudat an die hintere Hornhautwand die Erklärung geben, indem ich auf die Attraction hinwies, welche die entzündungerregenden Substanzen auf die wandernden Leukocyten ausüben, und die zur Folge hat, dass diese von allen Seiten her,

1) F. W. Hoffmann. Ueber Keratitis und die Entstehung des Hypopyum. Sitzungsber. d. ophth. Ges XVII. Vers. (1885).

vom Hornhautrande, in der Substanz und an der Hinterfläche der Hornhaut und aus der vorderen Kammer nach dem Orte der Schädlichkeit sich hinbegeben.

Die Anlagerung von Fibrin an der Hinterfläche der Hornhaut kommt dabei dadurch zu Stande, dass die entzündungerregenden Substanzen in der Ausdehnung des Pilzheerdes eine umschriebene Nekrose des Endothels bewirken, worauf das im Kammerwasser gelöste Fibrin an dieser Stelle zur Ausscheidung kommt, wie auch sonst an wunden Stellen oder Substanzverlusten Fibringerinnungen auftreten.

Horner, welcher sich an der Discussion betheiligte, hob zunächst zu Gunsten der Annahme, dass die Eiterzellen die Descemet'sche Haut durchwanderten, hervor, dass die letztere (im Gegensatz zur Linsenkapsel) Stomata besässe, welche den Eiterzellen den Durchtritt gestatten könnten. Er stützte sich dabei auf Beobachtungen M. Bokowa's, welche nach Aetzung mit Silbernitrat in dem der Hinterfläche der Hornhaut aufliegenden eitrigen Exsudat Körnchen von reducirtem Silber, theils frei, theils in Zellen gefunden hatte, von denen sie glaubte, dass sie in keiner anderen Weise als durch Poren der Descemet'schen Membran dahin gelangt sein könnten. Der Schluss ist aber irrig, da diese Silberausscheidungen gewiss ebenso entstanden sind, wie bei der Versilberung der todten Hornhaut, wo in Chlornatrium gelöstes Chlorsilber oder Silberalbuminat sich durch Diffusion im Gewebe verbreitet und in Berührung mit reducirenden organischen Substanzen in der Form von Silberkörnchen ausgeschieden wird. Sodann bezweifelte Horner die Möglichkeit, dass die Eiterkörperchen aus dem Ciliarkörper stammten, da er bei der Hypopyon-Keratitis des Menschen bei Tag für Tag fortgesetzter Untersuchung mit Lupenvergrösserung sich in zahlreichen Fällen mit Bestimmtheit davon überzeugen konnte, dass im Gegentheil an der Hinterfläche der Hornhaut von der Stelle des Geschwürs aus eine Senkung von eitrigem Exsudat in der Form von Streifen stattfindet, welche die Bildung des Hypopyons vermittelt. Es ist hiergegen zu bemerken, dass das Vorkommen von Senkungsvorgängen im unteren Theil der Hornhaut keineswegs die Möglichkeit der von Hoffmann angenommenen Wanderung der Leukocyten in entgegengesetzter Richtung für den grösseren übrigen Theil der Hornhaut ausschliesst; es wäre selbst denkbar, dass in demselben Abschnitte neben der gröberen, für die Lupe erkennbaren Senkung von Exsudatstreifen mehr cornealwärts ein nur für das Mikroskop wahrnehmbares Emporsteigen von Leukocyten stattfände. Für die Hoffmann'sche Ansicht lässt sich anführen, dass die Leukocyten zu ihrer Wanderung einer festen Unterlage bedürfen und dass von den im Kammerwasser suspendirten Leukocyten immer nur ein kleiner Theil mit dem der Hinterfläche der Hornhaut anklebenden Fibringerinnsel in Berührung kommen wird. Doch muss ich in Ermangelung hinreichender eigener Beobachtungen diese Frage unentschieden lassen. Wie aber von allen Seiten her und auf allen

möglichen Wegen die Leukocyten nach der Gegend des Pilzheerdes hinstreben, ergiebt sich auch aus der bei der Aspergillus-Keratitis gemachten Beobachtung, dass sie mitunter selbst zwischen Descemet'scher Membran und Hornhautgrundsubstanz vordringen, wodurch deren Zusammenhang, der wohl schon durch die entzündliche Transsudation etwas vermindert ist, noch stärker gelockert wird und sich die erstere sehr leicht am Präparat von der Hornhaut ablösen lässt.

Die Versuche, das Hypopyon von der Hornhaut abzuleiten, müssen auch, wie dies schon von Arlt hervorgehoben ist, an der Thatsache scheitern, dass dabei nicht bloss die Herkunft der Eiterkörperchen zu erklären ist, sondern auch der Fibrin- und vermehrte Eiweissgehalt des Kammerwassers, welcher auf eine directe Exsudation aus den Gefässen hinweist. Die Durchtränkung der Hornhaut mit eiweisshaltigem Exsudat, welches, wie ich auf Seite 66—67 mitgetheilt habe, oft auch fibrinhaltig ist, giebt für den reichlichen Gehalt des Kammerwassers an Eiweisskörpern, der nach meinen Untersuchungen in allen Fällen von intensiver eitriger Keratitis auftritt, keine Rechenschaft, und es bleibt somit nur die Annahme übrig, dass die entzündungerregende Ursache sich bis zu den Gefässen des Ciliarkörpers und der Iris verbreitet und dort entzündliche Exsudation und Auswanderung anregt.

Bei der Keratitis durch Impfung von Aspergillus fumigatus wurde nun gezeigt, dass die Pilze sich auf das Gebiet der Hornhaut beschränken und, von seltenen Ausnahmen abgesehen, gar nicht in die vordere Kammer eindringen; aus denselben Gründen, welche früher für die Randeinwanderung in die Hornhaut geltend gemacht wurden, ist daher auch für das Hypopyon bei eitriger Keratitis anzunehmen, dass die Entzündung nicht durch die Pilze selbst bewirkt wird, sondern durch die von ihnen erzeugten entzündungerregenden Substanzen, welche durch Diffusion in das Kammerwasser bis zu den Gefässen der Iris und des Corpus ciliare gelangen.

Dasselbe Verhalten zeigt die Hornhaut in der Regel auch nach Spaltpilzimpfung, indem z. B. die Colonien des Staphylococcus, wenigstens im Anfangsstadium, ganz auf die nähere Umgebung der Impfstelle beschränkt bleiben, wie dies auch G. Rindfleisch[1]) bei seinen Untersuchungen über die Staphylococcus-Keratitis beobachtet hat, bei denen er meine Ansichten über die Entstehung des Hypopyon's vollkommen bestätigt fand. Indessen ist bei Spaltpilzen eine Weiterverbreitung einzelner Elemente viel schwieriger zu widerlegen, und es kommt, wie C. Hess[2]) gezeigt hat, gerade bei Staphylococcus mitunter ein recht ausgiebiger Transport durch Phagocytose zu Stande, weshalb hier nur dem Ergebniss der bakteriologischen Untersuchung des Kammerinhaltes ent-

1) G. Rindfleisch. Ueber septische Impf-Keratitis. Inaug.-Diss. Würzburg 1888.
2) C. Hess. Weitere Untersuchungen zur Phagocytenlehre. Virch. Arch. CX. (1887).

scheidende Bedeutung zukommt. Ist die oben gegebene Erklärung richtig, so muss der eitrige Inhalt der vorderen Augenkammer, wenigstens im ersten Stadium, nicht nur bei Aspergillus-Keratitis, sondern auch bei allen möglichen anderen Entstehungsursachen der Hypopyon-Keratitis pilzfrei gefunden werden. Ein nachträgliches Hineingelangen von Pilzelementen könnte dabei natürlich sehr wohl stattfinden, weshalb auf einzelne positive Resultate in einem späteren Stadium des Processes kein Gewicht zu legen ist.

Die Richtigkeit der obigen Erklärung setzt ferner voraus, dass die entzündungerregenden Producte der Mikrobien diffusionsfähig sind und auch nach Durchgang durch Membranen ihre Wirksamkeit ausüben.

Beide Nachweise kann ich in vollem Maasse erbringen und glaube hiernach, dass die von mir gegebene Erklärung der Entstehung des Hypopyons als völlig sichergestellt betrachtet werden kann.

Untersuchungen über das Vorhandensein von Pilzelementen im Hypopyon und Humor aqueus bei eitriger Keratitis.

Schon in der ersten Arbeit von G. Stromeyer ist angeführt, dass die mikroskopische Untersuchung des Hypopyons vom Menschen, mit Ausnahme eines zweifelhaften Falles, niemals Pilzelemente darin nachzuweisen vermocht habe. Ich habe diese Untersuchungen später vielfach wiederholt, auch bei meinen Versuchen an Thieren diesem Gegenstande fortwährend meine Aufmerksamkeit zugewendet und mit Benutzung der inzwischen so sehr verbesserten Färbungstechnik und insbesondere der Koch'schen Züchtungsmethoden auf festen Nährböden auf Vorhandensein von Mikroorganismen im Hypopyoneiter gesucht. Das Ergebniss der sehr zahlreichen Versuche war, vollkommen der gehegten Erwartung entsprechend, für das erste Stadium durchweg negativ, während in manchen Fällen allerdings schon ziemlich früh sich Mikrobien in der vorderen Kammer nachweisen liessen.

Für die Aspergillus-Keratitis hatten diese Untersuchungen natürlich nur die Bedeutung einer Controle, die gegen eine zufällige Complication des Versuchs mit Spaltpilzen sicher stellte, und wobei der Beweis der Sterilität des Hypopyons reichlich erbracht wurde.

Von 7 Versuchen lieferte nur in einem die Cultur von dem Hypopyon Staphylococcus albus, und zwar erst nach 3 Tagen. In zwei anderen Versuchen, wo ausser vom Hypopyon auch von Humor aqueus Culturen angesetzt worden waren, trat noch in je einem Rohr mit Humor aqueus nach 2, resp. 5 Tagen, Kokkenwachsthum auf, während die übrigen Culturen dieser Versuche, insbesondere die vom Hypopyon, steril blieben. In mehreren Fällen wurde auch die Tinctionsmethode, gleichfalls mit negativem Resultat, verwendet.

Von schizomycetischen Entzündungen habe ich die meisten Versuche bei der Hypopyon-Keratitis des Menschen angestellt, wozu das

Material bei der oft nothwendigen Querspaltung des Geschwüres nach der Methode von Sämisch sich in der Göttinger Klinik in reichem Maasse darbot.

Um vor Verunreinigung von aussen her sicher zu sein, ohne doch ein Antisepticum mit dem Hypopyon in Berührung zu bringen, wurde zunächst die Oberfläche des Auges sehr sorgfältig mit $^1/_5$ p. m. Sublimatlösung und dann mit sterilisirter $^3/_4$ % NaCl-Lösung abgespült, hierauf das Geschwür gespalten und das austretende eitrige Gerinnsel mit einer frisch geglühten Platinpincette gefasst und auf Agar oder Gelatine übertragen.

In einer Reihe von Fällen, wo zugleich die Cauterisation des Geschwüres durch Glühhitze indicirt war, wurde vor der Entleerung des Hypopyons durch den Schnitt der ganze Geschwürsgrund mit dem Pacquelin'schen Brenner ausgebrannt, wodurch die sicherste Gewähr gegen jede zufällige Verunreinigung des Hypopyons geboten wurde. Ich bemerke noch, dass ich die Entleerung durch den Schnitt nur bei grösseren Hypopyen vorzunehmen pflege, zu deren Bildung eine entsprechende Zeit erforderlich ist.

Culturversuche mit dem Hypopyon wurden in 15 Fällen vorgenommen. Das Ergebniss war 9mal durchaus negativ, 6mal nachweislich oder sehr wahrscheinlich ebenfalls negativ und nur zufällig verunreinigt. Einmal traten nur getrennt von dem Hypopyon zwei kleine Bacillencolonien auf; 4mal blieb die Cultur 10, 14 und mehr Tage steril und wurde dann erst durch, offenbar aus dem Wattepfropf stammende Wucherungen von Bacillen, citrongelber Sarcine oder Kokken verunreinigt; 1mal endlich war das Hypopyon vor der Einführung auf den Rockärmel gefallen, und hier traten gleich am nächsten Tag zahlreiche Kokkencolonien in der Agarcultur auf.

Tinctionspräparate mit Fuchsin und Gentiana von dem frischen Eiter wurden in 6 von den 15 Fällen und noch in einem 16. Falle sämmtlich mit negativem Resultate untersucht.

Auch Scimeni[1]) erhielt in 4 Fällen von Hypopyon des Menschen bei Culturen stets negative Resultate, nur eine Hornhautimpfung erzeugte ein Geschwür.

Wie mir scheint, berechtigen die angeführten Beobachtungen zu der Annahme, dass bei der Hypopyonkeratitis des Menschen der Eiter der vorderen Kammer in der Regel frei von Mikrobien ist. Um den Lebensbedingungen etwaiger verschiedener Arten möglichst zu entsprechen, wurden die Culturen bald auf Agar, bald auf Gelatine vorgenommen und im letzteren Falle das Hypopyon bald auf die Oberfläche der Gelatine gebracht, bald durch vorsichtiges Schmelzen bei Körpertemperatur in deren Substanz eingebettet, aber stets mit demselben negativen Ergebniss. Da auch Färbungpräparate keine Mikroorganismen erkennen liessen, so wird auch der Einwand hinfällig, dass etwa noch eine besondere Art im Spiele sein könnte, welche auf Nähr-Agar oder Gelatine nicht gedeihe.

Ich hebe dies noch besonders hervor, weil bei den Gelatineculturen nach einiger Zeit eine partielle Verflüssigung der Gelatine in der Umgebung des eingebrachten Eiterklumpens eintrat, welche auf Mikrobienentwickelung bezogen werden könnte. Dass dies aber nicht die Ursache war, geht aus dem Klarbleiben der verflüssigten Gelatine und dem negativen Resultat der mikroskopischen Untersuchung derselben hervor. Ich werde im XXXVIII. Abschnitt

1) Scimeni. Ricerche batteriolog. sull' ipopio. Palermo 1887.

nachzuweisen haben, dass die erwähnte Erscheinung, neben welcher eine Erweichung des eitrigen Gerinnsels selbst einhergeht, auf einer Enzymwirkung des Eiters beruht, und bemerke hier nur noch, dass dieselbe mehr oder minder ausgesprochen auch bei anderen Entstehungsursachen der eitrigen Keratitis und auch bei rein chemischen Entzündungsreizen beobachtet wurde.

Mit dem mangelnden Mikrobiengehalt des Hypopyons stimmt auch die klinische Erfahrung überein, dass, wenn es durch Brennen des Geschwürsgrundes der Hornhaut gelungen ist, alle Mikrobien darin zu zerstören, dann der Process sehr rasch und günstig abläuft, auch wenn das Hypopyon nicht entleert wird, was gewiss nicht der Fall sein würde, wenn mit dem Hypopyon Mikrobien im Inneren des Auges zurückblieben. Dass im späteren Stadium das Hypopyon Mikroorganismen enthalten kann, wird hierdurch natürlich nicht ausgeschlossen; es ist im Gegentheil anzunehmen, dass der nicht selten vorkommenden Fortpflanzung der eitrigen Entzündung auf die tieferen Theile des Auges ein Vordringen der Mikrobien nach innen zu Grunde liegt.

Bei Impfversuchen mit Spaltpilzen ergaben sich ähnliche, wenn auch etwas weniger constante Resultate.

Bei eitriger Keratitis durch Staphylococcus-Impfung in die Hornhaut des Kaninchens blieb unter 5 Versuchen zweimal die Cultur negativ und zwar nach ein- und nach 4tägiger Dauer des Processes; 3mal war sie positiv, nach 4- und 5tägiger Dauer, einmal schon nach einem Tag. Da regelmässig die zum Versuch benutzte Art (Staph. aureus) aufging und zwar von dem aufgebrachten Eiter aus, so ist mit überwiegender Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass in diesen Fällen Kokken schon in die vordere Kammer hineingewachsen waren. In einem darauf untersuchten Falle hat auch F. Krause[1]) den Hypopyoneiter nach Hornhautimpfung mit Osteomyelitiskokken keimfrei gefunden. Auch Hess (loc. cit.) giebt an, dass sich nach Staphylococcusimpfung Kokken in der vorderen Kammer nur äusserst spärlich und beim Kaninchen oft überhaupt nicht finden. Desgleichen hat Scimeni (loc. cit.) bei Untersuchung zahlreicher Fälle, die meist nach 1—2 Tagen vorgenommen wurde, fast immer ein negatives Resultat erhalten. Rindfleisch (loc. cit) erhielt bei mikroskopischer Untersuchung, (wie auch vom Hypopyoneiter des Menschen) nur negative Resultate.

Nach Impfung in den Glaskörper war nach einem Tag das Ergebniss einmal negativ, und einmal positiv, in einem dritten Falle, bei geringer Entzündung, nach 10 Tagen wahrscheinlich negativ, da kein Staphylococcus, sondern nur Bacillen aufgingen.

Nach Impfung von Leptothrix buccalis in die Hornhaut war nach 3- resp. 4tägiger Dauer der eitrigen Keratitis das Resultat beide Male negativ.

Bei Injection in den Glaskörper scheinen die Mikrobien rascher in die vordere Kammer überzugehen, als von der Hornhaut aus, was sich durch den von hinten nach vorn gehenden Filtrationsstrom des Kammerwassers wohl erklären lässt.

---

1) F. Krause. Ueber einen bei der acuten infectiösen Osteomyelitis des Menschen vorkommenden Micrococcus. Fortschr. d. Med. 1884. N. 7.

Nach Einspritzung von Faulflüssigkeit in den Glaskörper vom Kaninchen war nach einem Tag die Agarcultur einmal negativ und einmal positiv, doch schwächlich (von 4 Röhrchen nur an zweien eine, resp. zwei Colonien, die beiden anderen steril); nach drei Tagen beide Male positiv (Bacillen).

Sehr beweisend für die Reinheit des Hypopyoneiters von Mikrobien sind die zahlreichen Versuche, welche ich mit gekochtem Staphylococcus aureus und davon bereiteten Extracten gemacht habe und bei denen durchweg, mit höchst seltenen Ausnahmen, die offenbar auf Versuchsfehlern beruhten, die darauf gerichtete Untersuchung ein negatives Resultat gab.

Unter 9 Versuchen mit Injection von gekochter Suspension von Staphylococcus oder mit Einführung von durch Kochen sterilisirter Kokkenmasse in die vordere Augenkammer ist ein einziger (1885 Vers. XLIV), wo die Agarcultur vom Hypopyon positiv ausfiel; hier war aber der Versuch unrein, da ein grosses Hornhautgeschwür dazugetreten war, von dessen Belag Staphylococcus gezüchtet wurde.

Hierzu kommen nun noch 7 Versuche mit Injection von Dialysaten oder filtrirten wässerigen Kokkenextracten, 17 mit Einführung von Röhrchen mit trockenem wässerigen Extract und 20 Röhrchenversuche mit trockenem alkoholischen Extract von Staphylococcus aureus, sämmtlich mit negativem Ergebniss der Cultur auf Agar oder Gelatine, mit einer einzigen Ausnahme (1887 Versuch 38), wo der Verlauf während des Lebens der gewöhnliche war und wo daher eine zufällige Verunreinigung der Cultur durch Kokken anzunehmen ist; im Ganzen sind also unter 53 Versuchen nur zwei Ausnahmen. In vielen Fällen waren auch Tinctionspräparate gemacht worden, die sämmtlich negativ ausfielen.

Endlich ist noch hervorzuheben, dass auch bei den Versuchen mit Einführung rein chemischer Entzündungsreize in die vordere Augenkammer sämmtliche Culturen von dem Inhalt der letzteren steril blieben.

Es gehören hierher 2 Versuche mit Kupferdraht, 3 mit Quecksilber, einer mit arseniger Säure, 2 mit Gummi Guttae, 4 mit Crotonöl (verdünnt mit Olivenöl oder im Röhrchen), 2 mit Terpentinöl, einer mit Thiodiglycolchlorid und 4 mit Indigo, über deren sonstige Ergebnisse im IV. Theil berichtet worden ist. Von diesen Versuchen könnten nur einige der mit Crotonöl angestellten abgerechnet werden, bei denen das Exsudat vorwiegend fibrinös, doch auch nicht frei von Leukocyten war, während ein Röhrchenversuch hierher gehört, weil in dem Röhrchen reiner Eiter enthalten war und daneben eitrige Infiltration und Erweichung der Hornhaut auftrat. Die Sterilität des Hypopyons nach Hg-Injection ist auch schon von Scimeni und de Christmas bestätigt worden.

Wenn die eitrige Entzündung im Bereich der vorderen Kammer bei in der Hornhaut sitzenden Entzündungsreizen, der Annahme gemäss, darauf beruht, dass zur Lösung gekommene Theilchen der entzündungerregenden Substanz durch Diffusion in das Kammerwasser eindringen, so könnte man auch versuchen, ihre Anwesenheit auf chemischem Wege nachzuweisen, wenn dafür characteristische Reactionen zu Gebote ständen. Dies ist aber für die Mehrzahl der Substanzen nicht der Fall; nur bei dem Kupfer schien mir einige Aussicht auf das Gelingen des Nachweises vorhanden zu sein und es ist mir auch, wie

auf Seite 256 angeführt worden ist, gelungen, im eitrigen Inhalt der vorderen Kammer durch qualitative Reaction Kupfer nachzuweisen.

Für die entzündungerregenden Producte der Mikrobien habe ich aber wenigstens den Nachweis liefern können, dass sie auch durch eine Membran hindurch ihre Wirkung ausüben. Ich habe schon im XIII. Abschnitte (Seite 140) auf das Ergebniss der hier mitzutheilenden Experimente hingewiesen, weil ich darauf gestützt den Versuch unternahm, wirksame Dialysate aus der gekochten Kokkenmasse herzustellen, was mir auch vollkommen gelang. Dieser Erfolg dient natürlich auch den hier berichteten Versuchen zur Bestätigung und liefert einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der gemachten Annahme.

Zur Ausführung der betreffenden Versuche wählte ich als Ort zunächst die Bauchhöhle des Kaninchens.

Beobachtung 1. (1886 Versuch 23.)

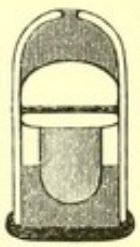
Ein $2^1/_2$ cm langes, am einen Ende zugeschmolzenes Stück Glasrohr wird mit durch Kochen sterilisirter, dicker Aufschwemmung von Staphylococcus aureus gefüllt, an dem mit einer passenden Rinne versehenen anderen Ende mit Goldschlägerhäutchen zugebunden und $^1/_4$ Stunde im strömenden Dampf sterilisirt. Um die Membran nicht zu erweichen, durfte die Erhitzung nicht länger fortgesetzt werden, und es war nach Beendigung des Versuchs der Nachweis zu führen, dass die Zeit zur Sterilisirung genügte.

Der kleine Apparat wurde einem Kaninchen aseptisch in die Bauchhöhle gebracht, und 3 Tage später das Thier getödtet und secirt. Wunde normal geheilt, keine Peritonitis. Das Glasrohr liegt seitlich von der Wunde, einer Darmschlinge angeklebt, von der es leicht abzulösen ist. Die Stelle ist mit Fibrin bedeckt, leicht verdickt und fleckig ecchymosirt, doch nicht weiter als auf etwa 1 cm Abstand. Das Glasrohr ist noch von der unversehrten Membran bedeckt, die gequollen und leicht zerreisslich ist; die Aussenfläche ist glatt und stark convex; der Faden nicht mehr aufzufinden. Unter der Membran findet sich in dem Röhrchen zunächst dicker, zäher Eiter, weiterhin trübe Flüssigkeit und im Grunde die Kokkenmasse, daneben eine (beim Aufbinden mit hineingekommene) Luftblase. Nach vorsichtiger Lüftung der Membran werden von dem eitrigen Inhalt zwei Strichculturen auf Agar angesetzt, welche (10 Tage lang bei Körpertemperatur gehalten) steril bleiben.

Die Membran zeigt mikroskopisch arkadenartig angeordnete Bindegewebszüge mit Fettzellen, eitrige Infiltration und Auflagerung einer dünnen Schicht von eitrig-fibrinösem Exsudat. Die zähe Eitermasse besteht aus lauter typischen Eiterzellen und zeigt bei Fuchsintinction keine Kokken.

Beobachtung 2. (1886 Versuch 33.)

Um das Verhältniss zwischen Hornhaut und vorderer Augenkammer noch besser nachzuahmen, construirte ich mir einen kleinen Glasapparat, bei welchem der Kokkenbehälter mit einer Hornhaut zugebunden war, die aber nicht direct in die Bauchhöhle eingeführt wurde, sondern mit der letzteren nur mittelbar durch eine feine Oeffnung in einem davor angebrachten Raum communicirte. Bei der Dicke der Hornhaut war nicht zu erwarten, dass eitriges Exsudat in merklicher Menge durch sie hindurchgehen werde; darum sollte der kleine Vorraum dazu dienen, etwa gebildetes eitriges Exsudat aufzunehmen.



Das die Kokkenmasse enthaltende 15 mm lange und ca. 5—6 mm weite Glasrohr war neben dem offenen Ende etwas ausgezogen, um eine Schweinscornea sicher

aufbinden zu können. Die mit der Kokkenmasse gefüllte Glaskapsel wurde zunächst 1 Stunde lang im Dampftopf erhitzt und dann die Hornhaut aufgebunden, die vom Epithel befreit, 24 Stunden lang in 1 p. m. Sublimatlösung gelegen hatte. Diese Glaskapsel wurde nun in ein etwas weiteres Glasrohr eingeführt und darin mit ihrem zugeschmolzenen Ende mit Hülfe eines Korkes befestigt und der Kork verlackt. Das weitere Rohr war am anderen Ende bis auf eine enge Oeffnung zugeschmolzen. Das engere Rohr war soweit in das weitere hineingeschoben, dass die aufgebundene Hornhaut fest an den verengerten vorderen Theil angepresst war, und zwischen ihr und der engen Oeffnung nur noch ein Zwischenraum von etwa 4 mm übrig blieb. Dieser Raum wurde mittels einer feinen Canüle mit destillirtem Wasser gefüllt und der ganze Apparat nochmals mit 1 p. m. Sublimatlösung abgespült.

Einführung in die Bauchhöhle des Kaninchens. Section nach 14 Tagen. Das Röhrchen liegt im rechten Hypochondrium, mit dem verlackten Ende leicht an das grosse Netz fixirt. Uebrige Bauchhöhle normal. Das Röhrchen sofort auf Nährgelatine geworfen, durch leichtes Erwärmen in dieselbe eingebettet und bei 22° C. gehalten. Cultur bleibt steril.

Das Röhrchen zeigt in dem äusseren Lumen einen dicken eitrig-fibrinösen Strang, der von der feinen Oeffnung bis zur Hornhaut hinzieht. Nach Beendigung des Culturversuchs wird der kleine Apparat aus einander genommen. Auf der Aussenfläche der Cornea ist eine reichliche Menge eines weichen, flockigen, eitrigen Exsudates aufgelagert, mit typischen Eiterzellen und feinen Fibrinnetzen. Cornea noch fest aufgebunden, nur getrübt, nicht merklich erweicht oder arrodirt; im Inneren des engeren Röhrchens nur die Kokkenmasse.

Die Stelle des Mesenteriums, wo das Röhrchen gesessen hatte, zeigt eine umschriebene, weiche Auflagerung, die fast durchweg aus übereinander geschichteten, platten, vielgestaltigen und spindelförmigen Zellen, mit grossen bläschenförmigen Kernen besteht und nur vereinzelte Gruppen von Leukocyten und etwas Fibrin erkennen lässt.

In einer dritten Beobachtung (1886 Vers. 39), wo statt der Hornhaut ein Stück von dem Centrum tendineum des Zwerchfells zum Zubinden des inneren Röhrchens diente, war das Ergebniss in Bezug auf Eiterung nur gering, weil der Zwischenraum zwischen Membran und äusserer Oeffnung zu gross und auch zu wenig Kokkenmasse eingebracht worden war. Doch hatten sich in der kleinen Kammer, auf der Aussenfläche der Membran einige Eiterflöckchen abgesetzt. Das äussere Glasrohr war von einem zarten Häutchen bedeckt, das erst nach Einlegen in Alkohol deutlich hervortrat und aus übereinander geschichteten, endothelartigen Zellen bestand.

Um auch rein chemische Entzündungsreize auf ihre Wirkung unter ähnlichen Bedingungen zu prüfen, habe ich ein paar Versuche mit Quecksilber angestellt, wobei ich die Membran durch einen Pfropf aus Glaswolle ersetzte und auch ein gleiches Röhrchen ohne Quecksilber in die Bauchhöhle brachte.

Beobachtung 4. (1886 Versuch 29).

Ein ca. 13 mm langes Stück Glasrohr wurde am einen Ende zugeschmolzen, im Grunde mit Hg gefüllt, darüber ein Pfropf aus Glaswolle; das andere Ende bis auf eine feine Oeffnung zugeschmolzen, der Apparat trocken sterilisirt und dann durch Kochen in sterilisirter $^3/_4$% NaCl-Lösung damit gefüllt und die Luft verjagt. Ein gleiches Röhrchen ohne Hg hergerichtet und beide Röhrchen demselben Kaninchen in die Bauchhöhle eingeführt.

Section nach 7 Tagen.

Beide Röhrchen liegen frei in der Bauchhöhle; es findet sich auch keine Stelle, wo sie früher fixirt sein konnten; keine Spur von Peritonitis.

Das Control-Röhrchen enthält klaren Inhalt, die Oeffnung ist von einem weisslichen Fibrinpfropf eingenommen, der sich noch eine Strecke weit in das Lumen hineinzieht. Das Hg-Röhrchen enthält reichlich Eiter. Derselbe liegt in dicker Schicht unmittelbar dem Hg auf, auch ist die Oeffnung von einem dicken, eitrigen Pfropf verschlossen, dazwischen ist das Lumen etwas freier; an der Aussenfläche nur eine zarte, kaum merkliche Auflagerung.

Beide Röhrchen, sofort auf Nährgelatine zum Culturversuch gebracht bei 38° C., bleiben steril.

Derselbe Nachweis ist mir auch an der vorderen Augenkammer des Kaninchens gelungen; so subtil sich auch die Ausführung gestaltet, so kann ich doch über zwei völlig beweisende Versuche berichten.

Beobachtung 5. (1886 Versuch 22).

Ein zur Einführung in die vordere Kammer geeignetes kleines Röhrchen wurde mit sterilisirter Staphylococcus-Masse gefüllt und mit einer möglichst aseptisch entnommenen Froschcornea zugebunden. Auf nochmalige Sterilisirung im Dampftopf musste verzichtet werden, da beim ersten Versuch die Membran platzte. Einführung in die vordere Kammer des Kaninchens gut gelungen. Mässig starke Entzündung, Röhrchen von eitrig-fibrinösem Exsudat ganz verhüllt, das auch die Pupille einnimmt, später auch breite Randvascularisation der Hornhaut.

Section nach 8 Tagen auf der Höhe der Entzündung. Agarcultur von dem Exsudat bleibt steril. Das Exsudat ist grossentheils mehr fibrinös, neben dem zugebundenen Ende des Röhrchens aber rein eitrig; die Froschhornhaut ist völlig vereitert, der Faden noch erhalten, und erst nach Ablösung desselben kommen noch Reste von pigmentirtem Scleralrand hervor. Das Röhrchen enthält auf ca. 2 mm von der Oeffnung eitrigen Inhalt. Trockenfärbungspräparate von dem Eiter der vorderen Kammer (mit Fuchsin) zeigen keine Mikrobien. An der Innenfläche der Cornea findet sich an der Stelle, wo das Röhrchen lag, eine umschriebene, eitrige Infiltration der tiefsten Schichten, die auch an Flächenschnitten bestätigt wird.

Noch beachtenswerther ist der folgende Versuch, bei welchem die aus vegetabilischem Pergamentpapier bestehende Membran nach Beendigung des Versuches noch intact gefunden wurde und wo auch die Sterilisirung des Röhrchens vor dem Versuche ausführbar war.

Beobachtung 6. (1886 Versuch 77).

Das zur Einführung in die vordere Kammer bestimmte, 6 mm lange Röhrchen war leicht conisch gestaltet, um das Abgleiten der aufgebundenen Membran zu verhindern; der Durchmesser der Oeffnung betrug ca. $1^3/_4$ mm. Feinstes Pergamentpapier dazu stellte ich mir her durch Eintauchen von dünnem Briefpapier in eine Mischung von 8 Theilen conc. Schwefelsäure und 1 Theil Wasser, darauf folgendes Neutralisiren mit Ammoniak und Auswaschen mit Wasser. Nach Aufbinden der Membran auf das mit Kokkenmasse gefüllte Röhrchen wurde sein ganzer oberer Theil mit feinster Seide vielfach fest umwickelt. Alle Materialien waren vorher sterilisirt; das fertige Röhrchen wurde dann 5 Minuten in destillirtem Wasser gekocht und zwei Tage lang in einem Gelatinerohr zum Culturversuch gehalten, wobei es steril blieb. Hierauf wurde es zur Beseitigung der Gelatine in ein anderes Rohr mit sterilisirtem Wasser gebracht und unter Watteverschluss einige Stunden auf 65° erhitzt, das Wasser ausgegossen, und das Erhitzen auf 65° in gleicher Weise noch an zwei aufeinander folgenden Tagen wiederholt.

Die Einführung des Röhrchens, horizontal auf den unteren Theil der Iris, gelang gut und offenbar aseptisch, da Anfangs nur geringe Entzündung auftrat. Mässige Injection fast nur unten, Röhrchen zuerst nur von etwas Fibrin eingehüllt, Wunde normal geheilt.

Nach vier Tagen hatte sich um das Röhrchen eine oval begrenzte Hülle von gelblichgrauem Exsudat gebildet, das in seiner nächsten Umgebung dichter, von rein eitrigem Aussehen war und nur die Spitze frei liess. Dasselbe ragte ein wenig über den unteren Pupillenrand hinüber. Weiterhin zog sich das Exsudat (durch Schrumpfung des Fibrins) zunächst etwas zusammen, während vom unteren Hornhautrand eine dichte Vascularisation ausging, welche am 14. Tage 2 mm weit in die Hornhaut hineinreichte, am 20. Tage gegenüber dem oberen Rande des Exsudates angekommen war, und dafür am Rande selbst sich gelockert hatte. Erst nach 4 Wochen trat wieder stärkere Injection auf und die das Membranende des Röhrchens deckende Hornhautpartie wurde in der Tiefe eitrig infiltrirt und buckelförmig vorgetrieben, aber ohne Spur von Substanzverlust an der Oberfläche, die im Gegentheil noch immer von Gefässen durchzogen war. Bei weiterer Vergrösserung der gelben, buckelförmigen Vortreibung trat noch ein kleines Hypopyon von ca. 1 mm Höhe hinzu, worauf nach 36 Tagen der Versuch abgebrochen wurde.

Section. Mit sorgfältigen aseptischen Cautelen wird der grösste Theil des Hornhautrandes eingeschnitten und von dem eitrigen Exsudat in der Umgebung des Röhrchens eine Cultur auf Agar angesetzt, die steril bleibt. Die Hornhaut adhärirt theilweise der Iris in der Gegend des Exsudates und zeigt nach Ablösung an der Innenfläche eine $4^1/_2$ mm grosse, dicht eitrig infiltrirte Stelle, welche der Vorbuckelung der Aussenfläche entspricht. Das dicke Ende des Röhrchens ist in weiche, rahmige Eitermasse eingebettet, aus welcher es sich leicht herauslöst, während der grössere, übrige Theil von derbem, graulich gefärbtem Gewebe umhüllt ist, welches eine Art von Kapsel bildet und mit der Hornhaut adhärent gewesen war. Die das Röhrchenende verschliessende Membran und die umgebenden Fäden scheinen unversehrt.

Der Eiter zeigte keinen Fibringehalt und enthielt zwischen stark körnigen Eiterkörperchen mit multiplen Kernen, von denen viele amöboïde Formen hatten, eine Anzahl grösserer Zellen, bis zu solchen vom 4- oder 5fachen Durchmesser, mit blassen, zum Theil groben Körnchen. Fuchsinfärbung an Trockenpräparaten liess keine Mikrobien hervortreten. Letzteres wurde später, nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit, auch durch Färbung mit Löffler'scher Methylenblaulösung bestätigt.

Die abkapselnde Membran hing der Iris ziemlich innig an und bestand aus einem zarten, faserigen Gewebe aus langen Spindelzellen, mit zahlreichen Eiterzellen dazwischen; stellenweise fanden sich auch Anhäufungen grosser, rundlicher oder länglicher Zellen mit und ohne Ausläufer, vom Character der Granulationszellen. Zwischen dieser Bindegewebskapsel und dem Röhrchen lag eitriges Exsudat in nach dem Membranende zunehmender Menge.

Das Röhrchen wurde erst nach längerer Aufbewahrung in Müller'scher Flüssigkeit genau untersucht. Nach sorgfältigem Abstreifen und Abpinseln des eitrigen Belags erschien die Membran frei von Lücken, aber die Oberfläche durch theilweise Lösung des die Fasern verbindenden Cellulosekittes leicht ausgefasert. Die Seidenfäden waren etwas brüchig, besonders an der Oberfläche. Nach vorsichtiger Entfernung derselben liess sich die Membran abheben und erwies sich nach Auswässerung bei Prüfung mit einem Tropfen wässeriger Berlinerblaulösung als unversehrt. An der Innenfläche war etwas Kokkenmasse angeklebt, zwischen der aber keine Eiterzellen lagen. Wohl aber waren an der Aussen-

fläche der Membran die Zwischenräume zwischen den Baumwollfasern von zahlreichen Eiterkörperchen eingenommen, die auch nach Zerzupfen an den Fasern kleben geblieben waren.

An einem Dickendurchschnitt der Hornhaut wurde noch gefunden, dass die eitrige Infiltration der tiefsten Schichten einen scharf begrenzten Heerd bildete, der schon in der Abstossung von dem umgebenden Gewebe begriffen war, so dass die Bildung eines Ulcus internum bevorstand.

Die mitgetheilten Beobachtungen, insbesondere der letzte, mit allen möglichen Controlen versehene Versuch, beweisen mit Sicherheit, dass die wirksame Substanz des Staphylococcus aureus diffusionsfähig ist und nach Diffusion durch eine Membran in hinreichender Concentration zu den betreffenden Theilen gelangt, um eitrige Entzündung hervorzurufen, die weiterhin selbst zu eitriger Schmelzung des Gewebes führen kann.

XXXVII. ABSCHNITT.

Ueber Gewebsproliferation durch chemische Entzündungsreize.

Bei den im Vorhergehenden mitgetheilten Untersuchungen wurde auch eine grössere Zahl von Beobachtungen über Gewebswucherung durch Einwirkung chemischer Entzündungsreize gemacht, die zwar im Einzelnen bereits angeführt worden sind, deren Zusammenstellung und Besprechung an dieser Stelle aber doch nicht ganz überflüssig sein dürfte.

Die bei entzündlichen Processen vorkommenden Gewebswucherungen haben grossentheils entweder die Bedeutung von Abkapselungs- oder von Regenerationsvorgängen. Die letzteren werde ich hier nicht weiter berücksichtigen, da sie als solche von der Entzündung unabhängig sind und ebensowohl ohne vorhergehende Entzündung als nach einer solchen auftreten.

Was die ersteren Vorgänge anlangt, so ist natürlich von der wahren Abkapselung durch Neubildung bindegewebiger Substanz die blosse Incrustirung eines Fremdkörpers zu unterscheiden. Dieselbe kann für den Organismus denselben Erfolg haben wie die erstere, indem sie eine Hülle bildet, welche die schädliche Wirkung des Fremdkörpers auf die Umgebung verhindert. Solche Incrustirungen habe ich am Auge bei oxydationsfähigen Metallen beobachtet, besonders bei Eisen, Kupfer und Blei; sie bestehen im Wesentlichen aus einer unlöslichen oder schwerlöslichen Metallverbindung, Eisenoxydhydrat, Bleicarbonat, bei Kupfer vermuthlich aus einer Schwefelverbindung. In die Bildung der Umhüllungsschicht des Fremdkörpers kann auch organische Substanz eingehen, vermuthlich dadurch, dass das Metall mit den Eiweisskörpern der umgebenden Exsudate oder Gewebselemente unlösliche Verbindungen eingeht. So fanden sich in die vordere Augenkammer eingeführte Kupferdrähte von einer dunkelbraunen, in Mineralsäuren unlöslichen Hülle umgeben, die eine zur Oberfläche des Fremdkörpers senkrecht gerichtete Streifung besass.

Die ächten Einkapselungsvorgänge, bei denen der Fremdkörper durch eine Gewebswucherung verhüllt und von der Umgebung abgegrenzt wird, sind im Auge bei Substanzen, welche physiologisch indifferent genug sind, um keine Eiterung zu erregen, nur sehr wenig ausgesprochen. Selbst bei oxydations-

fähigen Metallen, wie Eisen und Blei, trat in der vorderen Kammer, wie im Glaskörper, für das blosse Auge oder die ophthalmoskopische Untersuchung entweder gar keine oder nur eine kaum merkliche, partielle Gewebsneubildung in der Umgebung des Fremdkörpers auf. Die Ursache ist theils in der physiologischen Indifferenz der betreffenden Substanz, theils in der soeben erwähnten Incrustirung der Fremdkörper zu suchen. Fremdkörper aus chemisch reinem Gold blieben nach noch so langem Verweilen, sowohl in der vorderen Kammer als im Glaskörper, von jeder für das blosse Auge erkennbaren Umhüllung vollkommen frei; ähnlich verhielten sich Glassplitter, wenigstens für eine sehr lange Zeit. Die mikroskopische Untersuchung zeigte aber, dass selbst solche Fremdkörper, insbesondere aus chemisch reinem Golde, schon nach wenigen Tagen von einer zarten, einschichtigen Endothelhülle und zum Theil von vielkernigen Riesenzellen umgeben wurden, deren Anwesenheit sich für das blosse Auge gar nicht verrieth. Bei in die vordere Kammer gebrachten kleinen Glasröhrchen fand sich regelmässig nach einigen Tagen auf der inneren Fläche neben einem geringen Absatz von Leukocyten am Boden des Röhrchens ein zarter, nicht continuirlicher Belag endothelähnlicher Zellen; bei Monate langem Verweilen eines Glassplitters entwickelte sich allmälig in dessen Umgebung eine zarte Schicht von neugebildetem, wesentlich aus platten Zellen bestehendem Bindegewebe, das den peripheren Theil der vorderen Kammer einnahm und sich auch schon für das blosse Auge als Trübung zu erkennen gab. An Fremdkörpern aus Blei, die scheinbar völlig nackt waren, wies die mikroskopische Untersuchung in gewisser Ausdehnung zarte Hüllen aus neugebildeten Bindegewebszellen nach.

Ausgesprochener waren diese mikroskopischen Einkapselungsvorgänge bei den gleichen Substanzen, wenn diese in fein vertheilter Form in das Auge eingeführt wurden. So fand sich Riesenzellenbildung in der vorderen Kammer in der Umgebung von fein vertheiltem Blattgold (Taf. VI Fig. 38), von Ferrum hydrogenio reductum, von feinkörnigen schwer löslichen Bleiverbindungen (schwefelsaurem und salzsaurem Blei), nach längerem Verweilen von metallischem Kupfer, bei Rückgang der Eiterung; im Glaskörper auch nach Einführung von metallischem Blei. Häufiger kam es zur Entstehung von Auflagerungen auf die hintere Fläche der Hornhaut oder die vordere Fläche der Iris, aus übereinander liegenden platten, vielgestaltigen oder spindelförmigen, oft mit langen Ausläufern versehenen Bindegewebszellen, welche einen Theil der feinkörnigen Substanz eingeschlossen hielten. Weiterhin traten zwischen den Zellen zarte Schichten von Intercellularsubstanz auf, die allmälig an Dicke zunahmen, während die Zellen sich mehr zurückbildeten. Solche Auflagerungen kamen, bald mehr, bald weniger entwickelt, bei verschiedenen körnigen Substanzen vor (Taf. VI Fig. 39); ausser den genannten, bei Zinnober, schwefelsaurem Baryt, Kieselsäure, Graphit etc.

Aehnliche Endothelwucherungen wurden auch nach Injection der Sporen von Aspergillus niger in die vordere Kammer beobachtet; nach Oelinjection traten sie in ziemlich ausgedehnter Weise auf, wobei es zur Aufnahme zahlreicher Oeltröpfchen in das Innere der Zellen kam.

Ist der Fremdkörper nur theilweise in das Auge eingedrungen und unterhält er eine von ihm ausgefüllte Fistel, so übt bekanntlich die umgebende Gewebsproliferation eine ausstossende Wirkung, was u. A. zur Vereitelung der Versuche mit Einheilung einer Cornea artificialis bei totalen Hornhautnarben geführt hat. Complicirter gestaltet sich der Ausstossungsvorgang bei spitzen Fremdkörpern aus Eisen oder Kupfer, die ganz in das Auge eingedrungen sind, indem dabei die entzündliche Erweichung an der Durchtrittsstelle, der Augendruck und die etwaige Bindegewebswucherung zusammenwirken.

Die umgebende Bindegewebsproliferation kann unter Umständen erst in einem gewissen Abstand von dem Fremdkörper auftreten und erscheint dann in einer Form, welche nicht eigentlich zur Abkapselung desselben dient, doch im weiteren Sinne auch zu derselben gerechnet werden kann, da sie dazu beiträgt, die Wirkung des Fremdkörpers auf die Umgebung zu verhindern oder abzuschwächen. Es kommt dies besonders vor, wenn der Fremdkörper in einem gefässlosen und zellenarmen Gewebe, wie Glaskörper und Hornhaut, eingebettet ist, auf deren dabei eintretende Veränderungen ich gleich noch weiter eingehen muss.

Auch wenn die fremde Substanz, wie Quecksilber und Kupfer, eitrige Entzündung hervorruft, so entsteht im weiteren Verlauf, in der Umgebung der Eiteransammlung, eine Proliferation von zelligem Bindegewebe, dessen histologischer Bau mitunter ganz an Sarkomgewebe erinnert, also eine Abkapselung des Abscesses im Kleinen. Ich habe dies in sehr ausgesprochener Weise, unter der Form einer wirklichen Bindegewebskapsel, nach Einführung kleiner, mit Crotonöl gefüllter Röhrchen in die vordere Kammer beobachtet; auch an der Mündung mit sterilisirter Kokkenmasse gefüllter Röhrchen trat am gleichen Ort, abgesehen von dem den Rest des Lumens erfüllenden Eiter, ein aus geschichtetem Endothel bestehender Pfropf auf.

Die erwähnten Vorgänge, welche sich zum Theil schon ziemlich bald nach Einführung der fremden Substanz abspielen, sind mit grösster Wahrscheinlichkeit auf eine Wucherung der praeexistirenden Zellen des umgebenden Bindegewebes zurückzuführen. Dass eine solche Wucherung bei der Entzündung stattfindet, ist heut zu Tage nach den Untersuchungen zahlreicher Forscher, insbesondere von Baumgarten,[1])

1) Baumgarten. Zur Lehre von der sog. Organisation der Thromben und zur Frage von der pathologischen Bindegewebsneubildung. Virch. Arch. LXXVIII. (1879). Derselbe. Ueber Tuberkel u. Tuberculose I. Die Histogenese des tuberculösen Processes. Berlin 1885.

E. Marchand,[1]) Scheltema,[2]) Grawitz und de Bary,[3]) F. Marchand,[4]) J. Arnold,[5]) Reinke[6]) nicht zu bezweifeln. Bekanntlich hatte früher Ziegler nach seinen Versuchen mit Einführung von Glaskammern die Entstehung der Bindegewebszellen bei der Entzündung von Leukocyten hergeleitet, weil sie aus Zellen hervorgingen, welche von aussen her in die Glaskammern eingewandert waren. Diese Beweisführung hat aber ihre zwingende Kraft verloren, seit durch die angeführten Untersuchungen festgestellt worden ist, dass auch bindegewebige Zellen contractil werden und Ortsveränderungen ausführen können.

Schon vor langer Zeit hat Stricker[7]) an der entzündeten Hornhaut Theilungs- und Contractilitätsvorgänge am Endothel der Descemet'schen Membran beobachtet und dieselbe Fähigkeit wird von allen neueren Forschern über diese Frage den neugebildeten Bindegewebs- oder Granulationszellen zugesprochen; auch Ziegler[8]) hat sich kürzlich, im Widerspruch mit seiner früheren Auffassung, für diese Ansicht erklärt. Die Frage ist nur noch, ob nicht unter Umständen auch aus Leukocyten bleibende Zellenproductionen hervorgehen können; während die Mehrzahl der Autoren diese Frage verneint, lässt J. Arnold wenigstens die Möglichkeit davon noch offen.

Bei meinen eigenen Versuchen konnte ich mich mehrfach davon überzeugen, dass bei der entzündlichen Bindegewebsneubildung eine Wucherung der fixen Gewebszellen stattfindet.

So war bei den Endothelwucherungen in der vorderen Kammer, sowohl an Querschnitts- als an Flächenpräparaten der Uebergang des normalen in das gewucherte Endothel sehr deutlich zu erkennen. Für den Nachweis von Mitosen war die Untersuchungsmethode nicht eingerichtet, es ist daher ohne Bedeutung, dass in der Regel Nichts davon zu beobachten war.

An den in die vordere Kammer eingeführten Glasröhrchen fand sich, abgesehen von einem Absatz von Leukocyten im Grunde, an der

---

1) E. Marchand. Ueber die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper etc. Virch. Arch. XCIII. (1883).

2) Scheltema. Ueber die Veränderungen im Unterhautbindegewebe bei der Entzündung. Deutsche med. Wochenschr. N. 27. 1886.

3) Grawitz und de Bary. Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virch. Arch. CVIII. (1887.) Grawitz. Die histologischen Veränderungen bei der eitrigen Entzündung im Fett- und Bindegewebe. Ibid. CXVIII. (1889.)

4) F. Marchand. Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Ein Beitrag zur Lehre von der entzündlichen Gewebsneubildung. Ziegler's Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. IV. Bd. (1888).

5) J. Arnold. Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven u. regressiven Metamorphosen. Arch. f. mikr. Anat. XXX. 2. (1887.)

6) Reinke. Experim. Untersuchungen über die Weiterentwickelung der Leukocyten. Ziegler's Beitr. V. Bd.

7) Stricker. Ueber die Zelltheilung in entzündeten Geweben. Studien aus d. Inst. f. exper. Path. I. S. 28—29 (1869).

8) Ziegler. Die Entzündung und die entzündliche Gewebsbildung. Lehrb. d. allg. u. spec. path. Anat. Bd. I. 6. Aufl. (1889.)

Innenfläche ein discontinuirlicher Belag von endothelartigen Zellen, ähnlich wie bei den Ziegler'schen Glaskammern, über dessen Entstehung ich aber nach meinen Beobachtungen keine sicher bewiesene Angabe machen kann. Die in der vorderen Kammer vorkommenden Riesenzellen möchte ich nach der Art ihres Auftretens entschieden von einer Wucherung des Endothels herleiten, im Einklang mit den neueren Untersuchungen und mit den Angaben von v. Ewetzky[1]), welcher schon vor 15 Jahren auf Glimmerplättchen in der vorderen Augenkammer einen Belag von neugebildetem Endothel und von Riesenzellen beobachtete, den er auf eine Wucherung des Hornhautendothels zurückführte.

Was die Bedingungen anlangt, unter welchen Riesenzellen in der Umgebung von Fremdkörpern entstehen, so ist bekannt, dass ihr Vorkommen und der Grad ihrer Entwickelung sehr verschieden ist und von der Natur des Fremdkörpers abhängt, dass aber auch scheinbar sehr wenig differente Substanzen doch in gewissem Maasse ihre Bildung anregen können, wie ich dies z. B. für chemisch reines Gold gefunden habe. Ich habe ihr Vorkommen unter Anderen auch an Präparaten Wagenmann's constatiren können, wo sie sich an der Eintrittsstelle des Sehnerven in der Umgebung des mortificirten Gewebes entwickelt hatten, das zur Unterbrechung der Circulation bei strenger Antisepsis mit dem Glühdraht gebrannt worden war.

Auch bei allen meinen Versuchen, wo Riesenzellen auftraten, waren antiseptische Cautelen beobachtet worden, was auch mit gleichen Erfahrungen von Baumgarten, E. Marchand und F. Marchand übereinstimmt. Ich erwähne dies ausdrücklich, weil Naegeli[2]) bei Wiederholung der Langhans'schen Versuche über Bildung von Riesenzellen in der Umgebung von Extravasaten nur bei nicht aseptischem Vorgehen Riesenzellen mit wandständigen Kernen fand, ohne übrigens das aseptische Vorkommen derselben unter anderen Bedingungen anzuzweifeln.

Aus den Beobachtungen von H. Pagenstecher, Weiss und Wagenmann und mir[3]) über die Entstehung pseudotuberculöser Producte durch Eindringen von Raupenhaaren in die Conjunctiva und Cornea geht hervor, dass gewisse reizende Substanzen beträchtlichere Wucherungen dieser Art, ganz ähnlich denen bei Tuberculose erzeugen können, welche gewiss nur dem den Haaren anhaftenden Gifte und nicht einer Verunreinigung mit Mikrobien zuzuschreiben sind, die auch bei der Untersuchung völlig vermisst wurden.

---

1) v. Ewetzky. Ueber das Endothel der Membrana Descemeti. Unters. aus d. path. Inst. in Zürich. 3. Heft. Leipzig 1875.

2) Naegeli. Ueber den Einfluss der Pilze auf die Bildung von Riesenzellen mit wandständigen Kernen. Inaug.-Diss. Bern 1885.

3) H. Pagenstecher. Sitzungsber. d. ophth. Ges. 1883, Zehend. M.-Bl. XXI; Weiss. Arch. f. Augenheilk. XX. S. 341 (1889); Wagenmann. v. Graefe's Arch. XXXVI, 1. S. 126—134 (1890).

Was die oben berührte Frage der Entstehung fixer Bindegewebszellen aus Leukocyten betrifft, so haben mir meine Untersuchungen kein Material geliefert, um mir darüber einen sicheren Ausspruch zu gestatten. Ich habe zwar beobachtet, dass nach Einführung körniger Substanzen, wie Zinnober oder Goldstaub, in die vordere Kammer ein Theil des Materials, in Zellen eingeschlossen, dauernd in der Iris liegen bleibt, in deren Gewebe es durch Wanderzellen importirt worden war. Man könnte dies so auffassen, dass hier aus Leukocyten bleibende Gewebszellen entstanden wären. Doch fragt es sich, ob diesen Gebilden der Character ächter Bindegewebszellen zukommt und ob es sich nicht vielmehr um bedeutungslose Einlagerungen fremder, vielleicht abgestorbener Zellen handelt, zumal an ihnen Kerne nicht immer nachweisbar sind. Auch habe ich die späteren Stadien jener Vorgänge nicht genau genug verfolgt, um sicher zu sein, dass jede Betheiligung von Bindegewebszellen bei der Entstehung jener zelligen Einlagerungen sicher auszuschliessen ist.

Ist ein schädlicher Fremdkörper in ein gefässloses Gewebe eingebettet, so verfallen in der Regel die zunächst liegenden Zellen, welche den höchsten Grad der Wirkung zu erleiden haben, der Nekrose, während in einiger Entfernung davon sich Proliferation der Gewebszellen einstellt. Sehr klar und übersichtlich tritt dies an der Hornhaut hervor, wie schon längst durch die Untersuchungen von Böttcher, Eberth, Cohnheim und Senftleben und Anderen über die Wirkung von Aetzmitteln auf diese Membran bekannt ist. Die schädliche Substanz braucht dabei keine totale Zerstörung des Gewebes hervorzurufen, sondern es kommt sehr oft nur zum Absterben der Hornhautkörperchen, das sich durch die bekannten Veränderungen derselben zu erkennen giebt, in der Regel auch zur Nekrose und zur Abstossung von Epithel und Endothel, welche letztere dann ihrerseits wieder in Folge des mangelnden Schutzes gegen das Uebermaass die Oberfläche benetzender Flüssigkeit eine Quellungstrübung der Hornhaut hervorruft.

In der Umgebung des nekrotischen Heerdes findet sich dann eine Zone, in welcher statt oder neben Einwanderung von Leukocyten Proliferationsvorgänge der Hornhautkörper auftreten, Vergrösserung der Zellen, Auswachsen von Ausläufern, Kern- und Zelltheilung. Die dadurch entstehenden Bilder können bekanntlich stellenweise zu Verwechselung mit den durch Leukocyteneinwanderung bedingten Anlass geben, indem ähnliche spiess- oder spindelförmige Figuren, wie durch das Auswachsen von Fortsätzen der Hornhautzellen, auch durch das Eindringen der Leukocyten in die Gewebsspalten der Hornhaut entstehen; doch lassen sich beide in der Regel ganz gut auseinander halten, wenn sie auch vielfach neben oder hinter einander hergehen.

Die geschilderten Vorgänge wurden bisher vorzugsweise nach Aetzung mit Argentum nitricum und Chlorzink beobachtet. Ich habe dieselben unter

Anderen nach Injection von stark verdünntem Crotonöl oder Cantharidenextract in die vordere Augenkammer in exquisiter Weise auftreten sehen, mit zahlreichen Kerntheilungsfiguren, und zwar ebenfalls in einer ringförmigen Zone, welche das von der schädlichen Substanz am meisten getroffene, nekrotisirte Hornhautcentrum umgab. In anderen Fällen wurde nur Hyperplasie und Auswachsen von Ausläufern der fixen Hornhautkörper beobachtet, ohne nachweisbare Kerntheilungsfiguren, so bei Einführung von metallischem Kupfer, Quecksilberoxyd oder Calomel in einen Stichcanal der Cornea; desgleichen auch nach Einführung eines Körnchens von arseniger Säure in die vordere Augenkammer. In letzterem Falle trat auch ein ausgesprochener Ring von Proliferation des Hornhautendothels in einiger Entfernung von dem Fremdkörper auf, desgleichen nach Einbringen von Quecksilberoxyd in einen Stichcanal der Cornea, wo auch karyokinetische Figuren beobachtet wurden.

Auch bei der Aspergillus-Keratitis habe ich in einer Randzone der Hornhaut die spiessförmigen Proliferationsgebilde der Hornhautzellen beobachtet und zwar schon nach 6 Tagen, wo erst ein ganz geringfügiger Substanzverlust entstanden war. Durch Haematoxylin nahmen sie eine bläulich-violette Färbung an, welche sich von dem mehr röthlich-violetten Ton der Eiterzellen sehr deutlich unterschied. (1881 Vers. 123.)

Ist der Fremdkörper von dem proliferationsfähigen Gewebe weiter entfernt, so kann die Nekrose ausbleiben und es tritt nur Zellenwucherung auf, weil die Intensität der chemischen Wirkung nicht ausreicht, um die Zellen zum Absterben zu bringen.

Hierher gehören die Hyperplasie der Neuroglia und die Verdickung der Gefässwände der Retina, die bei wenig differenten Fremdkörpern im Glaskörper vorkam, vor allem aber die starke Proliferation des Retinaepithels, die bei Fremdkörpern aus Kupfer und Blei auftrat (Taf. VII Fig. 50), auch mit leichten Wucherungsvorgängen der Pars ciliaris retinae verbunden, wobei es zur Entstehung einer dicken, geschichteten, zelligen Neubildung an der Innenfläche der Aderhaut kam. Für die Richtigkeit der angegebenen Auffassung spricht auch der Umstand, dass diese Proliferation besonders stark entwickelt war an einer Stelle, wo durch das Auftreten einer spontanen Perforation der Retina eine directere Einwirkung des Fremdkörpers auf das Retinaepithel stattfinden konnte.

In gleicher Weise entstand u. A. auch bei einem in der Linse steckenden Kupferdraht, der durch die Hornhautmitte eingestochen worden war, an der Innenfläche der Hornhaut eine kleine hügelige Auflagerung aus geschichtetem Bindegewebe, obwohl der Fremdkörper die Einstichsstelle nicht mehr berührte.

Bemerkenswerther noch ist das Auftreten eines Epithelbelags an der Hinterkapsel der Krystalllinse, bei einer nach 3monatlichem Verweilen eines Kupferdrahtes im Glaskörper entstandenen Katarakt (1880 Vers. 3). Die

völlige Intactheit der Linsenkapsel wurde durch die Section des Auges nachgewiesen; da die Hinterkapsel kein Epithel besitzt, konnte das daselbst beobachtete nur neugebildet sein. Die Katarakt selbst ist wohl als Nekrose der Linse aufzufassen, deren Entstehung vermuthlich der der Epithelproliferation folgte, nachdem die Wirkung der Schädlichkeit eine hinreichende Intensität erreicht hatte.

In ähnlicher Weise sind vielleicht die Wucherungen des Epithels der Vorderkapsel mit Ausgang in Kapselstaar zu erklären, welche Deutschmann[1]), gleichfalls in Verbindung mit Linsenstaar, bei chronischer Glaskörpereiterung nach Injection von tuberculösem Material entstehen sah, wobei es aber, abweichend von meiner Beobachtung, zur Entstehung einer Usur der hinteren Linsenkapsel kam.

Es ist hier auch der Ort, einer Veränderung zu gedenken, die ich bei den verschiedensten Entzündungsursachen habe auftreten sehen, nämlich einer eigenthümlichen Verbreiterung und Auflockerung des Pigmentsaumes am Hornhautrande.

Bekanntlich zeichnet sich der Hornhautrand des Kaninchens, wie der vieler anderer Thiere durch einen Saum dunkelbraun pigmentirten Epithels aus, der am oberen und unteren Rande die grösste Breite besitzt. Diesen Pigmentsaum sieht man nun an einer mehr oder minder ausgedehnten Stelle sich verbreitern, so dass sein centraler Rand sich immer weiter in die Hornhaut hineinzieht, während der periphere Rand an Ort und Stelle bleibt. (Taf. VII Fig. 52.) Die Breite kann hierdurch von ca. $^1/_2$ mm bis zu 4—5 mm zunehmen. Entsprechend dem Grade der Verbreiterung lockert sich der Pigmentsaum und blasst ab, wobei sein nach der Hornhautmitte gekehrter Rand immer die stärkste Pigmentirung behält, während sich diese nach der Conjunctiva hin allmälig verliert. Auch an der Stelle, wo der centrale Rand am weitesten vorgeschoben ist, kann die Pigmentirung für das blosse Auge eine Strecke weit unterbrochen sein, ist dann aber oft für die mikroskopische Untersuchung noch vorhanden. Die Pigmentirung ist zugleich etwas ungleichmässig, radiär streifig und der centrale Rand nicht selten gezackt oder gefranzt. Die Veränderung erstreckt sich bald auf einen grösseren, bald auf einen kleineren Theil des Hornhautumfangs; im letzteren Falle kann sie bei besonders starker Entwickelung die Form eines zungenförmig in die Hornhaut vorragenden Streifens annehmen; ist die Basis breiter, so sieht man den Pigmentsaum sich scheinbar vom Hornhautrande entfernen und in sanfter Biegung wieder nach demselben zurückkehren; der centrale Rand dieses bogigen Streifens ist schärfer begrenzt, der periphere verliert sich mehr allmälig und es zeigt sich erst bei mikroskopischer Unter-

1) Deutschmann. Die Veränderungen der Linse bei Eiterprocessen im Bulbus. v. Graefe's Arch. XXVI. 1. S. 147—150 (1880).

suchung, dass der ganze scheinbar pigmentlose Theil bis zum Hornhautrande doch einen geringen Grad von Pigmentirung behalten hat. Die pigmentirten Zellen sind hier vereinzelt zwischen den andern vertheilt, oder treten in radiären Zügen auf; sie sind oft mit langen, feinen Fortsätzen versehen und erinnern in ihrer verzweigten Form an die von pigmentirten Bindegewebszellen (Taf. VII Fig. 53).

Diesen Befund habe ich, sowohl nach Einführung entzündungerregender Substanzen in die vordere Kammer, als in die Hornhaut selbst, häufig beobachtet; so nach Injection von durch Kochen sterilisirtem Staphylococcus aureus oder von wässerigem oder alkoholischem Extract desselben in die vordere Kammer; nach Impfung von Aspergillus fumigatus oder Injection von Aspergillusextract in die Hornhaut; nach Einführung von Fremdkörpern aus Eisen oder Kupfer, von gepulverter Kieselsäure, von Cantharidentinctur in die vordere Kammer, von Goldschaum in die Hornhautsubstanz, wie dies bei den betreffenden Versuchen angeführt worden ist.

Da der Pigmentsaum bei dieser Vorschiebung in die Hornhaut entsprechend der Verbreiterung lockerer und blasser wird, erkläre ich mir die Entstehung des Vorganges durch die Annahme, dass in der Umgebung der Hornhaut und in den Randtheilen derselben eine interstitielle Epithelproliferation stattfinde, (deren Vorkommen auch durch den Nachweis von Kerntheilungsfiguren bestätigt wurde), dass die neugebildeten Zellen über die Hornhaut hinüberwachsen und sich zwischen die schon vorhandenen eindrängen, wodurch die am Rande befindlichen Pigmentzellen weiter in die Hornhaut vorgeschoben und von einander entfernt werden müssen.

Es ist nach dieser Annahme möglich, dass auch die Pigmentzellen selbst an der Proliferation sich betheiligen, ohne dass es jedoch zu einer Neubildung von Pigment zu kommen braucht, die wenigstens in der ersten Zeit nicht stattzufinden scheint, während die höchst ausgesprochenen Formveränderungen der Pigmentzellen und das Auftreten langer Ausläufer an denselben Wachsthums- und Contractilitätsvorgänge annehmen lassen.

In einem Theil der hierher gehörigen Fälle war dem Vorrücken des Pigmentsaums ein Epitheldefect vorhergegangen, dessen Lage und Ausdehnung eine solche Epithelneubildung am Rande hervorrufen musste, wie sie nach obiger Annahme vorauszusetzen ist. Bei in Gemeinschaft mit Herrn Kraus vorgenommenen Versuchen hat sich auch gezeigt, dass, wenn man das Hornhautepithel, nach einwärts von dem Pigmentsaum und mit Schonung des letzteren, in grösserer Ausdehnung abschabt, im Verlauf von einigen Tagen bei der Regeneration des Epitheldefectes eine ganz gleiche Vorschiebung und Auflockerung des Pigmentsaums zu Stande kommt, wie ich sie bei den erwähnten Entzündungsversuchen beobachtet hatte. Wenn man dagegen den Pigment-

saum selbst entfernt, so kommt es zwar in derselben Zeit wie sonst zur Regeneration des Substanzverlustes, aber zunächst nicht auch des Pigments; erst nach mehreren Wochen schien sich ein Beginn von Wiederherstellung des Pigmentsaums bemerklich zu machen, worüber die Versuche noch weiter fortzusetzen sind. In anderen Fällen war ich jedoch ausser Stande, mich während des Lebens von dem Vorhandensein eines Epitheldefectes zu überzeugen, insbesondere bei Versuchen, wo es nach Injection von sterilisirter Kokkenmasse in die vordere Augenkammer oder nach Einführung eines Kupferdrahtes zur Entstehung von eitriger Iritis gekommen war, desgleichen auch nach Einführung von Kieselsäure in die vordere Augenkammer. Die Verbreiterung und das Vorrücken des Pigmentsaums begannen nach den Kokkeninjectionen schon am ersten Tage und entwickelten sich ganz entsprechend dem Verlauf des entzündlichen Processes in den nächsten Tagen ziemlich rasch weiter, um dann später mehr stationär zu werden. Es ist zwar möglich, dass ein oberflächlicher Epitheldefect der Hornhaut der Untersuchung am lebenden Auge (mit focaler Beleuchtung und Lupe) entgeht, doch konnte ich an Augen, welche am 1. bis 3. Tage zur anatomischen Untersuchung kamen, auch mikroskopisch keinen Epitheldefect nachweisen; es fand sich nur eine Dickenzunahme der obersten, aus platten Zellen bestehenden Schicht des Epithels und eine Lockerung der Zellen in der mittleren Schicht desselben. Nur bei einem Versuch, der schon nach 8 Stunden abgebrochen wurde, fand ich einen ganz allmälig abfallenden Epitheldefect, der wegen dieses Umstandes im Leben der Untersuchung hatte entgehen müssen. Da diese Beobachtungen nur gelegentlich gemacht wurden, muss ich es dahingestellt sein lassen, ob auch in den anderen Versuchen im allerersten Stadium ein Epithelverlust auftrat, der die Anregung zum Vorrücken des Pigmentsaums abgeben konnte, oder ob mitunter nur eine Beschleunigung der unmerklichen Abstossung der Epithelzellen oder selbst nur eine vermehrte Zellbildung stattfindet. Aus den oben angeführten Beobachtungen scheint mir aber unzweifelhaft hervorzugehen, dass chemische Entzündungsreize, auch ohne dass es zur Entstehung von Gewebsnekrose kommt, Zellenproliferation hervorrufen können. Ich kann in dieser Hinsicht nicht mit Cohnheim[1]) und Weigert[2]) übereinstimmen, welche der Proliferation der Gewebszellen eine lediglich regenerative Bedeutung zuschreiben, und schliesse mich vielmehr der Ansicht derjenigen Forscher an, welche, wie Baumgarten[3]) und Grawitz[4]), die entzündliche Gewebsproliferation, in Uebereinstimmung mit Virchow's Theorie, auf eine Wirkung des Entzündungsreizes zurückführen. Weigert

1) Cohnheim. Vorlesungen über allg. Path. 2. Aufl. I. S. 334. (1882.)

2) Weigert. Ueber Entzündung. Eulenburg's Real-Encyclopädie d. ges. Heilk. Bd. VI. (1881.) Derselbe. Die Virchow'sche Entzündungstheorie und die Eiterungslehre. Fortschr. d. Med. 15. Aug. 1889.

3) Baumgarten. Ueber Tuberkel u. Tuberkulose. S. 120—121. (1885).

4) Grawitz. Beitrag zur Theorie der Eiterung. Virch. Arch. CXVI. S. 151—153 (1889).

behauptet, dass zum Zustandekommen von Proliferation aus der genannten Ursache eine vorausgehende Nekrotisirung von Zellen nothwendig sei, wodurch ein Hinderniss weggeräumt werde, welches im normalen Zustande der Bethätigung des latenten Wucherungstriebes der Zelle entgegenwirkt; dieses Hinderniss soll in der normalen Gewebsspannung gegeben sein. Es ist richtig, dass bei der Regeneration nach Continuitätstrennungen oder Substanzverlusten dem Auftreten eines einfachen Gewebsdefectes sofort Proliferationsvorgänge in der Umgebung nachfolgen; was aber die wahre Ursache ist, durch welche dabei die Gewebe zur Proliferation angeregt werden, ist völlig unbekannt. Dass die veränderte Gewebsspannung dabei eine Rolle spielt, soll nicht bestritten werden; dass sie aber die wirkliche oder gar die alleinige Ursache ist, scheint mir unbewiesen. Es ist gar nicht ausgeschlossen, dass dabei auch chemische Einflüsse wirksam sind. Der zerstörende Einfluss der sogenannten physiologischen Kochsalzlösung auf die Linsensubstanz, wenn sie durch einen Kapselriss in directe Berührung mit der letzteren kommt, zeigt, dass durch blosse Continuitätstrennungen intensive chemisch-physikalische Wirkungen von Seiten der Körperflüssigkeiten ausgelöst werden können, an deren Betheiligung bei der Entstehung der Proliferationsvorgänge ebensowohl gedacht werden kann, als an die veränderte Gewebsspannung.

Weitere Beispiele dafür sind die durch das normale Kammerwasser bewirkte Quellungstrübung der Hornhaut bei Verlust ihres Endothels und die nach Einspritzung $^3/_4$% Kochsalzlösung erzeugten Veränderungen des Glaskörpergewebes, die selbst zur Entstehung von Netzhautablösung führen können.

Es wird auch die Möglichkeit der Prüfung zu unterziehen sein, ob durch das Absterben der Zellen Zersetzungsvorgänge eingeleitet werden, deren Producte als Reize zur Proliferation wirken können.

Wenn eine von der vorderen Augenkammer aus wirkende Schädlichkeit in der Hornhautmitte Absterben, am Rande dagegen Wucherung der Hornhautkörper bewirkt, so scheint mir eine geänderte Gewebsspannung als Ursache der letzteren nicht wohl annehmbar; auch die Wucherung des Retinaepithels und des Epithels der unverletzten Linsenkapsel bei Einführung fremder Körper in das Corpus vitreum lassen sich doch nur höchst gezwungen in dieser Weise deuten, indem man, ohne dass die Beobachtungen dazu einen Anhalt bieten, annimmt, dass der Proliferation eine Nekrose vorhergegangen sei. Baumgarten konnte sogar bei der Wirkung der Tuberkelbacillen eine der Bildung des Granulationsgewebes vorhergehende primäre Zerstörung von Gewebszellen mit Sicherheit ausschliessen. Auch die bei der Regeneration öfter vorkommende Ueberproduction von Substanz ist durch geänderte Gewebsspannung schwer zu erklären, weil die Zellenneubildung fortdauert, auch wenn die Spannung durch vollständigen Ersatz sich wieder hergestellt hat, und die Schwierigkeit

wird noch grösser, wenn die Ueberproduction, wie bei den entzündlichen Gewebsneubildungen, eine beträchtliche und lang andauernde ist. Cohnheim ist es natürlich nicht entgangen[1]), dass die Gewebsneubildung nicht selten über das Maass des Verlorenen hinausgeht und er hat dies Uebermaass auf die entzündliche Hyperämie als Ursache zurückgeführt. Hiermit ist aber meines Erachtens schon eine Gewebswucherung, die keine blosse Regeneration mehr ist, angenommen, und eine Ursache derselben anerkannt, die von der unmittelbaren Wirkung des Substanzverlustes verschieden ist, und die, wenn vielleicht auch nur mittelbar, in der entzündungerregenden Schädlichkeit selbst zu suchen ist.

Weigert ist zu seiner Ansicht vorzugsweise dadurch veranlasst worden, dass ihm die Annahme formativer Reize unzulässig scheint. Er spricht es aus, dass man einer chemischen Substanz nicht eine Wirkung auf eine Zelle zuschreiben könne, wie die des Sperma auf das Ei. Ich kann jedoch hierin keine principielle Schwierigkeit erblicken. Die Theilung des Zellkernes und der Zelle ist eine Aeusserung ihrer Lebenseigenschaften, die mit der Contractilität auf einer Stufe steht. Wenn die Bethätigung der Contractilität der Zelle durch äussere Einflüsse hervorgerufen oder gesteigert werden kann, was nicht zu bezweifeln ist, so sehe ich nicht ein, warum nicht auch die Theilungs- und Wachsthumsvorgänge von gleichen Einflüssen beherrscht werden sollten. Ob es wirklich der Fall ist, kann nur die Erfahrung entscheiden; wenn aber die Thatsachen dafür sprechen, so liegt kein Anlass vor, ihnen eine andere, wie mir scheint gekünstelte, Deutung geben zu wollen.

Weigert hat auch eingesehen, dass eine primäre Gewebsläsion durchaus nicht überall nachgewiesen ist. Er glaubt indessen, dass in manchen Fällen dieser Nachweis durch eingehende Untersuchungen noch erbracht werden dürfte und dass es sich selbst nicht immer um einen eigentlichen Zelltod zu handeln braucht, sondern dass auch geringere, schwer nachweisbare Veränderungen dem Zweck genügen, um die fragliche Verschiebung der Raum- und Wachsthumsverhältnisse zu bewirken. Hiermit ist aber schon zugegeben, dass eine Nekrose von Zellen nicht immer vorherzugehen braucht, und man wird den Nachweis verlangen müssen, dass auch unter diesen Verhältnissen eine veränderte Gewebsspannung auftritt.

Für die hier behandelte principielle Frage ist es von nebensächlicher Bedeutung, ob man annimmt, dass die chemischen Entzündungsreize direct auf die Zellen wirken, oder ob man deren Wirkung etwa durch eine Gefässhyperämie vermittelt werden lässt. In beiden Fällen handelt es sich in Bezug auf die in Wucherung gerathenden Zellen um äussere Einflüsse, da auch die gesteigerte Ernährungszufuhr als formativer Reiz wirken müsste. Wie weit dies thatsächlich der Fall ist, lässt sich schwer beurtheilen; doch scheint mir diese

1) Allg. Path. 2. Aufl. I. S. 335.

Annahme für sich allein zur Erklärung der Erscheinungen nicht zu genügen, da die Hyperämie nicht selten nur gering ist und sich kein graduelles Verhältniss zwischen ihr und der Gewebsproliferation erkennen lässt.

Dass chemische Entzündungsreize, auch ohne dass es zu Gewebsnekrose kommt, Zellenproliferation hervorrufen, geht auch aus der Gefässneubildung aus gleicher Ursache hervor. Die Ausbreitung derselben richtet sich stets in auffallender Weise nach der des chemischen Entzündungsreizes, sie tritt aber erst ein, wenn und wo die Intensität der Schädlichkeitswirkung zur Erzeugung eitriger Entzündung nicht mehr ausreicht, wie z. B. in einem gewissen Abstand von dem Concentrationsmaximum oder in einem späteren Stadium des Processes. Wie J. Arnold[1]) schon vor längerer Zeit gezeigt hat und ich bestätigen kann, kommt sie stets in der Form von Sprossen zu Stande, welche von praeexistirenden Gefässen auswachsen.

In der Hornhaut tritt sie bei allen möglichen chemischen und mikrobischen Entzündungsreizen auf, deren Intensität sich für einige Zeit auf einer mittleren Höhe erhält, einerlei ob die Hornhaut dabei eine directe Verletzung erlitten hat oder nicht, einerlei ob die schädliche Substanz von aussen oder von innen, von dem Bindehautsack oder von der vorderen Augenkammer her auf sie einwirkt. In Fällen, wo der Reiz nur eine kleinere, umschriebene Stelle der Hornhaut trifft, beschränkt sich auch die Gefässneubildung auf den betreffenden Abschnitt und bildet einen sectoren- oder kegelförmigen Streifen, dessen Spitze dem Orte des Entzündungsreizes und des Heerdes eitriger Infiltration und dessen Basis dem Hornhautrande entspricht, wie es von der Keratitis des Menschen zur Genüge bekannt ist.

Ganz dieselbe Form der Vascularisation fand ich aber auch bei wenig differenten Fremdkörpern in der Hornhaut oder in der vorderen Kammer, deren eines Ende die Hornhaut berührte, bei mit Crotonöl oder sterilisirter Kokkenmasse gefüllten Röhrchen, die in die vordere Kammer gebracht waren, während bei ausgedehnteren Eiteransammlungen in der letzteren durch Quecksilber und Kupfer auch weiter verbreitete Gefässneubildung beobachtet wurde. Die Gefässneubildung kann sich in der vorderen Kammer auf der Oberfläche der fremden Substanz selbst ausbreiten, wie bei Versuchen mit Injection von Graphit, ja sie kann sich bis in das Innere eines damit gefüllten Glasröhrchens fortsetzen, wie ich dies bei Versuchen mit Quecksilber und Baryumsulfat, aber noch viel ausgesprochener und auch durch die histologische Untersuchung sicher bestätigt, nach Einführung mit Graphit gefüllter Röhrchen in die vordere Kammer gesehen habe.

Diese Beobachtungen führen zu dem Schlusse, dass auch die Richtung, in welcher sich die neugebildeten Gefässe entwickeln, von dem Orte

1) J. Arnold. Die Entwickelung der Capillaren bei der Keratitis vasculosa. Virch. Arch. LIV. (1871.)

des Concentrationsmaximums der Schädlichkeit bestimmt wird, ebenso wie die Wanderungsrichtung der Leukocyten. Man wird sich vorstellen dürfen, dass die mit der Zellenneubildung verbundenen Wachsthumsvorgänge auf der Seite, wo die stärkere Concentration ist, lebhafter erfolgen, so dass die neugebildeten Zellen sich nach dieser Richtung stärker verlängern, und dass die so vorgeschobenen Zellen nun wieder zu neuen Theilungsvorgängen angeregt werden, bis endlich die Gefässneubildung den Ort der stärksten Concentration der Schädlichkeit erreicht hat.

Auch dieser Vorgang lässt sich, wie der der Eiterung, als ein zweckmässiger, der Beseitigung der Schädlichkeit und ihrer Folgen dienlicher, auffassen, indem die Zufuhr von Blut eine reichlichere Flüssigkeitsabsonderung vermittelt und damit die Abstossung der schädlichen Substanz und der durch sie nekrotisirten Gewebstheile bewirken hilft und wohl auch durch vermehrte Zufuhr von Ernährungsmaterial den Ersatz der verloren gegangenen Substanz beschleunigt.

Auch eine Beschleunigung des Wachsthums gewisser Gewebe kann durch die Wirkung chemischer Entzündungsreize hervorgerufen werden. Es geht dies aus der S. 163—164 mitgetheilten Beobachtung hervor, dass nach subcutaner Application von Phlogosin am Kaninchenohr in einer den geheilten nekrotischen Heerd umgebenden Zone eine sehr auffallende Beschleunigung des Wachsthums der Haare stattfand. Ich hebe dies auch deshalb besonders hervor, weil neuerdings Samuel[1]) bei Versuchen über die Regeneration der Flügelfedern der Taube zu einem völlig negativen Ergebniss in Bezug auf die Frage der chemischen Wachsthumsreize gekommen ist. Es gelang ihm nicht, durch Rubefacientia irgend eine Beförderung des Wachsthums der Federn zu bewirken, so dass er sich dahin ausspricht, dass chemische Wachsthumsreize bisher nicht gefunden seien. Ebensowenig konnte er einen Einfluss arterieller Hyperämie auf diesen Wachsthumsvorgang erkennen, und zwar weder der durch Nervendurchschneidung bewirkten, noch der entzündlichen Hyperämie.

Es muss auch auf die verwandten Vorkommnisse im Pflanzenreich hingewiesen werden, welche hier in grösster Verbreitung und Mannichfaltigkeit auftreten, und bei deren Entstehung wohl sicher chemische Reize anzunehmen sind. Ich erinnere nur an die bekannten Gallenbildungen, die durch den Stich verschiedener Insecten erzeugt werden und in einer localen Gewebshyperplasie, meist der Blätter, bestehen. Von Seiten anderer Insecten können die Blätter die ausgedehntesten mechanischen Verletzungen und Zerstörungen erfahren, ohne dass sich eine Wucherung daran anschliesst. Beispiele sind die Gänge der Minirraupen, welche das Mesophyll der Blätter in mäandrischen

1) Samuel. Das Gewebswachsthum bei Störungen der Blutcirculation. Virch. Arch. CVIII. S. 22—23.

Linien durchziehen, ohne die beiden Epidermisblätter anzugreifen, und die Wirkungen der Blattkäfer, welche alle Gewebe der Blätter mit Ausnahme der Rippen und Adern aufzehren und die zierlichsten Blattskelette herstellen. Die so bewiesene Unempfindlichkeit der Blätter gegen die eingreifendsten mechanischen Verletzungen kommt, wie mich eigene Beobachtungen belehrt haben, den allerverschiedensten Pflanzen in gleicher Weise zu und speciell auch solchen, an denen Gallenbildungen auftreten. Auch die Annahme erweist sich als hinfällig, dass der die Gallenbildung bewirkende Insectenstich das Blatt in einem sehr frühen, noch unentwickelten Zustande treffe, wo es für mechanische Reize noch empfänglich sei; denn es geht aus der Art und Weise des Auftretens gewisser Gallen an den Blättern hervor, dass diese schon einen gewissen Grad der Ausbildung erlangt haben müssen, wenn die Ablegung der Eier in ihr Gewebe stattfindet und für manche Arten ist auch direct beobachtet, dass sie auf den nahezu erwachsenen Blättern entstehen.[1]) Ferner wird angegeben, dass die Bildung der Galle nicht schon gleich nach dem Einlegen der Eier, sondern erst mit der Entwickelung der Larve beginnt. Alle diese Thatsachen lassen wohl nur die Deutung zu, dass die Larve ein reizendes Secret absondert, welches die Wucherung des Pflanzengewebes anregt.

Von andern hierher gehörigen Vorkommnissen will ich nur noch den merkwürdigen Einfluss anführen, welchen der Stich gewisser Insecten auf die Entwickelung und Reifung der Früchte hat. Es ist bekannt, dass die von Insecten angestochenen Aepfel und Birnen früher reifen als die anderen; in viel ausgesprochenerem Maasse kommt aber diese Erscheinung vor bei der sogenannten Kaprification der Feigen. Es ist dies ein in der Levante und Italien übliches Verfahren, bei welchem eine erhebliche Vergrösserung und Verbesserung der Früchte dadurch herbeigeführt wird, dass ein kleines Insect (Cynips psenes) auf den Feigenbaum übertragen wird und in die Blüthen seine Eier legt.[2])

1) Frank. Die Krankheiten der Pflanzen. Breslau 1880. S. 766.

2) Mittheilungen hierüber macht Rudow. Die Natur. 30. Jahrg. Nr. 18. (1881.)

XXXVIII. ABSCHNITT.

Die eitrige Erweichung und Gewebsschmelzung.

Bei Besprechung der Vorgänge der Aspergillus-Keratitis habe ich die Ansicht aufgestellt, dass die eitrige Erweichung und Schmelzung der Gewebe, für welche mir der Ausdruck Histolyse bezeichnend erscheint, durch einen von den Leukocyten ausgehenden chemischen Vorgang bewirkt wird, der einer Verdauungswirkung gleichzusetzen ist. Dass die dabei stattfindende Veränderung der Gewebe im Wesentlichen als eine chemische, auf Fermentwirkung beruhende aufgefasst werden muss und dass der mechanische Einfluss der eindringenden Wanderzellen nur als unterstützendes Moment betrachtet werden kann, scheint mir keinem Zweifel zu unterliegen. Nur chemische, nicht mechanische Kräfte sind im Stande, die organischen Substanzen aus dem festen in den flüssigen Aggregatzustand überzuführen, und die mikroskopische Untersuchung der in Vereiterung begriffenen Gewebe lässt auch an deren Elementen die Zeichen einer chemischen Einwirkung auf das Deutlichste erkennen. So hat auch Billroth[1]) schon vor längerer Zeit nach Untersuchungen am entzündlichen Oedem die Bemerkung gemacht, dass die Bindegewebsfibrillen sich unter dem Einfluss der ausgewanderten Zellen zu erweichen und aufzulösen scheinen. Auch Binz[2]) hat, wie ich nachträglich finde, bereits darauf hingewiesen, dass Leukocyten, wo sie in grösserer Menge auftreten, Einschmelzung der umliegenden Gewebe bewirken.

Auf dieselbe Ursache muss meines Erachtens die bei der Entzündung vorkommende Auflösung fibrinöser Exsudate und die Verhinderung der Fibringerinnung zurückgeführt werden.

Die Betheiligung von Enzymwirkungen bei dem Vorgang der Vereiterung ist in neuerer Zeit schon von mehreren Forschern angenommen, aber die Erzeugung der Enzyme in der Regel nicht den Leukocyten, sondern den die Entzündung erregenden Mikroorganismen zugeschrieben worden. Es ist ja nicht zu

1) Billroth. Mancherlei über die morphologischen Vorgänge bei der Entzündung. Med. Jahrb. XVIII. (1869).
2) Binz. Der Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. 2. Abth. Virch. Arch. LXXIII. S. 194 (1878).

bezweifeln, dass im Innern des Thierkörpers auch von Mikrobien erzeugte Enzyme eine Rolle spielen; ist doch die peptonisirende Wirkung verschiedener Mikroorganismen ausserhalb des Körpers in neuerer Zeit schon durch eine Reihe von sorgfältigen Untersuchungen erwiesen und näher erforscht worden. So hat für den eitererzeugenden Staphylococcus aureus J. Rosenbach[1]) die Bildung von Pepton aus Eiweiss dargethan; Bitter[2]) hat gefunden, dass Culturen von Cholerabacillen auch nach Abtödtung der Mikrobien durch Erhitzen auf 60° noch auf Gelatine und Eiweiss peptonisirend wirken; Rietsch[3]) hat aus Staphylococcus, wie auch aus Cholerabacillen, durch Fällung mit Alkohol ein Enzym dargestellt, welches Fibrin in neutraler Lösung unter Bildung von Pepton verdaut. Dass die gleichen Wirkungen auch im Thierkörper vorkommen können, ist selbstverständlich, allein gerade bei den hier in Rede stehenden Vorgängen möchte ich den Mikrobien aus den schon früher angegebenen Gründen nicht die Rolle des eigentlich wirksamen Princips zuschreiben, wenn sie auch unter Umständen an der Beförderung des Gewebszerfalls sich betheiligen. Sehen wir doch, dass bei den mit eitrig-fibrinöser Exsudation beginnenden Processen mit dem Auftreten flüssigen Eiters die Wirkung der Mikroorganismen in der Regel erschöpft ist und dass sie im Begriffe sind, der Reaction des Organismus zu erliegen, so dass von ihnen kein thätiges Eingreifen mehr zu erwarten steht.

Der hier vertretenen Anschauung steht gegenüber die Ansicht von Weigert,[4]) welcher schon 1881 den die Eiterung bewirkenden Agentien, worunter er damals wesentlich die Mikrobien verstand, einen die Fibrinbildung hemmenden Einfluss zuschrieb. Er geht davon aus, dass die Hemmung der Fibrinbildung ein wesentliches Merkmal der Eiterung sei und dass dieselbe nicht einfach dem besonders hohen Grade der Entzündung zugeschrieben werden könne, vielmehr auf einer bestimmten Qualität der Entzündungsursache beruhen müsse. Bei Entzündungen mit fibrinösem Exsudat sei oft eine sehr reichliche Auswanderung vorhanden, und trotzdem werde kein Eiter gebildet; es müsse also die Umwandlung der Leukocyten in Fibrin gehindert werden, was er der Wirkung der Mikrobien zuschreibt.

Ich bemerke zunächst, dass ich bei meinen Untersuchungen über Entzündungen mit fibrinösem Exsudat keinen Grund gefunden habe, von der Anschauung abzugehen, dass es sich dabei um die Gerinnung eines aus dem Blut ausgeschiedenen gelösten Eiweisskörpers handelt, in welche die Leukocyten eingeschlossen werden; letztere können wohl, vielleicht durch ein von ihnen

1) J. Rosenbach. Mikroorganismen bei den Wundinfectionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden 1884. S. 23—24.

2) Bitter. Ueber Fermentausscheidung von Vibrio Koch u. Vibrio Proteus. Arch. f. Hygiene V. 2. (1886).

3) M. Rietsch. Contribution à l'étude des ferments sécrétés par les bactéries. Journ. de pharm. et de chim. 1887. 1. juill. (Ref. Centralbl. f. Bact. 1887. N. 22.)

4) Weigert. Ueber Entzündung. Eulenburg's Realencyclopädie der ges. Heilk. Bd. VI. (1881).

geliefertes Ferment oder auch als feste Körper Centren für die Ausscheidung der gerinnenden Substanz bilden und können durch den Verlust ihrer Tinctionsfähigkeit in den Maschen des Fibrinnetzes unkenntlich werden; ich habe aber Nichts gesehen, was mir die Annahme zu beweisen schien, dass die Leukocyten selbst sich in Fibrin umwandeln.

Was nun die Hemmung der Fibringerinnung anlangt, welche Weigert einer Wirkung der Mikrobien zuschreibt, ohne sich über die Natur des Vorganges näher auszusprechen, so gehört dieselbe unstreitig zu den die eitrige Entzündung characterisirenden Enzymwirkungen, welche ich, wie die Histolyse, auf eine Thätigkeit der Leukocyten zurückführen möchte. Weigert hebt die Thatsache hervor, dass bei gewissen acuten Entzündungen, wie bei der croupösen Pneunomie, die fibrinösen Exsudate trotz grossen Leukocytenreichthums nicht in Eiter übergehen, was auf den ersten Blick in der That für die Annahme zu sprechen scheint, dass nicht die Leukocyten, sondern die Entzündungserreger, die Umwandlung des Exsudates in Eiter zu Stande bringen. Wenn trotz Vorhandensein von Leukocyten im einen Falle Eiter entsteht, im anderen nicht, so scheint der Schluss berechtigt, dass die Leukocyten mit diesem Vorgang Nichts zu thun haben und dass die Differenz des Erfolges auf einer qualitativen Verschiedenheit der Entzündungsursache beruhe. So richtig es nun auch ist, dass der verschiedene Character der Entzündung von einer Verschiedenheit der sie bewirkenden Ursache herzuleiten ist, so beweist dies doch, wie eine genauere Ueberlegung zeigt, keineswegs, dass die Mikrobien das Fibrin zur Lösung bringen müssen. Eine Lösung des Fibrins kommt ja bei der croupösen Pneumonie in der Krisis in typischster Weise zu Stande, und dass dabei kein Eiter auftritt, kann doch nicht hindern, auch hier eine Betheiligung der Leukocyten bei dem Vorgang anzunehmen. Der Unterschied zwischen diesem Process und der eitrigen Entzündung scheint mir vielmehr darin zu liegen, dass die Pneumoniekokken, wie der typische Rückgang des Processes beweist, bald zu Grunde gehen, so dass die weitere Auswanderung sistirt und das verflüssigte Exsudat rasch theils resorbirt, theils nach aussen entleert wird.

Auch den Ausführungen Klemperers[1]), der ebenfalls die Nichtgerinnbarkeit des Eiters einer Wirkung der Mikrobien, die er als fermentartige bezeichnet, zugeschrieben hat, kann ich somit nur soweit zustimmen, als sie sich auf die Nothwendigkeit der Annahme einer Fermentwirkung im Allgemeinen beziehen.

Später hat Scheuerlen[2]), welcher unabhängig von mir Versuche über die eiterungerregende Wirkung durch Hitze getödteter Mikroorganismen und

1) G. Klemperer. Ueber die Beziehung der Mikroorganismen zur Eiterung. Zeitschr. f. klin. Med. X. 1885.

2) Scheuerlen. Weitere Untersuchungen über die Entstehung der Eiterung, ihr Verhältniss zu den Ptomaïnen u. zur Blutgerinnung. Arbeiten aus d. chir. Klinik der kgl. Univ. Berlin. III. Th. u. Arch. f. klin. Chir. XXXVI. (1887.)

daraus bereiteter Extracte ausgeführt und die gleiche Wirkung für die von Brieger dargestellten Fäulnissalkaloïde, Cadaverin und Putrescin, nachgewiesen hat, die Beobachtung mitgetheilt, dass die von ihm benutzten Extracte von Mikrobien, wie auch das Cadaverin und Putrescin, die Blutgerinnung vollständig verhindern, und führt auf diese Wirkung auch die Nichtgerinnbarkeit des Eiters zurück. Wenn diese Ansicht richtig wäre, so müssten alle Eiterung erzeugenden Substanzen auch die Gerinnung verhindern. Dass dies nicht der Fall ist, beweist schon das Verhalten des Quecksilbers, welches ein exquisiter Eitererreger ist, während bekanntlich unter Quecksilber aufgefangenes Blut gerinnt. Auch hat kürzlich E. Peiper[1]) gefunden, dass andere Eitererreger, Terpentinöl, Silbernitrat und Digitoxin, geradezu fördernd auf die Blutgerinnung wirken, während er bestätigt fand, dass das alkalische, in seiner physiologischen Wirkung dem Ammoniak nahe stehende Pentamethylendiamin (Cadaverin), ebenso wie das Ammoniak selbst, die Blutgerinnung hindert.

Es steht übrigens noch dahin, ob die entzündungerregenden Producte der Mikrobien auch in denjenigen Concentrationen, in welchen sie bei spontaner Entwickelung im Thierkörper zur Wirkung kommen, die Gerinnung verhindern. Wäre dies der Fall, so würde man wohl kaum gerade im ersten Stadium der eitrigen Entzündung, wo die Mikrobien ihre stärkste Wirkung äussern, so häufig eitrig-fibrinöse Exsudation auftreten sehen.

Es liegt auf der Hand, dass Peiper durch seine negativen Ergebnisse die Fermentwirkung schlechthin nicht widerlegt hat. Da er aber die Möglichkeit einer von den Leukocyten ausgehenden Wirkung gar nicht in Betracht zog, fand er sich veranlasst, die Fermenthypothese überhaupt zu bestreiten.

Dagegen hat schon N. S. Davis[2]) eine Verdauungswirkung der Leukocyten für die Erweichung des Fibrins und die demarkirende Lösung nekrotischer Gewebsstücke in Anspruch genommen und dieselbe als extracelluläre Verdauung bezeichnet, im Gegensatz zu der von Metschnikoff beobachteten intracellulären Verdauung durch die Leukocyten, auf welche er sich wesentlich stützt, ohne aber eigene neue Beobachtungen zum Beweise für seine Ansicht beizubringen.

Die Annahme einer fermentativen Lösung von Eiweisskörpern bei dem Eiterungsprocess findet eine wesentliche Stütze in dem Nachweis, dass der Eiter Pepton enthält (Eichwald[3]), Hofmeister[4]) u. A.). Nach letzterem

---

1) E. Peiper. Beruht die eitrige Schmelzung der Gewebe auf verhinderter Fibringerinnung? Virch. Arch. CXVIII. S. 89—96. (1889.)

2) N. S. Davis. Cellular digestion, its utility in pathol. processes. Transact. of the IX. Internat. Med. Congr. Vol. III. (1887.)

3) Eichwald. Verhandl. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. 1864. S. 335.

4) F. Hofmeister. Zur Lehre vom Pepton. Zeitschr. f. physiol. Chemie IV. S. 253.

Forscher ist das Pepton nur in den Eiterzellen, aber nicht in dem frischen Eiterserum enthalten und geht erst nach längerem Stehen in die Eiterflüssigkeit über. Dies beweist, dass innerhalb der Eiterzellen Eiweiss in Pepton verwandelt wird, widerspricht aber auch nicht der Annahme einer extracellulären Enzymwirkung der Leukocyten, da das Pepton sehr rasch resorbirt wird und seine Bildung vermuthlich langsam genug vor sich geht, um keine nachweisbare Ansammlung desselben zu Stande kommen zu lassen. Das resorbirte Pepton wird mit dem Harn ausgeschieden; Maixner[1]) zeigte, dass bei allen Krankheiten, welche mit einer bedeutenden Eiterung einhergehen, der Harn peptonhaltig wird, während dies bei Albuminurie und den meisten anderen Krankheiten nicht der Fall ist. Auch v. Jaksch[2]) und Paranowsky[3]) fanden bei allen starken Eiterungen Peptonurie. Bemerkenswerth ist auch noch das Auftreten von Peptonurie im Lösungsstadium der croupösen Pneumonie, wodurch die oben gemachte Bemerkung über die bei diesem Process stattfindende Lösung des fibrinösen Exsudates bestätigt wird.

Wenn ich nun zur Mittheilung und Besprechung meiner eigenen Beobachtungen auf diesem Gebiete übergehe, so muss ich zunächst noch einmal auf die Aspergillus-Keratitis zurückkommen. Ich hatte dabei gefunden, dass die Zone eitriger Infiltration, welche den von Pilzen durchsetzten, nekrotisch gewordenen Heerd umgiebt, sich nach einiger Zeit zu einer Rinne umgestaltet, (Taf. III, Fig. 17), welche allmälig tiefer greift, bis endlich der Heerd völlig von der Umgebung gelöst und abgestossen wird. Aehnliches hatte ich später auch bei der Keratitis schizomycetischen Ursprungs beobachtet. Dass das wirksame Agens dieses Auflösungsvorganges von den Leukocyten geliefert wird und dass eine Wirkung der Pilze, an welche sonst noch gedacht werden kann, auszuschliessen ist, schien mir aus dem Umstande hervorzugehen, dass an der betreffenden Stelle nur Eiterkörperchen, aber gar keine Pilze sich finden, wie besonders klar bei der Aspergillus-Keratitis zu erkennen ist. Ueberhaupt bin ich der Meinung, dass die demarkirende Eiterung in der Umgebung eines nekrotischen Heerdes, um welche es sich bei den hier in Rede stehenden Beobachtungen handelt, ganz allgemein einer Thätigkeit der noch lebensfähigen Gewebe in der Umgebung des nekrotischen Heerdes und nicht der Wirkung von Mikroorganismen zugeschrieben werden muss. Dieser Vorgang, bei welchem die abgestorbenen und in Zersetzung begriffenen Theile beseitigt werden und die Heilung vorbereitet wird, kann nur von dem Organismus selbst, aber nicht von den parasitären Eindringlingen ausgehen. Man müsste sonst annehmen, dass dieselben Mikrobien, welche bis dahin die Nekrose des betroffenen Theiles be-

1) Em. Maixner. Ueber Peptonurie. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1879. N. 33.
2) v. Jaksch. Ueber die klinische Bedeutung der Peptonurie. Zeitschr. f. klin. Med. VI. S. 413.
3) Paranowsky. Ibid. IX. S. 429.

wirkt hatten und deren Wucherung das Fortschreiten der Nekrose unterhielt, nun mit einem Mal den Character ihrer Wirkung änderten und eine nutzenbringende Auflösung der Gewebe zu Stande brächten, bei welcher ihr Wachsthum ein Ende findet, wofür doch nicht der mindeste Anhalt vorliegt; oder man müsste zu der Annahme flüchten, dass in dem betreffenden Stadium eine neue, gutartigere Sorte von Mikrobien aufträte, die, mit geringerer Propagationsfähigkeit begabt, die demarkirende Erweichung verursachten. Dabei würde aber unerklärt bleiben, warum die Erweichung sich genau auf die Grenze des Pilzheerdes beschränkt und warum die hier anzunehmende Pilzwucherung sich nicht weiter ausbreitet, obwohl doch, um die Lösung des Gewebes zu erklären, eine sehr üppige Entwickelung der Pilze an dieser Stelle angenommen werden müsste.

Es ist jedoch zuzugeben, dass diese Erwägungen nicht als strenge Beweise gelten können und dass bei der Aspergillus-Keratitis die Möglichkeit einer Gewebslösung durch nachträgliche Ansiedelung von Spaltpilzen, deren Keime ja ungestörten Zutritt haben, nicht sicher ausgeschlossen ist.

Derselbe Einwand kann jedoch nicht erhoben werden bei den Versuchen, wo eine in die vordere Kammer gebrachte entzündungerregende Substanz bei sicher nachgewiesener Abwesenheit von Mikrobien eine von innen her beginnende eitrige Erweichung der Hornhaut und Sclera hervorruft. Es gehören hierher die früher beschriebenen Wirkungen der Injection gekochter Aufschwemmungen von Staphylococcus aureus in die vordere Kammer, insbesondere die danach auftretende acute Erweichung und Perforation an der Sclerocornealgrenze (vgl. Taf. V, Fig. 36); ferner die umschriebene eitrige Infiltration der tiefsten Hornhautschichten mit nachfolgender Ulceration und Ektasie nach Einführung von Röhrchen mit sterilen Kokkenextracten oder mit Crotonöl (Taf. VII., Fig. 51); endlich die gleiche Veränderung nach Einspritzung von Quecksilber oder Einführung von Kupferdraht in die vordere Kammer, wobei die eitrige Erweichung sogar zur Ausstossung des Fremdkörpers führen kann. Bei diesen Versuchen wurde die völlige Abwesenheit von Mikroorganismen durch Culturen und mikroskopische Untersuchungen sicher gestellt; auch spricht gegen eine nachträgliche Verunreinigung der Versuche durch Mikrobienwirkung schon die von innen nach aussen fortschreitende Entwickelung des Erweichungsprocesses, bei welchem es mitunter gar nicht zur Perforation kam, der vielmehr seinen Ausgang in Heilung mit partieller Atrophie und Ausbuchtung der Augenhäute nehmen konnte.

Bei den Versuchen, wo sterile eitererregende Substanzen in Röhrchen eingeschlossen der Innenfläche der Hornhaut anlagen, wie auch nach Einführung von Quecksilber oder Kupfer in die vordere Kammer, unterschied sich das Verhalten der Hornhaut nicht von dem einer gewöhnlichen, dichten Eiterinfiltration mit nachfolgender eitriger Erweichung. Da die zur Erzeugung der

Entzündung dienenden chemischen Substanzen, wie Quecksilber, Kupfer, Crotonöl, an sich keine Auflösung der Gewebe bewirken und da flüssiges Exsudat in der Hornhaut so gut wie gar nicht vorhanden ist, so bleibt in Ermangelung anderer möglichen Ursachen nur die Annahme übrig, dass die Leukocyten diese Wirkung zu Stande bringen.

Etwas abweichend ist das Verhalten bei den so höchst merkwürdigen acuten Perforationen an der Sclerocornealgrenze nach Injection durch Kochen sterilisirter Aufschwemmungen von Staphylococcus und von Indigo in die vordere Augenkammer, die ich im XII. und XXVIII. Abschnitt beschrieben habe und auf welche ich hier noch etwas näher eingehen muss.

Eigenthümlich war in diesen Fällen die Beschränkung der acuten Erweichung und Perforation auf eine schmale Zone, die genau dem Pigmentsaum am Hornhautrande entsprach. Ich erkläre mir dieselbe durch die starke Filtration des Kammerwassers, welche durch die Maschen des Ligamentum pectinatum in den Plexus venosus und die mit diesem in Verbindung stehenden vorderen Ciliarvenen hinein stattfindet. Diese Filtration muss zur Folge haben, dass die Gewebe der Sclerocornealgrenze mit einer stets erneuten Menge wirksamer Substanz irrigirt werden, die sich bei der geringen Dicke, welche die Sclera des Kaninchens an dieser Stelle besitzt, bald bis nach aussen verbreiten und eine locale Nekrose dieses Theils der Augenwandung hervorrufen wird. Eine genügende Dauer dieser Wirkung ist dadurch gesichert, dass die Kokken, wie ich sonst gefunden habe, die wirksame Substanz ziemlich fest zurückhalten, so dass in der vorderen Kammer ein Vorrath davon verbleibt, der nur sehr allmälig durch Lösung und Weiterverbreitung verbraucht wird.

Eine andere Eigenthümlichkeit bei diesem Vorgang ist, dass sich das zur Erweichung kommende Gewebe der Sclera nicht überall dicht mit Leukocyten infiltrirt zeigt, sondern dass man gerade an den Rändern der Perforationsstelle die Fibrillen stark gelockert, anscheinend in Auflösung begriffen und zerrissen, aber ihre Zwischenräume neben rothen Blutkörpern nur von mässig zahlreichen Leukocyten durchsetzt findet, dass also hier der Auflösung des Gewebes keine dichte und gleichmässige Infiltration mit Leukocyten vorhergeht, während sich eine solche in der Nachbarschaft, besonders in den Fontana'schen Räumen und im Ciliarkörper, wie auch in der Conjunctiva in ausgesprochenem Grade findet.

Man könnte geneigt sein, aus diesem Verhalten den Schluss zu ziehen, dass die Leukocyten bei den hier in Rede stehenden Versuchen mit der Auflösung des Gewebes Nichts zu thun haben, da ja in dem die Gewebe reichlich durchtränkenden flüssigen Exsudate auch ein nicht von Leukocyten stammendes gewebslösendes Ferment enthalten sein könnte. Es ist mir aber wahrschein-

licher, dass das Ferment auch hier von den Leukocyten geliefert wird und, dem flüssigen Exsudate beigemengt, durch den Filtrationsstrom zu dem nekrotisch gewordenen Gewebe geführt wird, während die Leukocyten selbst wegen der zu starken Durchtränkung des Gewebes mit dem ihre Bewegungen lähmenden Kokkengift nur schwer in dasselbe eindringen können.

Um wenigstens jedes dem Organismus fremde Agens auszuschliessen, habe ich mich durch directe Versuche überzeugt, dass den sterilen Kokkendecocten ebenso wenig wie den Eiterung erregenden chemischen Substanzen eine gewebslösende Wirkung zukommt, was auch schon von vornherein sehr unwahrscheinlich war.

Mit aseptischen Cautelen wurden Stücke frischer Hornhaut und Sclera, dem soeben getödteten Thier entnommen und mit Wasser gut abgespült, zwei Tage lang in einem Reagensglas unter Watteverschluss bei Körpertemperatur mit einem Decoct von Staphylococcus aureus digerirt, das am lebenden Thier, nach Einspritzung in die vordere Kammer, in weit kürzerer Zeit die früher beschriebene Erweichung und Perforation am Sclerocornealrande bewirkt hatte. Die Sclera war danach kaum merklich verändert, die Cornea stark gequollen, aber von ziemlich fester Consistenz, ganz wie nach Einwirkung indifferenter wässeriger Lösungen. (1885 Versuch XLVa.)

Um die Verhältnisse des lebenden Auges noch genauer nachzuahmen, wurde eine gleiche Kokkensuspension im Wärmkasten bei 35 mm Hg-Druck in die vordere Kammer eines frisch getödteten Kaninchens injicirt. Durch die Filtration im Kammerwinkel sank der Druck bis zum Abend allmälig auf Null herab und wurde dann nochmals auf die frühere Höhe gebracht. Gleichwohl war nach 20 Stunden keine Andeutung von Erweichung der Gewebe am Hornhautrande zu finden. Da hier wegen der aufgehobenen Circulation eine viel beträchtlichere Menge Kokkenflüssigkeit durch den Scleralrand hindurch filtrirte, als beim lebenden Thier, so hätte jedenfalls eine deutliche Wirkung auftreten müssen. (1886 Vers. 1.)

Auch die geringe Wirkung und das Ausbleiben von Hornhautperforation, wenn die Kokkensuspension direct in das Hornhautgewebe injicirt wird, über die ich auf Seite 134 berichtet habe, sind ein Beweis, dass den gekochten Kokken keine gewebslösende Eigenschaft zukommt.

Auch die Möglichkeit, dass der normale Humor aqueus ein tryptisches Ferment enthalten könnte, das die Erweichung der nekrotischen Gewebe an der Sclerocornealgrenze bewirkte, lässt sich zurückweisen. Wurde, unter Asepsis, dem lebenden Kaninchen entzogener Humor aqueus mit einem Stückchen frischen oder vorher gekochten Muskels oder von Sehne desselben Thieres bei Körpertemperatur digerirt, so war nach einem Tag Nichts von Verkleinerung oder Lösung daran zu constatiren. Dies genügt für die Beurtheilung der in Rede stehenden Versuche, wenn es auch das Vorkommen sehr geringer Mengen verdauender Enzyme im Kammerwasser nicht ganz ausschliesst.

Neben der Annahme, dass das gewebslösende Agens auch bei den hier besprochenen Versuchen von den Leukocyten geliefert wurde, bleibt also nur noch die Möglichkeit übrig, dass dasselbe mit dem entzündlichen Transsudat in gelöster Form aus dem Blut in das Kammerwasser übergegangen sei; dies ist aber deshalb sehr unwahrscheinlich, weil das Blut nach den Untersuchungen W. Kühne's[1]) ausser Pepsin gar kein eiweisslösendes Enzym enthält.

War die Deutung der hier angeführten Beobachtungen richtig, so musste es auch gelingen, ein in den lebenden Organismus eingeführtes todtes Gewebsstück zur Vereiterung zu bringen, wenn man eine reichliche Einwanderung von Leukocyten in dasselbe zu Stande brachte. Diese Erwartung hat sich in der That vollkommen bestätigt, nachdem ich eine Methode gefunden hatte, durch welche eine genügende eitrige Infiltration eines solchen organischen Fremdkörpers bewirkt wird. Bekanntlich erfahren aseptisch in den Körper eingeführte Gewebsstücke nur eine mässige Leukocyteninfiltration, welche für die Zwecke des in Rede stehenden Versuches bei Weitem nicht ausreicht, und, wie schon Cohnheim gefunden hat, bleibt die eitrige Infiltration der Gewebe sogar fast ganz aus, wenn die Asepsis nicht gewahrt ist. Letzteres rührt offenbar daher, dass die eingeführte leblose Substanz so stark von Mikrobien durchsetzt wird, dass die in zu reichlicher Menge gebildeten Toxine die Einwanderung verhindern. Auch ich habe in der Bauchhöhle oder im subcutanen Gewebe am Kaninchen bei Einführung nicht frischer Hornhäute nur eine sehr geringe Leukocyteninfiltration der letzteren erhalten.

Ich habe nun meinen Zweck zunächst in der Weise zu erreichen gesucht, dass ich ein frisches Gewebsstück in die vordere Augenkammer eines Kaninchens brachte und durch Injection von septischer Substanz in den Glaskörper eitrige Panophthalmitis erzeugte. Bei der dabei auftretenden Eiterung in der vorderen Kammer wurde das Gewebsstück eitrig erweicht und aufgelöst.

So wurde (1881 Vers. 67) einem Kaninchen durch einen Hornhautschnitt eine ganze, in einen langen Streifen zurecht geschnittene, frische Kaninchenhornhaut glatt in die vordere Kammer eingeschoben und durch Injection einer geringen Menge fauliger Muskelmacerationsflüssigkeit Panophthalmitis mit sehr reichlicher eitriger Absonderung erregt. Die eingebrachte Membran war bald durch die stark getrübte Hornhaut nicht mehr deutlich zu erkennen. Section nach 6 Tagen. Die getrübte Cornea wird ringsum abgeschnitten und zurückgelegt, wobei eine Iriseinklemmung an der Wunde sich leicht lösen lässt. Es fliesst dabei keine Spur von Kammerwasser ab, die vordere Kammer enthält nur eine fast trockene, schmierige Eitermasse; von der

1) W. Kühne. Ueber die Verbreitung einiger Enzyme im Thierkörper. Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg Bd. II. H. 1.

eingebrachten Hornhaut ist fast Nichts mehr zu finden. Der Eiter wird mit schwacher NaCl-Lösung verrührt; es bleiben dabei nur wenige etwas consistentere Fetzen übrig, darunter ein mehrere mm grosses, dicht eitrig infiltrirtes Stückchen, welches mikroskopisch Faserzüge und Pigmentklümpchen erkennen lässt, die dem Scleralrande anzugehören scheinen. Gleiche Gewebstrümmer finden sich auch sonst in dem Eiter zerstreut, desgleichen ein zartes Häutchen, das die in Auflösung begriffene Descemet'sche Haut zu sein scheint. — Glaskörper vollkommen vereitert.

Der angeführte Versuch lässt den Einwand zu, dass die Entzündung durch lebende Mikrobien hervorgerufen wurde und dass daher die Erweichung des Gewebes ebensowohl der Wirkung der im Eiter vorhandenen Spaltpilze als der Eiterzellen zugeschrieben werden kann.

Dieser Einwand ist bei der folgenden Methode ausgeschlossen, bei welcher das Gewebsstück vor der Einführung in den Körper unter antiseptischen Cautelen mit einer sterilen entzündungerregenden Substanz imprägnirt wird; nach Einführung in die vordere Augenkammer wird dasselbe von einer dichten Leukocyteninfiltration eingenommen, vollkommen erweicht und zur Vereiterung gebracht.

Versuchsmethode.

Ich führte in die vordere Augenkammer eines Kaninchens ein Hornhautstück eines gleichen Thieres ein, in welches ich zuvor eine durch Kochen sterilisirte und mit alkoholischer Lösung von Anilinblau gefärbte Suspension von Staphylococcus aureus injicirt hatte. Die Injectionsmasse dringt durch den Alkoholzusatz leichter ein und der in Wasser unlösliche Farbstoff erleichtert später den Nachweis des eingeführten Stückes. Um eine hinreichende Wirkung zu erhalten, muss die (an der ganzen Hornhaut vorzunehmende) Injection ein grösseres Stück derselben gehörig durchdringen und der freigebliebene Saum bis auf einen kleinen Rest, der zum Vergleich dienen kann, weggeschnitten werden. Um die Hornhautwunde nicht zu gross zu machen, giebt man dem Stück am besten die Form eines Streifens, der sich mit Pincette und Spatel leicht einschieben lässt.

Zum Zwecke der Asepsis verfuhr ich auf verschiedene Weise. Die frische Kaninchenhornhaut wurde nach der Injection ausgeschnitten, mit 1 p. m. Sublimatlösung und darauf mit sterilisirter $^3/_4$% NaCl-Lösung abgespült und in eine sterilisirte Glaswanne mit übergreifendem Deckel gebracht, worin sie auf dem Boden ausgebreitet bei 38° C. langsam getrocknet wurde, (wobei keine Andeutung von Mikrobienentwickelung auftrat); mitunter wurde die so vorbereitete trockene Hornhaut vor der Benutzung noch 1 Stunde lang auf 130° C. erhitzt oder $^1/_2$ Stunde lang im strömenden Dampf gehalten; einmal wurde auch ein frisch injicirtes Hornhautstück ohne weitere Vorbereitung eingeführt. Der Erfolg war bei diesen verschiedenen Methoden derselbe, nur hatte das Trocknen noch den Vortheil, dass sich die Hornhautstücke bequemer in die vordere Kammer bringen liessen.

Bei den ersten Versuchen, wo zu wenig Kokkenmasse in das Hornhautstück eingedrungen war, trat keine nennenswerthe Entzündung ein und die Erscheinungen unterschieden sich nicht wesentlich von denen nach aseptischer Einführung eines beliebigen todten Gewebsstückes. Das eingeführte Stück war hier Anfangs von einer Fibrinhülle umgeben, die später verschwand; es erschien

alsdann graulich getrübt und beträchtlich gequollen, wodurch seine Flächenausdehnung entsprechend abnahm. Weiterhin verkleinerte es sich im Verlauf von 3—4 Wochen ziemlich bedeutend nach allen Dimensionen, ohne aber erheblich an Consistenz abzunehmen. Abgesehen von dem kokkenhaltigen Stichcanal trat daran keine reichlichere Leukocyteninfiltration auf und war die Hornhaut nur von mehr vereinzelten Wanderzellen durchsetzt. Dies steht auch vollkommen im Einklang mit der oben gelieferten Beweisführung, dass der Humor aqueus an sich, weder im normalen Zustande, noch bei der Entzündung, in Betracht kommende gewebslösende Eigenschaften besitzt.

Nach Einführung von Hornhautstücken, die in grösserer Ausdehnung mit Kokkenmasse injicirt waren, entwickelte sich dagegen eine ausgesprochene eitrige Iritis, mit starker Injection, Hypopyon mit reinem, flüssigem Eiter und diffuser Trübung der Hornhaut, die sich später vom Rande her dicht vascularisirte. Das Anfangs an der blauen Farbe kenntliche fremde Hornhautstück wurde bald durch zellige Infiltration der lebenden Hornhaut verdeckt und, wie später die Section ergab, in eine blau gefärbte Eitermasse verwandelt. An dieser, dem frischen Auge entnommenen Masse wurde die Reinheit von Mikrobien in drei Versuchen, am 10., 12. und 17. Tage, durch Culturen auf Gelatine und Agar erwiesen, desgleichen auch an dem dem lebenden Thier mit Pravaz'scher Spritze abgesaugten Kammerwasser, und überdies noch in jedem Fall durch die mikroskopische Untersuchung an Tinctionspräparaten bestätigt.

So fand sich bei der Section nach 10 Tagen (1886 Vers. 66a) das Hornhautstück in seiner Begrenzung noch erhalten, aber erheblich verkleinert und in eine weiche, schmierige, blaue Masse verwandelt, die aus dicht gedrängten Eiterzellen mit dazwischen liegenden blauen Partikelchen, den Resten des erweichten Hornhautgewebes bestand. Einzelne, etwas grössere Zellen enthielten braune Pigmentkörnchen, während blaue Körnchen nicht in Zellen eingeschlossen gefunden wurden. Die Eiterzellen waren ein- bis mehrkernig, ihre Kerne mit Fuchsin und Haematoxylin nur schwach zu färben, traten aber durch Essigsäure deutlicher hervor. Fibrinfäden fehlten. Auch waren an Färbungspräparaten weder die injicirten Kokken, noch überhaupt Mikroorganismen nachweisbar.

In einem anderen Versuch (1886 Versuch 41), wo die Untersuchung nach 17 Tagen stattfand, war um diese Zeit die Entzündung schon rückgängig und das Anfangs beträchtliche Hypopyon resorbirt, aber noch starke Trübung und Vascularisation der Hornhaut vorhanden. Section und Culturversuch ergaben ganz dasselbe Resultat wie im vorhergehenden Versuch, nur waren mitten in der vereiterten Hornhautsubstanz noch die mit Kokken und blauem Farbstoff erfüllten spindelförmigen Injectionsgebilde nachzuweisen, in welche die Eiterkörperchen noch nicht eingedrungen waren. Auch fanden sich zwischen den letzteren schon einzelne spindelförmige Zellen.

In diesem Falle, wie in dem vorhergehenden, zeigte die Hornhaut des Versuchsthieres an der entsprechenden Stelle der Innenfläche umschriebene eitrige Infiltration und eine kleine Ulceration, also wieder denselben Befund, auf welchen ich nach Beobachtungen in einer Reihe von anderen Versuchen schon weiter oben in diesem Abschnitte hingewiesen habe.

In einem Versuch (1886 Versuch 40), wo die Kokkeninjection sich nur auf einen kleinen Theil des eingebrachten Hornhautstückes erstreckte, war die eitrige Schmelzung des Gewebes auf diesen, an der blauen Farbe kenntlichen Bezirk beschränkt und das Stück im Uebrigen, 12 Tage nach der Einführung, noch unversehrt, und sogar nur sehr wenig getrübt und nicht mit Eiterzellen infiltrirt.

Die erweichende Wirkung, welche die in das Gewebe eingedrungenen Eiterzellen auf dasselbe ausüben, trat also hier durch den Vergleich mit dem sonst unter denselben Bedingungen gehaltenen, aber nicht von Eiterzellen durchsetzten Stück derselben Hornhaut, sehr anschaulich hervor. Der Versuch bestätigt auch, dass die vorhergegangene Erhitzung des Hornhautstückes an der späteren Erweichung keinen wesentlichen Antheil haben konnte.

In einem weiteren Versuch (1886 Versuch 65b) von ganz übereinstimmendem Verlauf wurde das Auge nach 14 Tagen uneröffnet in Flemming'sche Lösung gelegt und später quer durch das eingebrachte Stückchen in meridionaler Richtung durchschnitten. Das Stückchen ist noch abgegrenzt und bildet eine 2 mm dicke und 3 mm breite Masse, welche die Iris nach hinten drängt und den Raum zwischen ihr und der Hornhaut an der Stelle volkommen ausfüllt. Sein grösserer, centraler Theil ist von gelblicher Farbe und grenzt sich gegen die mehr grauliche Randzone stellenweise ziemlich scharf ab. Mikroskopisch zeigt ersterer dicht gedrängte Eiterzellen, nur mit Spuren blasser, feinkörniger Substanz dazwischen; die Rindenschicht zeigt eine, bald nur geringe, bald sehr dichte eitrige Infiltration, die im letzteren Falle fast nur an der besonderen Anordnung der Eiterzellen den Rest des faserigen Gewebes der Hornhaut erkennen lässt.

Auch hier ist die eigene Hornhaut local verdickt und mit Eiterzellen infiltrirt, doch nur in mässigem Grade, entsprechend dem Verhalten der anliegenden Schicht des eingebrachten Stückchens, dessen Descemet'sche Membran auch noch erhalten ist; vielleicht hat der Schnitt auch nicht die am stärksten veränderte Stelle getroffen.

Wurde das Thier am Leben gelassen, so ging die Entzündung allmälig ganz zurück, die Hornhaut hellte sich auf und das eingeführte Stückchen wurde bis auf einen kleinen Rest resorbirt, welcher offenbar dem nicht mit Kokken injicirten und daher von der starken Eiterinfiltration verschont gebliebenen Theil desselben entsprach. Der mikroskopische Befund war derselbe, wie er von der Organisation fremder Gewebsstückchen bekannt ist.

So fand sich in zwei Fällen nach 47 Tagen anscheinend Nichts als eine umschriebene Hornhauttrübung mit vorderer Synechie der Iris; die Untersuchung ergab aber, dass diese scheinbare Trübung durch den Rest des der hinteren Hornhautfläche aufgelagerten Stückchens bedingt war, dessen Dicke in der Mitte immer noch wenig hinter der der eigenen Hornhaut zurückblieb. Dasselbe war im Vergleich mit der letzteren graulich getrübt und haftete dieser innig an. Bei mikroskopischer Untersuchung sah man die Descemet'sche Membran zwischen beiden hindurchziehen; am Rande setzte sich eine etwas unregelmässige Wucherung ihres Endothels auf die Oberfläche des Stückchens fort. Das Gewebe war faserig und mässig kernreich, die Kerne theils klein und in Rundzellen eingeschlossen, theils etwas grösser, oval; hier und da auch ein neugebildetes Blutgefäss.

Eine in gleicher Weise injicirte Hornhaut, die ich in die Bauchhöhle des Kaninchens eingeführt hatte, zeigte nach 11 Tagen noch keinen Beginn von Erweichung, aber einen

typischen Einwanderungsring, weshalb ich über diesen Versuch schon an anderer Stelle (Abschnitt XXXIV, S. 429—430) berichtet habe.

Da nach den oben angeführten Beobachtungen Staphylococcusdecocte keine merkliche Erweichung der Gewebe bewirken, so stellen die hier mitgetheilten Versuche, wie mir scheint, die histolytische Wirkung der Eiterzellen ausser Zweifel.

Wie schon erwähnt, lässt auch die histologische Untersuchung der in Erweichung begriffenen Gewebe auf eine chemische Wirkung schliessen. An der Sclera sieht man die Fibrillenbündel durch Lösung der Kittsubstanz auseinandergewichen, die Fibrillen selbst gelockert und isolirt. Gegen die Rissstelle hin werden die Fibrillenzüge immer spärlicher und treten weniger deutlich hervor. Die Lösung des Zusammenhangs der Gewebselemente gibt sich auch an einer starken Verdünnung und Ausziehung der Membran zu erkennen, welche der Zerreissung vorhergehen. Es macht den Eindruck, als ob auch die Fibrillen selbst eine Lösung erführen; es würde von Interesse sein, dies noch näher zu prüfen, wegen des Vergleichs mit der Wirkung des Trypsins, welches bekanntlich in alkalischer Lösung Bindegewebsfibrillen nicht verdaut. Bei der Hornhaut scheint mir eine Lösung der Grundsubstanz gar nicht zu bezweifeln, da diese entsprechend dem Grade der Leukocyteninfiltration absorbirt wird und zuletzt völlig verschwindet. Dieser Absorption unterliegt auch die Descemet'sche Membran, wie aus dem bei meinen Versuchen häufig constatirten Vorkommen von Geschwürsbildung an der Innenfläche der Hornhaut hervorgeht.

Auch die Linsenkapsel wird in gleicher Weise angegriffen, nur ist dabei vorläufig noch nicht sicher zu entscheiden, wie weit es sich um eine Arrosion durch Eiterkörperchen oder durch Mikroorganismen handelt, weil alle bisher darüber angestellten Beobachtungen Entzündungen mikrobischen Ursprungs betrafen. Es kommen ganz umschriebene Erweichungen und Perforationen der Kapsel vor, zum Theil nur von mikroskopischen Dimensionen, die von Eiterzellen ausgefüllt sind, aber nur spärliche Mikroorganismen erkennen lassen; ich möchte deren Entstehung so erklären, dass zunächst eine kleine Mikrobieninvasion der Kapsel entsteht, welche die Leukocyten herbeizieht, dass aber vorzugsweise die an der Stelle angesammelten Leukocyten die Erweichung und Usur der Kapsel bewirken.

Es ist längst bekannt, dass bei intraocularen Eiterungen zuweilen Eiterkörperchen in der Linse gefunden werden, die nur von aussen her eingedrungen sein können, da nach den darüber angestellten Untersuchungen eine Entstehung von Eiterzellen aus Linsenelementen oder Kapselzellen mit Sicherheit auszuschliessen ist. Für die Mehrzahl der Fälle ist die Möglichkeit des Eindringens von Eiterkörperchen durch eine Verletzung der Linsenkapsel gegeben; für die selteneren Fälle, wo Eiterkörperchen bei spontan entstandener eitriger Entzündung im Inneren der Linse gefunden werden, blieb aber zu entscheiden, ob dieselben die intacte Kapsel durchwandern oder ob sie durch Erweichung und Zerstörung der Kapsel Zutritt zur Linse finden.

Bei Versuchen, welche Deutschmann[1]) zur Entscheidung dieser Frage angestellt hat, indem er durch Injection von Eiter in die vordere Kammer oder in den Glaskörper eitrige Entzündung erregte, hat sich ergeben, dass in der That dabei eine locale Erweichung und Perforation der Linsenkapsel entstehen kann, welche den Eiterkörperchen Zutritt verschafft, und dass vorher kein einziges Eiterkörperchen in die Linse eindringt, auch wenn die Linsenkapsel in eine dichte Eitermasse eingebettet ist. Ich habe später[2]) am menschlichen Auge das Vorkommen spontaner eitriger Perforationen der Linsenkapsel anatomisch nachgewiesen, und Wagenmann[3]) hat bei der Glaskörpereiterung des Menschen den Vorgang der Kapselperforation, besonders in seinen Anfängen, genauer untersucht. Es fanden sich, abgesehen von grösseren Lücken, in mehreren Fällen mikroskopische Perforationsstellen, in welchen einzelne Eiterzellen oder Gruppen von solchen und dazwischen auch Kokken eingelagert waren. Wie Wagenmann mit Recht bemerkt, machen die Bilder ganz den Eindruck, als ob zuerst die Kokken in die Kapsel eingedrungen seien und die Eiterkörperchen nachgezogen haben. Man würde sonst nicht wohl erklären können, warum auch in Fällen, wo die ganze Kapsel in Eiter eingebettet ist, so umschriebene Perforationen vorkommen und warum die Kapsel hier nicht in mehr gleichmässiger Weise der Wirkung der Eiterzellen erlegen ist, wozu es bei weiter gediehenem Process unter Umständen wohl ebenfalls kommen wird.

In einem Versuch beim Kaninchen (1881 Vers. 66), wo ich Faulflüssigkeit in den Glaskörper eingespritzt hatte, erhielt ich einen Befund an der vorderen Linsenkapsel, der sehr für die oben angegebene Entstehungsweise der Kapselperforationen spricht und es auch wahrscheinlich macht, dass die Auflösung der Kapsel der Hauptsache nach den Eiterkörperchen und nicht den Kokken zuzuschreiben ist. Das Auge wurde nach 13 tägiger Dauer des Processes frisch secirt. Auf der vorderen Linsenkapsel klebte im Bereich der Pupille eitriges Exsudat, die Linse war getrübt, der Glaskörper eitrig infiltrirt. Die hintere Linsenkapsel war theilweise zerstört und Eiterzellen von hinten her in die Linsensubstanz eingedrungen. Der Eiterbelag der vorderen Kapsel wurde vorsichtig abgestreift, die ganze Membran flach ausgebreitet und nach Fuchsintinction in Balsam untersucht. Sie zeigt 7—8 rundliche oder längliche, etwas unregelmässig begrenzte Löcher von $^1/_2$—$1^1/_2$ mm Durchmesser, die mit Eiter ausgefüllt sind. Zwischen den Eiterzellen finden sich unregelmässig gestaltete Trümmer von Kapselsubstanz. Der Eiter enthält zahlreiche, zerstreute, aber nirgends in Colonien beisammenliegende Kokken. Noch weniger Kokken trifft man in der Kapsel selbst, in der Umgebung der Lücken und in den Kapseltrümmern; nirgends ist die Substanz dicht von Kokken durchsetzt, wie zu erwarten wäre, wenn diese die wesentliche Ursache des Zerfalls der Kapselsubstanz abgegeben hätten.

Auch die Lösung des in entzündlichen Exsudaten enthaltenen Fibrins muss, wie schon oben erwähnt wurde, wenigstens für gewöhnlich der Wirkung der Leukocyten zugeschrieben werden. Bekanntlich hat im Beginn der eitrigen Entzündung das Exsudat oft einen beträchtlichen Fibringehalt und es kommt im weiteren Verlauf, ganz entsprechend der zunehmenden Leukocyteninfiltration des Fibringerinnsels, zur Erweichung und Lösung desselben, wie dies

1) R. Deutschmann. Die Veränderungen der Linse bei Eiterprocessen im Bulbus. v. Graefe's Arch. XXVI. 1. S. 133—153 (1880).

2) Th. Leber. Bericht über die XX. Vers. d. ophth. Ges. 1889. Zehend. M.-Bl. XXVII. Beilageh. S. 45.

3) A. Wagenmann. Ueber die von Operationsnarben u. vernarbten Irisvorfällen ausgehende Glaskörpereiterung. v. Graefe's Arch. XXXV. 4. S. 140—144. S. 201—202. S. 207—208. S. 215—219. (1889.)

u. A. bei dem Exsudat in der vorderen Augenkammer bei eitriger Keratitis und bei dem an der Bindehautoberfläche bei acuter Blenorrhöe derFall ist. Dass der fertige Eiter nicht gerinnt, würde also durch die Annahme zu erklären sein, dass die dem Exsudat beigemengte fibrinogene Substanz oder das schon geronnene Fibrin durch ein von den Eiterkörperchen abgesondertes Enzym in eine peptonartige, nicht gerinnungsfähige Substanz umgewandelt ist. Dieselbe Ursache, welche die Lösung eitrig-fibrinöser Exsudate bewirkt, kann natürlich auch bei genügender Intensität zur Folge haben, dass eine merkliche Gerinnung überhaupt nicht stattfindet und dass alsbald flüssiger Eiter abgesondert wird.

Für die Enzymwirkung der Eiterkörperchen auf geronnenes Fibrin spricht auch die Beobachtung, dass kokkenfreie eitrig-fibrinöse Exsudate aus der vorderen Augenkammer, bei Körpertemperatur im feuchten Raum gehalten, im Verlauf von einigen Tagen oder Wochen erweichen und unter Auflösung des Fibrins in eine schmierige, reinem Eiter gleichende Masse übergehen.

Die Anstellung dieses Versuches wird durch den Umstand ermöglicht, dass die eitrigen Exsudate der vorderen Kammer nicht nur bei Entzündungen durch chemische Reize constant, sondern in der ersten Zeit auch bei mykotischer Keratitis frei von Mikrobien sind, wie ich durch zahlreiche, in früheren Abschnitten mitgetheilte und im XXXVI. Abschnitte zusammengestellte Untersuchungen dargethan habe. Die allmälige Erweichung und das Verschwinden des Fibrins lässt sich bei den zu dem genannten Zwecke angestellten Culturen sehr gut verfolgen. Die Anfangs derbe, elastische Beschaffenheit des Exsudates geht bei reichlichem Leukocytengehalt in eine weiche, schmierige Consistenz über, während bei geringem Leukocytengehalt mir eine auffallende Erweichung nicht bemerkbar geworden ist. Der Grad der Erweichung war im ersteren Fall nicht immer gleich und im Allgemeinen um so höher, je intensiver und acuter die Entzündung gewesen war. Ein wirkliches Zerfliessen kam dabei natürlich nur dann vor, wenn eine genügende Menge Feuchtigkeit vorhanden war. Das Mikroskop zeigt die Fibrinfäden mehr oder minder verändert, krümelig, später völlig verschwunden und durch eine geringe Menge eines blass feinkörnigen Detritus ersetzt. Ich habe zur Feststellung dieser Veränderungen fast immer vergleichsweise auch das frische Exsudat sofort oder nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit oder Flemming'scher Lösung untersucht. Die Leukocyten sind während dieses Vorganges in der Regel noch längere Zeit gut erhalten und zeigen sogar vielfach noch amöboïde Formen; ich habe selbst an einem drei Jahre lang aseptisch aufbewahrten Culturröhrchen gefunden, dass sich die Eiterzellen noch durchweg erhalten hatten und nur wenig Zeichen beginnender Auflösung erkennen liessen. Nur geht die Tinctionsfähigkeit ihrer Kerne ziemlich bald verloren, zuerst an einigen, später an sämmtlichen Zellen,

so dass gewöhnlich nach 8 Tagen keine elective Kernfärbung mehr zu erhalten ist. Es stimmt dies mit den bekannten Erfahrungen über das Verhalten aseptisch aufbewahrter Gewebsstücke und erklärt sich durch die Annahme, dass die Chromatinsubstanz des Kernes nach dem Absterben der Zelle sich durch Diffusion in die Umgebung verbreitet.[1])

Eine spontane Erweichung eitrig-fibrinösen Exsudates habe ich auch in einer Reihe von Versuchen beobachtet, bei denen ich den eitrig infiltrirten Glaskörper des Menschen nebst Retina und Chorioidea, welche durch Exenteratio oculi wegen eitriger Panophthalmitis herausgenommen waren, in einem sterilen Reagensglas mit Jodoform- oder Thymolpulver unter Watteverschluss geschüttelt, bei Körpertemperatur digerirte. Das Ganze löste sich dabei sehr bald in eine weiche, breiige, zerfliessliche Masse auf. Eine weitere Entwickelung der mit eingebrachten Mikrobien fand nicht statt, da Culturversuche nach Beendigung der Digestion stets negativ blieben. Doch ist der Versuch deshalb nicht ganz beweisend, weil von Anfang an Mikroorganismen sicher in Menge vorhanden sind und eine Mitwirkung ihrer Stoffwechselproducte nicht ausgeschlossen ist, auch wenn keine weitere Entwickelung der Pilze selbst stattfindet. Ich führe ihn auch nur als weiteres Beispiel der ausserhalb des Organismus fortgehenden eitrigen Schmelzung der Gewebe an.

Bei den Versuchen, wo die der vorderen Kammer entnommenen eitrig-fibrinösen Exsudate auf Nährgelatine bei Körpertemperatur digerirt wurden, habe ich noch eine weitere Erscheinung beobachtet, welche auf einer Enzymwirkung des Eiters beruht, nämlich eine partielle Verflüssigung der Gelatine in der Umgebung des aufgebrachten Exsudates.

Da die Verflüssigung der Gelatine den Verdacht einer Verunreinigung der Culturen durch Mikrobienwachsthum nur zu nahe legt, so habe ich auf das Sorgfältigste danach gesucht, aber stets mit völlig negativem Ergebniss, und glaube bei der grossen Zahl der darauf hin untersuchten Fälle mit Bestimmtheit sagen zu können, dass eine Entwickelung von Mikroorganismen der Erscheinung nicht zu Grunde liegt.

Hat man das eitrige Exsudat auf die Oberfläche der Gelatine flach aufgelegt, so beobachtet man im Verlauf von einigen Tagen, dass das Stückchen allmälig in die Gelatine einsinkt und bald gar nicht mehr über die Oberfläche hervorragt. Hebt man es nach 4—5 Tagen mit dem geglühten Platindraht ab, so erscheint die Gelatine wie das Exsudat an den Berührungsflächen deutlich erweicht. Die beginnende Verflüssigung der Gelatine trat in einer Anzahl von Fällen besonders deutlich dadurch hervor, dass sich in ihrer Umgebung eine klare Zone von allmälig zunehmender Breite entwickelte. Das Auftreten dieser Zone wurde dadurch ermöglicht, dass die vorher völlig klare Gelatine, im Wärmkasten (bei 22—26° C.) gehalten, eine ganz leichte, diffuse Trübung annahm, als deren

1) Vergl. u. A. Goldmann. Ueber die morphologischen Veränderungen aseptisch aufbewahrter Gewebsstücke etc. Fortschr. d. Med. 1888. N. 23.

Ursache bei mikroskopischer Untersuchung sich zahllose, feinste Vacuolen herausstellten. Durch die beginnende Verflüssigung wurden diese Vacuolen zum Schwinden gebracht und dadurch die klare Zone erzeugt, die, Anfangs nur von eben merklicher Breite, allmälig mehrere Millimeter bis einen Centimeter Breite annehmen konnte. In dieser Anfangs nur erweichten, später wirklich flüssigen Substanz senkten sich nun die Exsudate immer tiefer in die Gelatine ein, besonders rasch natürlich, wenn das mit der entzündungerregenden Substanz gefüllte Glasröhrchen mit eingebracht worden war, dessen grössere Schwere das Einsinken begünstigte. So entstand nach Wochen oder Monaten eine schlauchförmige Lücke in der Mitte der Gelatine, in deren Grunde Röhrchen und Exsudat gesenkt lagen, wobei das letztere mehr oder minder erweicht und in kleinere Flöckchen getheilt erschien. Der erweichte Theil der Gelatine konnte dabei durch abgelöste Flöckchen oder Detritus wohl etwas getrübt erscheinen, zeigte aber, wenn Schütteln vermieden wurde, niemals eine diffuse Trübung, sondern war sonst völlig klar, desgleichen auch der übrige Theil der Gelatine, abgesehen von der in manchen Fällen beobachteten zarten vacuolären Trübung.

Secundäre Culturen auf Gelatine und Agar von den verflüssigten Theilen, die häufig und in verschiedenen Stadien angesetzt wurden, blieben immer steril, wie auch Tinctionspräparate mit Fuchsin, Gentiana und Methylenblau, abgesehen von den wenigen Fällen, wo eine Mikrobienentwickelung schon dem blossen Auge erkennbar wirklich stattgefunden hatte, niemals Mikrobien nachzuweisen vermochten.

Ich habe eine grössere Zahl solcher Culturröhrchen, bei denen ich später durch Auftropfen von Wachs und Siegellack den Wattepfropf hermetisch verschloss, aufbewahrt und wenigstens theilweise gut erhalten, während bei anderen das Präparat vom Wattepfropf aus verschimmelt ist. An den gut erhaltenen Culturen, die jetzt drei Jahre alt sind, ist die Verflüssigung zum Theil noch weiter gegangen, so dass bei einigen die ganze Gelatine verflüssigt ist und das erweichte Exsudat einen weisslichen Absatz am Boden bildet; bei der Mehrzahl ist aber der Zustand wie er nach 3—4 Wochen war, ziemlich unverändert erhalten geblieben.

Dass es sich hier nicht etwa nur um eine chemische Veränderung nichtfermentativer Art der so leicht zu verflüssigenden Gelatine handelt, wie sie durch beliebige Stücke thierischer Gewebe erzeugt werden könnte, ergiebt sich aus dem Umstand, dass bei verschiedenen Versuchen die Wirkung etwa gleich grosser Stücke von Exsudat keineswegs gleich, sondern sehr verschieden war. Diese Unterschiede im Grade der Wirkung schienen dem Reichthum des Exsudates an Leukocyten parallel zu gehen. Besonders ausgesprochen war immer die verflüssigende Wirkung des geronnenen Hypopyons vom Menschen, nächst-

dem die der eitrig-fibrinösen Exsudate bei Versuchen mit sterilisirter Kokkenmasse und daraus dargestellten wirksamen Extracten. Dagegen habe ich keine deutliche oder nur eine sehr geringe Wirkung erzielt bei einer kleinen Versuchsreihe, bei der ich die Wirksamkeit der durch chemische Entzündungsreize (Kupfer, Quecksilber, Terpentinöl) erzeugten eitrig-fibrinösen Exsudate prüfte. Doch war auch von der gleichzeitig geprüften Wirkung des Exsudates von einer Aspergillus-Impfung der Hornhaut und eines Hypopyons vom Menschen nicht mehr zu bemerken, vermuthlich weil die Gelatine durch längere Aufbewahrung schon zu consistent geworden und schwerer zu verflüssigen war. Nur ein gewisser Grad von Erweichung des Exsudates machte sich in allen Fällen bemerkbar. Andererseits habe ich wenigstens eine ganz ausgesprochene locale Verflüssigung der Gelatine bei einem steril gebliebenen Versuch mit einem rein chemischen Entzündungsreiz (Thiodiglycolchlorid, 1887 Vers. 19) beobachtet. Keinenfalls kann die Erscheinung von einer etwa übersehenen Mitwirkung von Mikrobien hergerührt haben, da in den zahlreichen Fällen mit sterilisirten Kokken und deren Producten, sowie mit Hypopyon vom Menschen das Vorhandensein von Mikrobien stets durch Culturversuch und mikroskopische Untersuchung ausgeschlossen wurde.

Nun giebt Grawitz[1]) neuerdings an, dass Terpentinöleiter vom Hund keine verflüssigende Wirkung auf Gelatine ausübe; man könne ihn im Verhältniss von 1 : 1 damit vermischen, ohne dass eine Verflüssigung oder sonst sichtbare Veränderung derselben entstehe. Mir scheint jedoch, dass geringe verflüssigende Wirkungen, um welche es sich hier handelt, bei dem von mir geübten Verfahren leichter zur Beobachtung kommen, als wenn man den Eiter mit der Gelatine mischt. Da ich zur Nachuntersuchung leider nicht gekommen bin, kann ich die Ursache dieses negativen Resultates nicht aufklären; vielleicht war das wirksamste Stadium, nachdem sich schon flüssiger Eiter gebildet hatte, bereits vorüber.

Es kann kein Zweifel daran aufkommen, dass die Verflüssigung der Gelatine auf einer Enzymwirkung beruht, da dieselbe ausbleibt, wenn das eitrige Exsudat vorher auf 100° C. erhitzt wird.

Ich habe dies in der Weise festgestellt, dass ich ein grosses Hypopyon vom Menschen in zwei Theile theilte und je einen Theil in ein Rohr mit Nährgelatine brachte. In dem einen Rohr wurde das Hypopyon direct auf die Gelatine gelegt, in dem andern zunächst nur auf die Innenfläche des Glases gebracht, das Culturrohr 10—15 Minuten im strömenden Dampf erhitzt und nach dem Wiedererstarren der Gelatine unter Lüftung des Wattebauschs das Exsudat auf die Oberfläche der letzteren übertragen. Zwei solche Versuche ergaben übereinstimmend, dass unter dem Einfluss des nicht erhitzten Hypopyons die Verflüssigung der Gelatine wie gewöhnlich eintrat, während sie an der anderen Probe, deren Hypopyon erhitzt

1) Grawitz. Beitrag zur Theorie der Eiterung. Virch. Arch. CXVI. S. 146 (1889).

worden war, ausblieb, obwohl dieser Theil absichtlich etwas grösser genommen worden war. Der Unterschied zwischen beiden Proben war sehr in die Augen fallend.

Es lässt sich aber auch beweisen, dass das die Gelatine verflüssigende Enzym nicht von Kokken abstammen kann.

Abgesehen davon, dass diese Annahme mit der verflüssigenden Wirkung des durch eine rein chemische Substanz erzeugten Eiters, die ich einmal sicher beobachtet habe, nicht vereinbar ist, steht sie auch mit dem Umstande im Widerspruch, dass auch die eitrigen Exsudate, welche durch Kochen sterilisirter Staphylococcus erzeugt, die Gelatine verflüssigen, obwohl die etwaigen Enzyme der Kokken durch das Kochen zerstört sein müssen. Wenn es sich nur um die Wirkung lebender Kokken handelte, so könnte man allenfalls annehmen, dass diese ihr die Gelatine verflüssigendes Enzym dem Eiter beimischten, ohne selbst in denselben überzugehen. In der sterilisirten Kokkenmasse und den daraus dargestellten wirksamen Extracten müsste aber dieses Enzym durch das Kochen zerstört sein, wovon ich mich durch den Versuch auch direct überzeugt habe. Ein Stückchen trockener gekochter Masse von Staphylococcus, die sich bei vorhergehenden Versuchen sehr wirksam erwiesen hatte, wurde auf Gelatine gebracht und bei 25° C. unter Watteverschluss gehalten. Das Stückchen quoll auf, es trat aber während 17 Tagen nicht das mindeste Einsinken und keine Spur von Erweichung an der leicht zu verflüssigenden Gelatine auf.

Da nun die eitrigen Exsudate, welche durch die Wirkung gekochter Kokken entstehen, in ausgesprochenem Maasse die oben beschriebene verflüssigende Wirkung auf die Gelatine ausüben, so kann diese Eigenschaft nur dem eitrigen Exsudat als solchem, aber nicht etwa beigemengten Producten der Kokken zugeschrieben werden.

Um die Annahme einer Enzymwirkung der Eiterzellen noch directer zu prüfen, habe ich versucht, ob sich aus Eiter vielleicht ein eiweisslösendes Ferment gewinnen liesse. Ich bin dabei zu einigen positiven Resultaten gekommen, die ich deshalb hier mittheilen will, obwohl sie noch weiterer Vervollständigung und Bestätigung bedürfen.

Zur Gewinnung eines Extractes aus den Eiterzellen benutzte ich zunächst die Gefriermethode. Aseptisch in einem Reagensglas aufgefangener frischer Eiter vom Menschen wurde mit Zusatz der gleichen Menge Wasser 4 mal in einer Kältemischung frieren und wieder aufthauen gelassen, worauf die Eiterkörperchen ziemlich vollständig zerfallen waren. Durch Filtration erhielt ich nun eine klare, leicht röthliche, neutral reagirende Flüssigkeit, die beim Kochen einen geringen, feinflockigen Eiweissniederschlag, durch absoluten Alkohol im Ueberschuss aber eine reichliche, in Wasser lösliche Fällung gab.

Mit dieser Flüssigkeit wurden kleine Stücke von Cornea, Sclera oder Muskelsubstanz bei Körpertemperatur digerirt, ohne oder mit Zusatz von einer Spur von Sodalösung, aber ohne merklichen Erfolg. Auch wurde nach 7 stündigem Digeriren der Flüssigkeit noch immer

ein ungefähr ebenso reichlicher Eiweissniederschlag durch Kochen erhalten wie zuvor. Der Eiter oder das auf die angegebene Art daraus erhaltene Extract scheint also keine merkliche Menge von Ferment enthalten zu haben.

Besser war der Erfolg bei Glycerin-Extraction (1881 Versuch 88). Der aseptisch aufgefangene Eiter von einem acuten Drüsenabscess am Unterkiefer wurde mit dem gleichen Volumen Glycerin und etwas Salicylsäurepulver stark geschüttelt, 24 Stunden lang unter Watteverschluss in der Kälte stehen gelassen, filtrirt und der Rückstand nochmals in gleicher Weise mit Glycerin ausgezogen. Die klaren gelblichen Filtrate gaben mit viel absolutem Alkohol flockige Niederschläge, die, mit Alkohol ausgewaschen, sich in Wasser zu einer trüb durch das Filter gehenden Flüssigkeit lösten. Die wässerige Lösung reagirte neutral und gab beim Kochen einen starken Eiweissniederschlag.

In dieser Flüssigkeit wurden kleine Stückchen von gekochtem Eierweiss (a) und von Blutfibrin (b) bei 37—40° C. digerirt und gleich grosse Stückchen in destillirtem Wasser zum Vergleich daneben gehalten. Probe (a) mit Eierweiss zeigte nach 3 Stunden die Stückchen etwas verkleinert und die Flüssigkeit klarer. Nach 5 Stunden erschienen sie weiter verkleinert, bröckelig und zerfielen bei Berührung mit der Nadel leicht in Partikelchen. Die Fibrinflocke (b) erschien erweicht und kleiner geworden. Der Versuch wurde über Nacht unterbrochen und am nächsten Morgen fortgesetzt. Bei a) ging der Zerfall innerhalb 4 Stunden noch weiter, aber ohne dass auch bei längerer Fortsetzung eine vollständige Lösung erfolgte. Das Fibrin erweichte und verkleinerte sich gleichfalls weiter und liess sich zunächst leicht in zarteste Flöckchen zertheilen. Die Controlproben in destillirtem Wasser blieben unverändert. Nach Beendigung des Versuchs coagulirte die Flüssigkeit von Probe a) nicht mehr beim Kochen, und wurde nur wenig mehr getrübt als zuvor, die Probe b) gab zwar noch stärkere Zunahme der Trübung, aber ebenfalls keinen Niederschlag; bei Zusatz von Salpetersäure war das Verhalten dasselbe. Das ursprünglich in der Lösung enthalten gewesene coagulirbare Eiweiss war also bis auf geringe Reste verschwunden.

In einem anderen Versuch (1881 Versuch 83), gleichfalls mit Eiter von einem acuten Drüsenabscess, wurde eine Fibrinflocke in drei Stunden so weit gelöst, dass sie beim Berühren mit der Nadel sich in feinste Flöckchen zertheilte, während eine gleich lang in destillirtem Wasser gehaltene Flocke unverändert blieb. Doch kann ich hierauf weniger Werth legen, weil die Reaction der Flüssigkeit ganz schwach sauer war und Fibrin auch schon durch sehr schwache Säuren allein allmälig gelöst wird.

Das erste Glycerinextract gab nach zweimal wiederholter Alkoholfällung keine merkliche Wirkung mehr; die Substanz wurde aber auch durch die fortgesetzte Alkoholbehandlung nachweislich verändert. Die trocken aufbewahrte zweite Alkoholfällung war nach einigen Wochen in Wasser fast unlöslich geworden, ebenso die Substanz nach einmaliger Fällung, die ein paar Wochen unter Alkohol gestanden hatte. Unwirksam erwies sich auch vor der Lösung der Eiterkörperchen klar abfiltrirtes Eiterserum.

Die Fäulniss wurde durch den geringen Salicylsäurezusatz stets völlig verhindert, auch wurde die Digestion nur so kurze Zeit fortgesetzt, dass Mitwirkung der Fäulniss nicht in Frage kommen konnte.

Bei der geringen Zahl der Versuche können natürlich aus den positiven Resultaten noch keine sicheren Schlüsse gezogen werden und sind weitere Untersuchungen nothwendig, am besten mit etwas grösseren Mengen möglichst acut entstandenen frischen Eiters, die voraussichtlich ein ausgesprocheneres Resultat liefern werden.

Durch die vorhergehenden Beobachtungen wird bewiesen, dass mikrobienfreie eitrige Exsudate ein Enzym enthalten, welches auf Fibrin, Gelatine und todte thierische Gewebe erweichend und lösend einwirkt und dargethan, dass dieses Enzym von den Leukocyten abstammen muss und von ihnen getrennt auf die umgebenden Theile einwirkt. Diesem Enzym sind auch der Hauptsache nach die bei der eitrigen Entzündung vorkommenden Wirkungen, die Lösung des Fibrins und der Gewebe und die Verhinderung der Fibringerinnung zuzuschreiben.

Die von Metschnikoff nachgewiesene Auflösung in das Innere der Leukocyten aufgenommener organischer Substanzen, die als intracelluläre Verdauung bezeichnet worden ist, mag durch dasselbe Enzym bewirkt werden, wie die oben besprochenen extracellulären Lösungsvorgänge; beide können neben einander hergehen, und weit entfernt, dass der eine Vorgang den anderen ausschliesst, dient der Nachweis des einen im Gegentheil auch für den anderen als Stütze.

Es möchte sich verlohnen, die Frage weiterer Prüfung zu unterziehen, ob die von mir bei experimenteller Kerato-Iritis (vergl. V. Abschnitt, S. 51) in so grosser Menge gefundenen, mit eosinophilen Körnchen erfüllten Leukocyten etwas mit der Aufnahme und Umwandlung von Zerfallsproducten des Fibrins oder der Gewebe zu thun haben.

In bestätigendem Sinne sind auch die von anderen Zellen ausgeübten Wirkungen gleicher Art zu verwerthen. Abgesehen von den die ächten Verdauungsenzyme absondernden Drüsenzellen, ist hier besonders an die in der Umgebung gewisser Fremdkörper auftretenden und deren Resorption vermittelnden Riesenzellen, sowie an die zur Resorption des Knochens bestimmten Osteoklasten zu erinnern.

Hiervon abgesehen sind in den Geweben und Säften des normalen Organismus Enzyme auch ausserhalb der Verdauungsorgane in weiter Verbreitung gefunden; von eiweisslösenden Enzymen tritt aber nur Pepsin, in meist geringen Mengen auf, das bei der alkalischen Reaction der thierischen Gewebe darin nicht zur Wirkung kommen kann, während W. Kühne bei einer ausgedehnten Versuchsreihe das Vorkommen des Trypsins ausschliesslich auf das Pankreas und den Darminhalt beschränkt fand, und daher die Möglichkeit zurückweist, Eiweisszersetzungen im Thierkörper resorbirtem oder ausserhalb des Pankreas sich bildendem Trypsin zuzuschreiben.[1])

---

1) E. Brücke. Vorlesungen über Physiologie. 2. Aufl. I. Band. Wien 1875. S. 302.

W. Kühne. Ueber die Verbreitung einiger Enzyme im Thierkörper. Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg. II. Bd. 1. H.

Pöhl. Ueber das Vorkommen und die Bildung des Peptons ausserhalb des Verdauungsapparats etc. Petersburg 1882. (Referat Deutsche med. Wochenschr. 3. Okt. 1883).

XXXIX. ABSCHNITT.

Schlussbetrachtungen. Ursache und Zweck der Entzündung. Die zur Abwehr äusserer Schädlichkeiten dienenden Einrichtungen und Vorgänge.

Dass die Vorgänge bei der Entzündung den Character der Zweckmässigkeit haben und dass die Entzündung als Kampf der Gewebe und Organe des Körpers gegen die Wirkung schädlicher Substanzen, zumal gegen parasitäre Eindringlinge zu betrachten ist, wurde mir schon vor bald 12 Jahren bei dem Studium der mykotischen Keratitis klar. Die Entzündung erschien mir von diesem Gesichtspunkte als Aeusserung der von Pflüger[1]) erkannten teleologischen Mechanik der organisirten Wesen, vermöge deren die Ursache eines Bedürfnisses zugleich die Ursache der Befriedigung dieses Bedürfnisses abgiebt. Durch die Einwirkung äusserer Schädlichkeiten werden gewisse Lebensäusserungen des Organismus angeregt, welche zur Abwehr der ersteren und zur Beseitigung ihrer Folgen dienen, ähnlich wie der Sauerstoffmangel durch Erregung des Athemcentrums Athembewegungen auslöst, welche den Sauerstoffmangel beseitigen.

Bei der grundlegenden Bedeutung und allgemeinen Verbreitung dieses Einrichtungsprincipes wäre es leicht, eine grössere Zahl von Beispielen anzuführen, doch ist hier nicht der Ort, den Analogien der Entzündung mit sonstigen Aeusserungen dieser Einrichtung der organisirten Natur nachzugehen.

Die in Rede stehende Auffassung ist inzwischen von anderer Seite mehrfach öffentlich ausgesprochen und durch Untersuchungen vertreten worden, und wenn auch die besondere Form, unter welcher sie vorzugsweise Ausdruck gefunden hat, sich nicht allgemeiner Zustimmung erfreut, so hat doch die Grundidee Wurzel gefasst und wird wohl zur Zeit von Niemandem mehr bestritten[2]).

1) Pflüger. Die teleologische Mechanik der menschlichen Natur. Bonn 1877.

2) Ausser den Arbeiten von Metschnikoff vergl. u. A. F. Marchand. Ueber den Wechsel der Anschauungen in der Pathologie. Stuttgart 1882. J. Arnold. Ueber den Kampf des menschlichen Körpers mit den Bakterien. Prorectoratsrede, Heidelberg 1888. E. Neumann. Ueber den Entzündungsbegriff. Ziegler's Beitr. Bd. V. etc.

Die Berechtigung teleologischer Anschauungen der Naturvorgänge braucht heut zu Tage, so lange sich diese innerhalb der ihr gezogenen Grenzen halten, nicht mehr erwiesen zu werden, und die Forschung läuft nicht mehr Gefahr, wenn sie an Vorstellungen früherer Zeiten wieder anknüpft, zugleich in die Irrthümer zu verfallen, um derentwillen jene Vorstellungen seiner Zeit verlassen worden sind. Handelt es sich doch jetzt nicht mehr darum, ein geheimnissvolles Movens, eine Lebensseele, als treibende Kraft jener Vorgänge aufzustellen, sondern vielmehr darum, die Vorgänge selbst in ihren Ursachen, ihrem Verlauf und ihrer gegenseitigen Wechselwirkung auf das Genaueste zu erforschen.

Es ist das Verdienst von Metschnikoff, durch seine Phagocytenlehre den Gedanken, dass die Entzündung ein zweckmässiger Vorgang ist, in weiten Kreisen zur Anerkennung gebracht zu haben, obwohl er die Bedeutung der Phagocytose, wie es scheint, erheblich überschätzt hat.

Bei der Entzündung ist sie nicht der einzige, und, wie ich glaube, nicht einmal der wichtigste Vorgang, in welchem sich die zweckmässige Gegenwirkung des Organismus äussert, und die ihr auf verwandten Gebieten zugeschriebene Bedeutung ist sogar mit gewichtigen Gründen bestritten worden.

Nach Metschnikoff soll nämlich die Phagocytose nicht nur ein Mittel zur Bekämpfung local einwirkender Schädlichkeiten, sondern auch die Vermittlerin der Immunität für mikrobische Krankheitserreger darstellen. Dass er hierin zu weit gegangen ist, unterliegt nach den neuesten Forschungen keinem Zweifel; die Immunität, d. h. das Ausbleiben der Entwickelung und das Absterben der in den Thierkörper eingeführten Keime von Mikrobien, welche bei anderen Thieren und unter anderen Umständen zur Entwickelung kommen und als specifische Krankheitserreger wirken, hängt vielfach und, wie es scheint der Hauptsache nach, von Vorgängen ab, welche ausserhalb von Zellen sich abspielen, und der dabei etwa stattfindenden Aufnahme der Mikroorganismen in das Innere von Leukocyten scheint nur eine nebensächliche Rolle zuzukommen.

Die Entzündung stellt sich als eine Reihe von Einzelvorgängen dar, welche, sämmtlich durch die Einwirkung der Schädlichkeit hervorgerufen, dem Zweck, diese zu bekämpfen, dienstbar sind.

Am ausgesprochensten ist dies bei der acuten, eitrigen Entzündung, wo die grosse Intensität des fremden Eingriffs eine möglichst wirksame Gegenwehr erfordert.

Ist hier durch die Wirkung der Schädlichkeit auf die Gefässe eine locale Erweiterung derselben mit Verlangsamung des Blutstroms und als deren Folge Randstellung der Leukocyten eingetreten, so wandern diese aus den Gefässen aus und streben, nach dem Orte des Concentrationsmaximums der schädlichen Substanz zu gelangen.

Ursache dieser Wanderung ist die chemotaktische Wirkung der Entzündungsreize auf die contractilen Leukocyten; ihr Zweck die Anhäufung einer reichlichen Menge dieser Zellen am Orte der Schädlichkeit, welche zur Bekämpfung derselben bestimmt sind. Nur durch diese Attractionswirkung der Entzündungsreize kann die erforderliche Menge von Leukocyten an Ort und Stelle angesammelt und dadurch die zu erreichende Wirkung gesichert werden. Der alte Ausspruch „Ubi stimulus ibi affluxus", der sich ebensowohl auf die Eiterbildung als die entzündliche Hyperämie und Gefässneubildung bezieht, findet jetzt in der chemotaktischen Wirkung der Entzündungsreize seine tiefere Begründung.

Wo eine schädliche Substanz auftritt, finden sich auch die zu ihrer Beseitigung bestimmten Leukocyten ein; ihre Wirkung ist aber je nach der Natur der Schädlichkeit eine verschiedene. Ist die fremde Substanz nur wenig different, so dass sie zwar die Bewegungen der Leukocyten anregt, aber diese nicht zum Absterben bringt, so wird sie bei genügend feiner Vertheilung von den Leukocyten aufgenommen und weggeführt, und bei geeigneter Beschaffenheit auch in deren Innerem durch Enzymwirkung erweicht und aufgelöst. Durch diesen von Metschnikoff als Phagocytose bezeichneten Vorgang entledigt sich der Organismus einer grossen Menge fremder Substanzen, die theils von aussen her in ihn eingedrungen, theils durch Zerfall seiner Elemente entstanden sind.

Ist aber die Wirkung der schädlichen Substanz intensiv genug, um eine locale Nekrose der befallenen Gewebe hervorzubringen, so wird der unbrauchbar gewordene Theil auf dem Wege der eitrigen Infiltration oder Demarkation gelöst und entweder unmerklich oder in toto sammt den etwa darin entwickelten Pilzen abgestossen. Die wesentliche Bedeutung und der Nutzen der eitrigen Entzündung beruht auf diesem Vorgang der Histolyse und der durch Enzymwirkung vermittelten Lösung des Fibrins, welches aus den Blutgefässen in Folge der Schädigung ihrer Wandungen austritt und gerinnt.

Zu den bisher erwähnten Vorgängen kommt noch hinzu, dass bei dem entzündlichen Process die Mikroorganismen eine Hemmung ihrer Entwickelung erfahren und unter Umständen zum Absterben gebracht werden. Es ist aber bisher noch unentschieden, ob und wie weit dabei die Leukocyten oder etwaige andere Einflüsse wirksam sind. Ich muss besonders nach meinen Beobachtungen bei der Aspergillus-Keratitis annehmen, dass eine solche Entwickelungsstörung wirklich stattfindet, da die Pilze ihr bis dahin stetig weitergehendes Wachsthum einstellen und absterben, sobald sie von der Leukocyteninfiltration umgeben und eingeschlossen werden. Die hier beobachteten Erscheinungen machen es wahrscheinlich, dass die Leukocyten selbst dabei mitwirken, doch kann noch eine Anzahl anderer Factoren, stärkere Alkalescenz der Gewebsflüssigkeit, Entziehung von Sauerstoff oder von Nährsubstraten etc. im Spiele sein.

Noch schwieriger zu beurtheilen ist diese Frage bei den Spaltpilzen, weil hier mitunter die locale Entwickelung nach einiger Zeit spontan sistirt, so dass also aus dem Aufhören des Wachsthums kein Schluss auf eine Gegenwirkung des Organismus gezogen werden darf, und weil in Fällen, wo ihr Wachsthum keinen spontanen Stillstand erfährt, nicht selten die Gegenwirkung des Organismus sich als unzulänglich erweist, wie bei dem eitrigen Ulcus serpens der Hornhaut oder bei dem Erysipel. Sicher ist, dass Kokken in mehr oder minder grossen Mengen von Leukocyten aufgenommen und weggeführt werden können, und dass diese Kokken sich dann nicht weiter entwickeln, indem durch die Verschleppung keine Dissemination der Mykose stattfindet. Hiervon habe ich mich auch durch meine Untersuchungen bei der Staphylococcus-Entzündung überzeugt. Wenn aber Metschnikoff darüber hinaus behauptet hat, dass lebenskräftige Kokken von Leukocyten aufgenommen und in ihrem Inneren zum Absterben und zur Auflösung gebracht werden, so muss ich mich denjenigen Forschern anschliessen, welche, wenigstens für die höheren Thiere, den Beweis für diese Annahme nicht als erbracht ansehen. Wenn die Entwickelung der von Leukocyten aufgenommenen Mikrobien ausbleibt, so fragt es sich, ob wirklich die Aufnahme in Leukocyten die Ursache für das Ausbleiben der Entwickelung abgiebt, oder ob die Mikrobien schon vorher, durch andere Einflüsse, geschwächt oder abgetödtet sind und erst in diesem Zustande von den Zellen aufgenommen werden. Einige Beobachtungen bei der mykotischen Keratitis sprechen eher zu Gunsten der letzteren Annahme. So erfolgt die Aufnahme der Spaltpilze in Zellen immer sehr rasch und vollständig, wenn von vornherein gar keine Weiterentwickelung der in die Hornhaut eingeführten Pilze stattfindet; bei mässiger Entwickelung der letzteren findet zwar ebenfalls Phagocytose statt, es wird aber meist nur ein Theil der Pilze von Leukocyten aufgenommen, und bei sehr kräftiger Pilzentwickelung bleibt die Phagocytose ganz aus, weil die Leukocyten in einigem Abstand von dem Pilzheerd der toxischen Wirkung erliegen und gar nicht bis zu dem letzteren herankommen. Gerade bei den schwersten Fällen von Staphylococcus-Invasion gehört also die Aufnahme in Leukocyten nicht zu den Mitteln der Gegenwirkung des Organismus, und je weniger eine solche Gegenwirkung nöthig ist, um so mehr tritt die Phagocytose hervor, was gewiss nicht für einen wesentlichen Nutzen derselben in der in Rede stehenden Beziehung spricht. Bekanntlich enthält der gewöhnliche Eiter auch stets eine Menge entwickelungsfähiger Kokken, es findet daher auch bei einer innigen Vermischung beider keine völlige Abtödtung der Mikrobien statt.

Zu den der Pilz-Invasion entgegenwirkenden Vorgängen bei der Entzündung gehört wohl auch die Transsudation einer reichlichen Menge von Flüssigkeit, welche in ihrer Zusammensetzung dem Blutplasma ähnlich und oft auch mit einem Gehalt an rothen Blutkörperchen versehen, vermuthlich die antiparasitäre

Wirkung des Blutes in gewissem Grade besitzen wird. Zudem wird sie dazu beitragen, in den Körper eingedrungene fremde Elemente zu lösen und herauszuspülen. Letztere Wirkung wird noch durch die Gefässneubildung unterstützt, welcher auch die Aufgabe zufällt, durch vermehrte Zufuhr von Ernährungsmaterial den Ersatz verloren gegangener Substanz zu beschleunigen.

Handelt es sich um weniger differente fremde Substanzen, welche zu gross sind, um von Leukocyten aufgenommen zu werden, so treten bekanntlich die Vorgänge der Riesenzellenbildung und der bei geeigneter Beschaffenheit der fremden Substanz dadurch bewirkten Resorption, sowie der entzündlichen Bindegewebsproliferation auf, welche eine Einkapselung oder Ausstossung der fremden Substanz zu Stande bringt. Hier berühren sich die zur Entzündung zu rechnenden Vorgänge mit denen der einfachen Regeneration, die auch ein zweckmässiger Vorgang ist, und soweit es sich um Bindegewebe handelt, ebenfalls in einer Proliferation dieses Gewebes besteht. Trotzdem sind beide dem Wesen nach verschieden, da die Entzündung es mit der Bekämpfung und Beseitigung schädlicher oder störender Substanzen, die Regeneration aber mit dem Ersatz verloren gegangener Theile des Körpers zu thun hat.

Ueberblickt man die Ursachen der Entzündung, so können als solche alle möglichen Substanzen wirken, welche dem Körper fremd sind und seinen Bestand oder den einzelner Theile beeinträchtigen oder stören. Hierbei kommen aber erhebliche qualitative und quantitative Unterschiede der Wirkung vor, denen auch eben solche Unterschiede der entzündlichen Vorgänge entsprechen.

Die Eiterung erregenden Substanzen zeichnen sich dadurch aus, dass sie bei geringerer Concentration eine starke chemotaktische Wirkung auf die Leukocyten ausüben, während ihre stärkeren Concentrationen in der Regel Gewebsnekrose hervorrufen. Ist die Wirkung stark und anhaltend genug, um Nekrose zu erzeugen, so macht sich unter Zerfall der Leukocyten die histolytische Wirkung des von ihnen gelieferten Enzyms geltend, es kommt zur Vereiterung und Abstossung der nekrotischen Substanz. Wirkt die Schädlichkeit schwächer und mehr vorübergehend, so dass die Gewebsnekrose ausbleibt, so geht die Entzündung, wie bei der Pneumonie, unter Lösung des ausgeschiedenen Fibrins und Rückwanderung oder Zerfall der Leukocyten in Heilung über, ohne dass es zur Eiterbildung kommt.

Anders bei der Diphtherie und den Entzündungen, die durch ähnlich wie das Diphtheriegift wirkende Agentien, wie z. B. die Acria, hervorgerufen werden. Diese haben, trotz der ausgesprochenen nekrotisirenden Wirkung ihrer stärkeren Concentrationen, im verdünnten Zustande nur eine ziemlich geringe chemotaktische Wirkung auf die Leukocyten. Hier treten daher leukocytenarme, eiweiss- und fibrin-haltige Exsudate auf und es kommt zu tiefgreifender Nekrose und Durchsetzung des Gewebes mit Fibringerinnungen. Man könnte geneigt sein,

hier eine Insufficienz der Gegenwirkung des Organismus anzunehmen und die Bösartigkeit des Diphtheriebacillus auf den Umstand zu beziehen, dass er keine genügende, zur Elimination führende Eiterung veranlasst.

Diese Annahme würde nicht im Widerspruch gegen das Princip der Zweckmässigkeit stehen, denn wenn auch der Organismus darauf eingerichtet ist, die gewöhnlich auf ihn einwirkenden Schädlichkeiten durch eine zweckmässige Gegenwirkung zu bekämpfen, so schliesst dies doch nicht aus, dass diese Einrichtung sich gegenüber weniger verbreiteten, specifischen Entzündungsursachen als unzulänglich erweisen kann[1]). Auch der Umstand kann nicht als Beweis gegen die hier vertretene Anschauung geltend gemacht werden, dass bei den in Rede stehenden entzündungerregenden Substanzen die chemotaktische Wirkung hinter der nekrotisirenden zurücksteht. Dasselbe ist auch bei der arsenigen Säure der Fall, die sich in ihren localen Wirkungen durch die geringe Hyperämie und den Mangel der fibrinösen Exsudation von jenen wesentlich unterscheidet. Auch hier ruft ein gewisser Grad von Schädigung der Gewebe keine entsprechende Leukocyten-Emigration hervor; es liegt dies vermuthlich an der schon in schwächster Concentration nekrotisirenden Wirkung dieser Substanz und an dem Umstande, dass sie sich trotz ihrer Schwerlöslichkeit doch weithin durch Diffusion verbreitet und schon auf grossen Abstand die Leukocyten zurückhält. Trotzdem kann die durch sie bewirkte Schädigung, wie die Versuche gezeigt haben, durch locale Gegenwirkung ausgeglichen werden, wobei neben der weniger ausgesprochenen Eiterung auch regenerative Vorgänge wesentlich betheiligt sind, während die in geringer Menge eingeführte Substanz durch Lösung und Resorption aus dem Organ eliminirt wird. Nur wenn man die Anregung der Leukocytenthätigkeit als den einzigen zweckmässigen Vorgang bei der Entzündung betrachten wollte, könnte in dem berührten Verhalten ein Widerspruch gegen das Princip der Zweckmässigkeit gefunden werden. Es scheint mir sogar nicht ausgeschlossen, dass die besondere Form der Reaction hier, wie auch bei anderen Schädlichkeiten, gerade der Natur derselben angepasst und von den verschiedenen in Betracht kommenden Formen die zweckmässigste ist.

Da nach den vorhergehenden Erörterungen Leukocytenemigration durch so schwache Concentrationen schädlicher Substanzen veranlasst wird, dass diese noch keine merkliche oder wenigstens keine erhebliche Schädigung der Gewebe bewirken, so muss es auch Substanzen geben, welche nur Leukocytenauswanderung, aber keine Gewebsnekrose hervorrufen, weil sie wegen zu geringer Löslichkeit oder zu schwacher Wirksamkeit nicht in der dazu erforderlichen

1) In ähnlicher Weise ist es aufzufassen, dass auch die entzündliche Gewebswucherung mitunter zur Entstehung von Zuständen führen kann, welche für das Organ unzweckmässig, ja schädlich sind, wofür die Stricturen und pathologischen Adhäsionen Beispiele abgeben.

Concentration in den Körperflüssigkeiten auftreten; sie sind es vorzugsweise, welche den Vorgang der Phagocytose anregen. Dies Verhalten tritt in sehr weiter Verbreitung auf; allen Substanzen, welche nicht Bestandtheile des Körpers sind, scheint ein gewisser Grad dieser Wirkung zuzukommen; wenigstens ist es mir nicht gelungen, eine in dieser Hinsicht völlig indifferente Substanz zu finden. Hierbei, wie auch bei der Anregung zur Bindegewebsproliferation und zur Riesenzellenbildung, kommen wieder qualitative und quantitative Unterschiede der Wirkung verschiedener Substanzen vor, deren Ursache erst durch eingehende Untersuchungen zu ermitteln sein wird.

Die Zweckmässigkeit der Gegenwirkung des Organismus beschränkt sich nicht auf die durch chemische Reize bewirkten Entzündungen, welche bei Weitem die zahlreichsten und wichtigsten sind. Auch die durch mechanische und chemische Einflüsse bewirkten Vorgänge, insbesondere die bei öfterer Wiederholung dieser Schädlichkeitswirkungen, gestatten eine gleiche Auffassung, was ich hier nicht weiter auszuführen nöthig habe.

Unter allen Umständen besteht aber die innigste Beziehung zwischen der örtlichen Ausbreitung der entzündungerregenden Ursache und der von ihr bewirkten Reaction. Der entzündliche Process breitet sich niemals als solcher aus, dies haben alle meine Untersuchungen gezeigt, sondern stets in Folge der Verbreitung der ihm zu Grunde liegenden Ursache. Hiermit steht im Zusammenhang die Unschädlichkeit, ja Gutartigkeit des Eiters an und für sich, und die Erkenntniss, dass derselbe seine infectiösen Eigenschaften nur einem Gehalt an Mikroorganismen verdankt. Aseptischer Eiter kann ohne Schaden für das Organ zurückbleiben und der Resorption überlassen werden, wie meine Beobachtungen am menschlichen Auge über die Rückbildung durch Kupfer bewirkter localer Eiterungen nach Extraction des Fremdkörpers darthun. Diese Erfahrungen mögen als Beispiel dienen, dass meine wesentlich zur Lösung theoretischer Fragen unternommenen Untersuchungen auch nicht ganz ohne Nutzen für die Praxis geblieben sind.

Erklärung zu Tafel I.

Figur 1. Conidientragendes Köpfchen von Aspergillus fumigatus. Vergr. 300 : 1.

Figur 2. Conidientragendes Köpfchen von Aspergillus niger. Vergr. 300 : 1.

Figur 3. Dichtes Mycelium von Aspergillus fumigatus von der menschlichen Hornhaut, mit eigenthümlichen knorrigen Bildungen. Vergr. 300 : 1.

Figur 4. Keratitis durch Impfung von Aspergillus fumigatus beim Kaninchen, 9 Tage nach der Impfung. (1879 Vers. IIa.) Flächenschnitt durch Hornhaut nebst Scleralrand. Vergr. 2 : 1. a. Impfcanal; b. Pilzheerd; c. Einwanderungsring; d. Sclerocornealgrenze.

Figur 5. Stück desselben Präparates. Vergr. 140 : 1. a. Endbüschel des Myceliums; b. centraler Rand des Einwanderungsringes; c. zellenfreie nekrotische Zone zwischen beiden.

Figur 6. Aspergillus-Keratitis vom Kaninchen nach 4 Tagen. (1881 Vers. 107.) Meridionalschnitt durch den vorderen Theil des Auges. Vergr. 10 : 1. a. Von Pilzfäden durchwachsener Hornhautabschnitt; b. oberflächliche, vom Bindehautsack her entstandene Eiterinfiltration; c. Einwanderungsring; d. eitrig-fibrinöses Exsudat auf der Iris.

Figur 7. Aspergillus-Keratitis vom Kaninchen nach 4 Tagen. (1879 Vers. XIIa.) Dickendurchschnitt der Hornhaut. Vergr. 28 : 1. Bezeichnungen wie bei Fig. 6. Der Randeinwanderungsring c. fängt an, den Pilzheerd a. von rückwärts her zu umfassen.

Figur 8. Aspergillus-Keratitis vom Kaninchen nach 3 Tagen. (1884 Vers. 110.) Dickendurchschnitt der Hornhaut. Vergr. 300 : 1. Dichtes Mycelium unterhalb der Descemetschen Membran mit feinen, in die letztere selbst eindringenden Fortsätzen.

Fig 4.

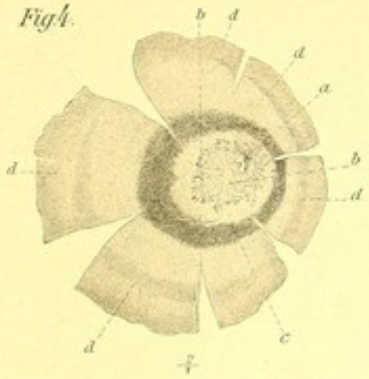


Fig 3.

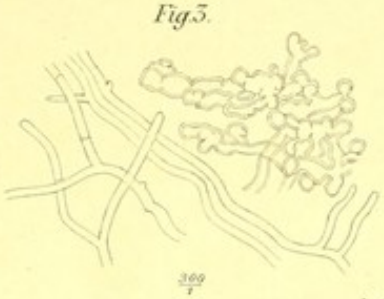


Fig 1.



Fig 7.

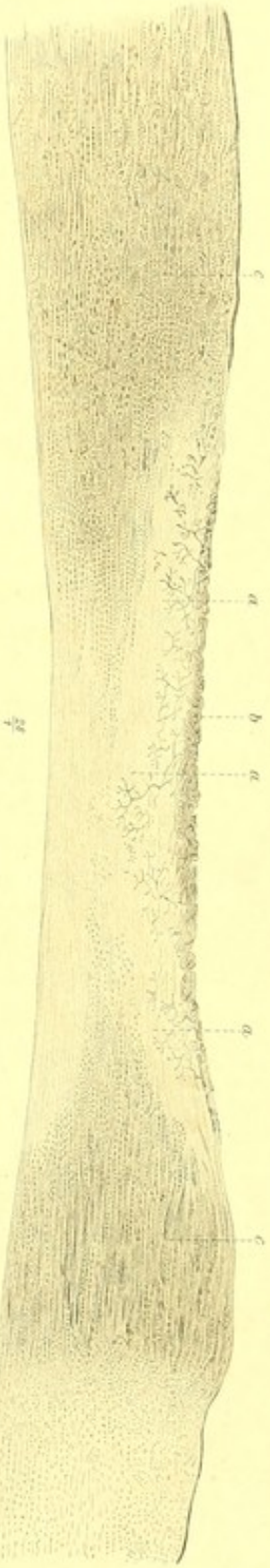


Fig 6.

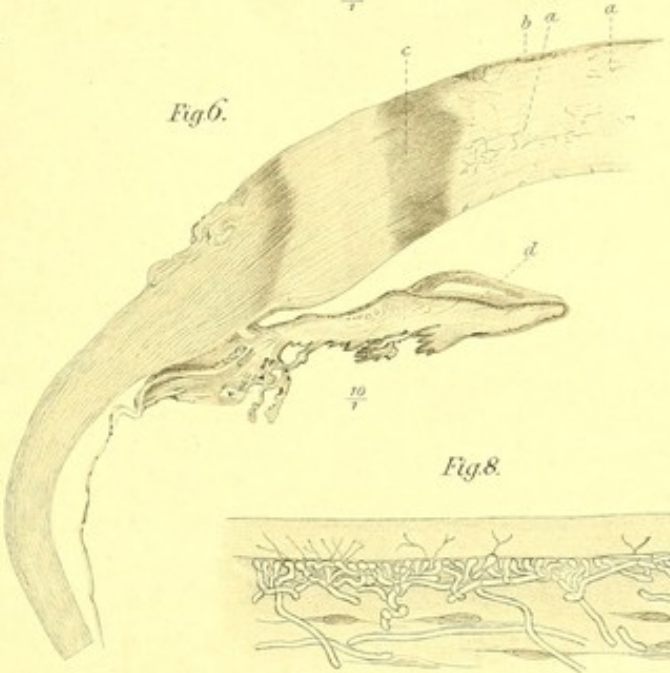


Fig 2.

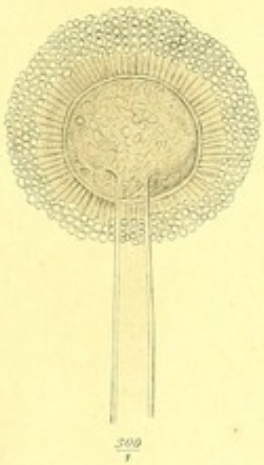


Fig 8.



Fig 5.

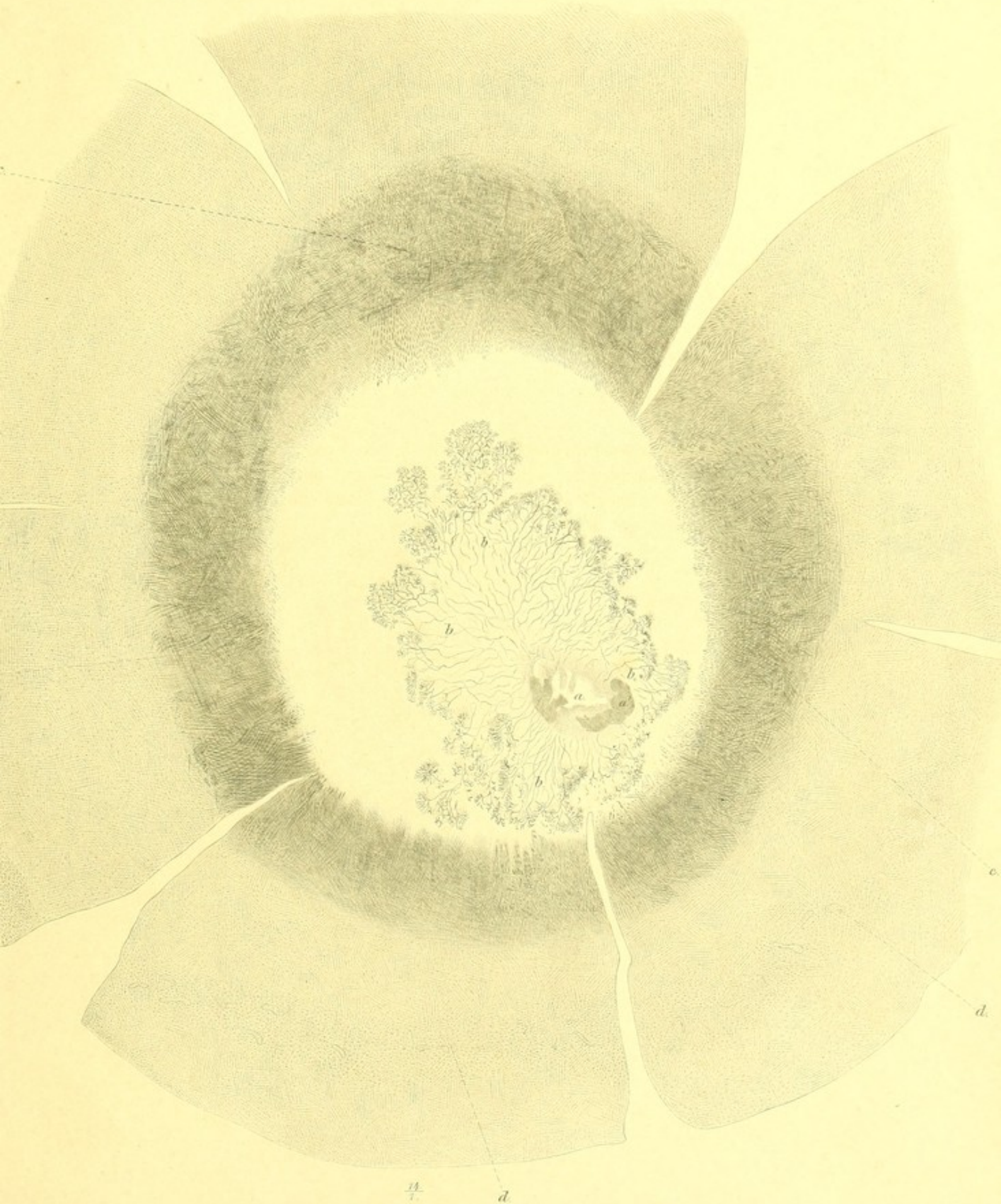


Th. Leber et O. Peters del. Verlag v. Wilh. Engelmann in Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

Erklärung zu Tafel II.

Figur 9. Dasselbe Präparat wie Figur 4 bei Vergr. 14 : 1, links ein Theil des Randes weggelassen. a. Impfcanal; a^1. eitrig infiltrirter Rand desselben; b. Pilzheerd, an dessen Grenze das Mycelium zierliche Büschel bildet; c. Randeinwanderungsring; d. Sclerocornealgrenze.

Fig. 9.



Verlag v. Wilh. Engelmann in Leipzig.

Erklärung zu Tafel III.

Figur 10. Aspergillus-Impfung der Hornhaut beim Kaninchen, nach 3 Tagen. (1881 Vers. 109.) Flächenschnitt der tiefsten Hornhautschichten. Vergr. 200 : 1. Zierliche Endbüschel und ungewöhnlich dichtes Mycelium dicht neben dem Hornhautrande.

Figur 11. Aspergillus-Keratitis nach 6 Tagen. (1881 Vers. 123.) Flächenschnitt der Hornhaut. Vergr. 2 : 1. a. Impfstich; b. Pilzheerd mit Leukocytenhüllen um die Mycelfäden; c. Randeinwanderungsring; d. nekrotischer Hornhautabschnitt, welcher von (bei dieser Vergrösserung nicht erkennbaren) Mycelfäden ohne Leukocytenhüllen durchsetzt ist.

Figur 12. Aspergillus-Keratitis nach 3 Tagen. (1879 Vers. VII.) Flächenschnitte der Hornhaut. Vergr. 2 : 1. a. oberflächliche, b. mittlere, c. tiefe Schicht. α Geschwür an der Impfstelle mit eitrig infiltrirtem Grund; β von Mycelium durchwachsener, nekrotischer Bezirk; γ Randeinwanderungsring, durch die ganze Dicke der Hornhaut hindurchgehend.

Figur 13. Aspergillus-Keratitis nach 5 Tagen. (1879 Vers. XV a.) Zwei getrennte Impfungen. Die beiden Pilzheerde sind von einem biscuitförmigen Einwanderungsring umgeben, die zwischen ihnen gelegene Partie ist von Infiltration frei. Ansicht der frischen Hornhaut. Vergr. 2 : 1.

Figur 14. Aehnlicher Versuch mit 6 getrennten Impfungen, gleichfalls nach 5 Tagen. (1879 Vers. XV b.) Drei und zwei der Pilzheerde sind zu einem grösseren zusammengeflossen. Am Hornhautrand ein sämmtliche Heerde umgebender Einwanderungsring. Vergr. 2 : 1.

Figur 15. Aspergillus-Keratitis nach 6 Tagen. Dasselbe Präparat wie Figur 11. Vergr. 120 : 1. Die Mycelfäden sind überall von Leukocytenanhäufungen umgeben und verdeckt.

Figur 16. Ein Stück desselben Präparates bei Vergr. 550 : 1, wobei die Pilzfäden im Inneren des Leukocytenstranges deutlich zu erkennen sind.

Figur 17. Aspergillus-Keratitis nach 7 Tagen. (1879 Vers. XIII a.) Dickendurchschnitt der Hornhaut. Vergr. 15 : 1. Der Ring von eitriger Infiltration a. in der Umgebung des nekrotischen Pilzheerdes d. umgiebt den letzteren auch von hinten b. und hat auf beiden Seiten durch eitrige Gewebsschmelzung zur Entstehung einer Demarkationsrinne c. geführt; e. oberflächliche Eiterinfiltration im Bereich des Pilzheerdes; f. Impfcanal.

Figur 18. Injection von Aspergillus fumigatus (Sporen) in die vordere Kammer. Nach 3 Tagen. (1879 Vers. VI.) Dickendurchschnitt durch das die Iris bedeckende Exsudat. Vergr. 200 : 1. Fibrinnetz mit darin eingeschlossenen leukocytenhaltigen, derberen Fibrinknötchen.

Figur 19. Gleicher Schnitt von demselben Versuch. Vergr. 300 : 1. a. Irisgewebe; b. derberes Fibrinnetz mit eingeschlossenen Leukocyten; c. Fibrinknötchen, aus gröberen Bälkchen bestehend.

Fig. 19.

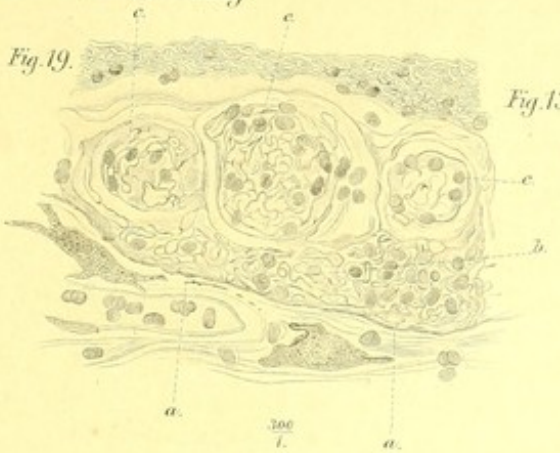


Fig. 13.



Fig. 14.



Fig. 15.



Fig. 10

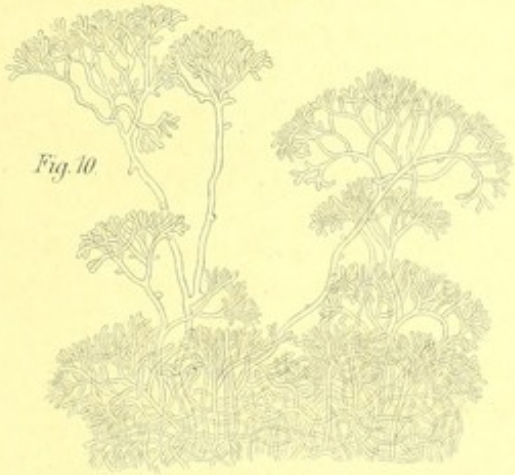


Fig. 16.

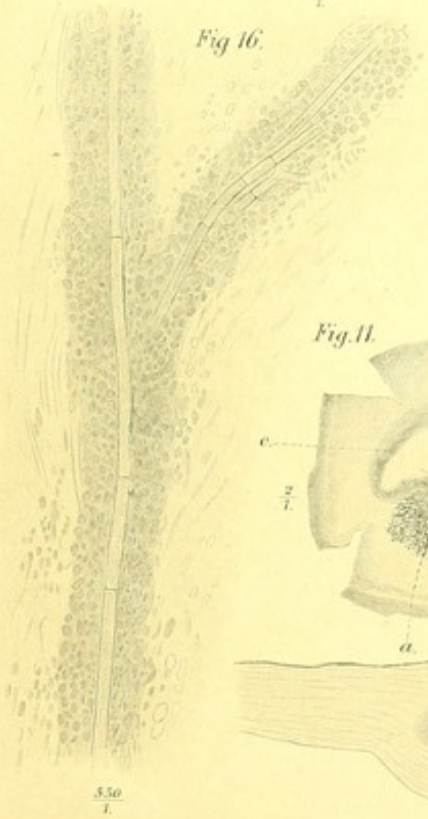


Fig. 12a.

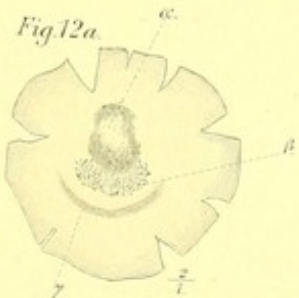


Fig. 12b.

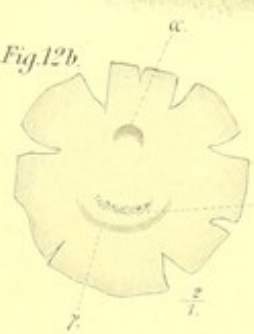


Fig. 12c

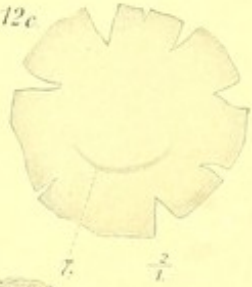


Fig. 11.

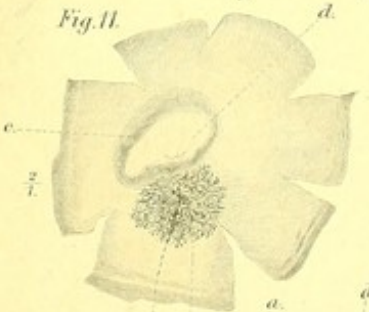
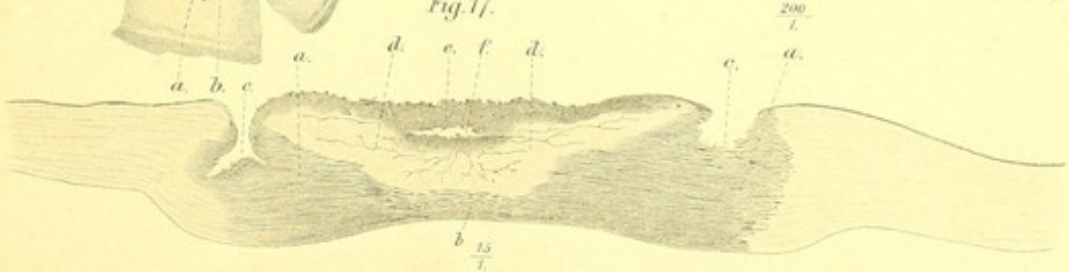


Fig. 18.



Fig. 17.



Th. Leber et O. Peters del.

Verlag v. Wilh. Engelmann in Leipzig.

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

Erklärung zu Tafel IV.

Figur 20. Dickendurchschnitt durch die Iris mit dem sie deckenden Exsudat, 3 Tage nach Injection von Aspergillus-Sporen in die vordere Kammer. Derselbe Versuch wie Figur 18 und 19. Vergr. 60 : 1. a. Iris; b. lockeres Fibrinnetz; c. mit Leukocyten infiltrirte Fibrinknötchen; d. diffuse Leukocyteninfiltration der nach der Hornhaut gerichteten Schicht des Fibrinnetzes.

Figur 21. Von demselben Versuch. Flächenschnitt der tiefsten Hornhautschichten. Vergr. 300 : 1. Mycelbildungen auf und in der Descemet'schen Membran; unmittelbar darunter dichte eitrige Infiltration der angrenzenden Schicht der Hornhautsubstanz, genau der Ausbreitung der Pilze entsprechend.

Figur 22. Von demselben Versuch. Dickendurchschnitt durch die tiefsten Hornhautschichten. Vergr. 300 : 1. a. Descemet'sche Membran; b. Mycelien auf und in derselben; c. Leukocyteninfiltration der tiefsten Hornhautschichten; die Zellen schon stark verändert und zerfallen.

Figur 23. Injection von Aspergillus niger (Sporen) in die vordere Kammer. Nach 10 Tagen. (1881 Vers. 97.) Flächenschnitt der Iris. Vergr. 300 : 1. Umschriebene Einlagerungen netzförmiger Fibringerinnungen in das Irisgewebe.

Figur 24. Injection von Aspergillus fumigatus in die vordere Kammer. Nach 4 Tagen. (1881 Vers. 70.) Flächenschnitt von dem die Iris deckenden Exsudat. Vergr. 280 : 1. Fibrinknötchen, welches ein mit den Sporen auf die Iris gelangtes Aspergillusköpfchen einschliesst, mit zerstreut daneben eingelagerten Leukocyten.

Figur 25. Injection der Sporen von Aspergillus niger in die vordere Kammer vom Kaninchen. Nach 10 Tagen. (1881 Vers. 97.) Vergr. 450 : 1. a. unveränderte Spore; b. Sporen in Quellung und Auflösung begriffen; c. Reste der Sporenmembran; d. sporenhaltige Leukocyten.

Figur 26 und **27.** Injection von Aspergillus fumigatus in die vordere Kammer. Nach 3 Tagen. (1879 Vers. VI.) Vergr. 500 : 1. Dickendurchschnitte der Hornhaut mit stäbchenförmigen Fibrineinlagerungen.

Fig 21.

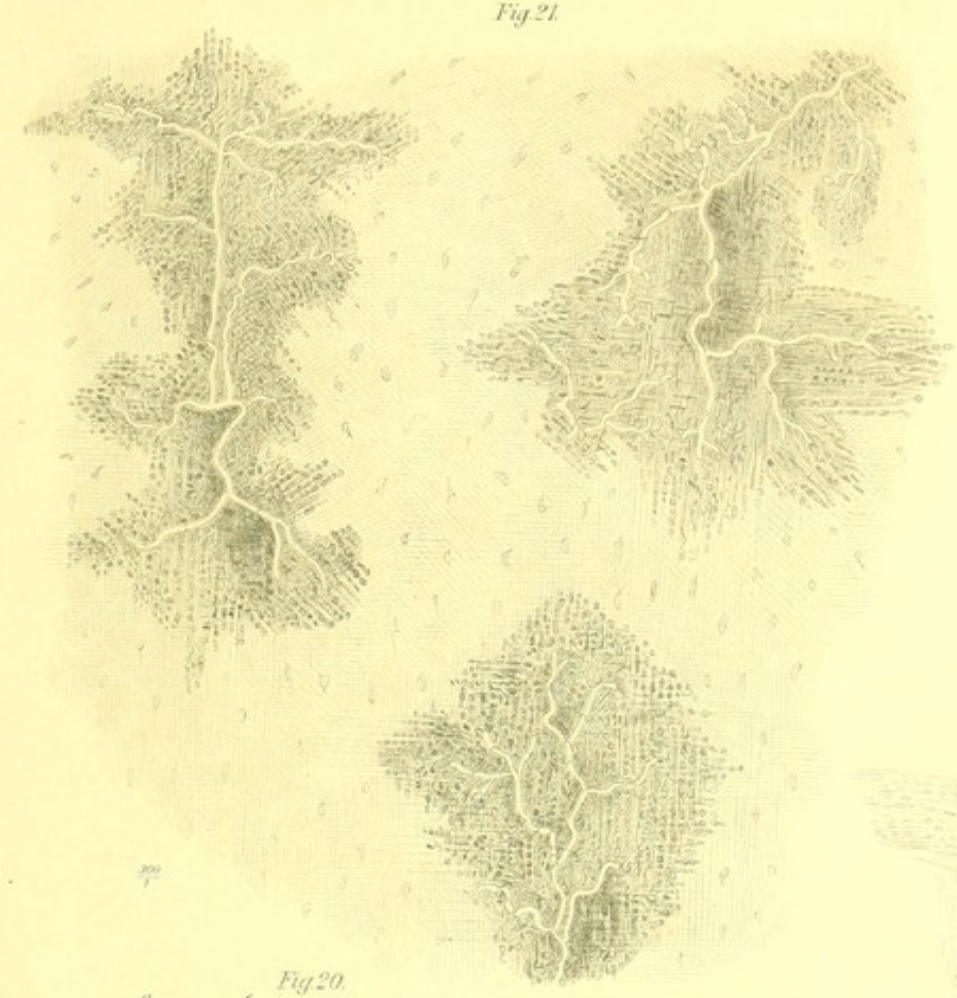


Fig 23.



Fig 26.

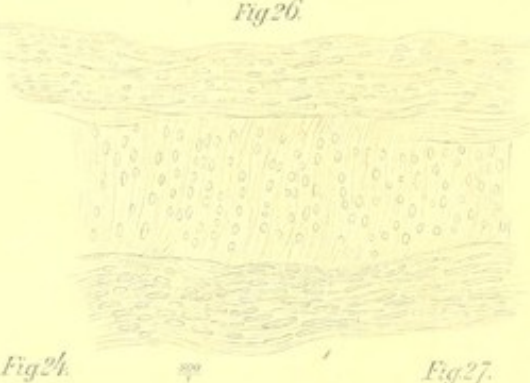


Fig 20.



Fig 24.

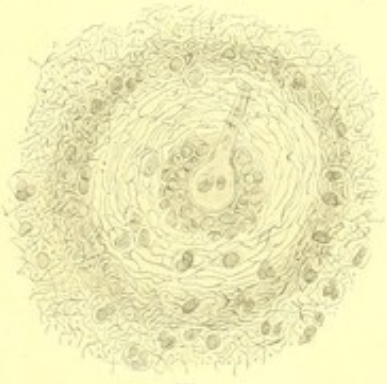


Fig 27.



Fig 22.

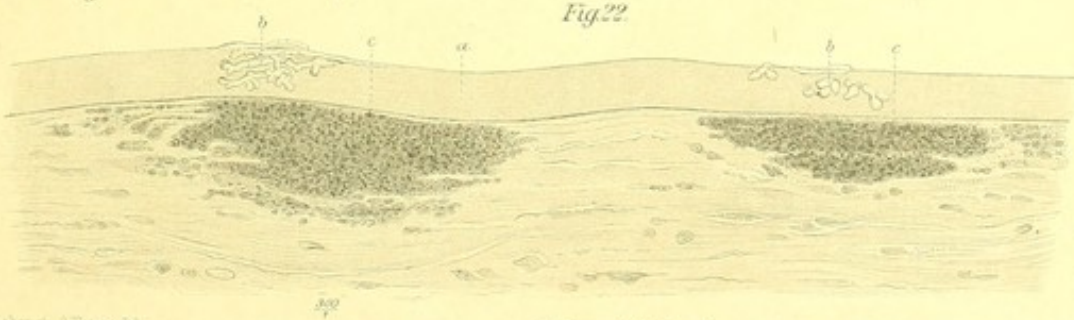


Fig 25.



Verlag v. Wilh. Engelmann in Leipzig.

Erklärung zu Tafel V.

Figur 28. Injection der Sporen von Aspergillus niger in die vordere Kammer. Nach 10 Tagen. (1881 Vers. 97.) Flächenschnitt der Iris. Vergr. 800 : 1. Fibrinstäbchen und Fibrinfäden im Irisgewebe.

Figur 29. Injection von Cantharidenextract in die vordere Kammer vom Kaninchen. Nach 3 Tagen. (1885 Vers. XXIII.) Flächenschnitt der Hornhaut. Trübe Fibringewirre in der Umgebung nekrotisch gewordener Hornhautkörperchen. Vergr. 250 : 1.

Figur 30. Dasselbe Präparat bei Vergr. 500 : 1.

Figur 31. Injection einer dünnen Suspension von Staphylococcus aureus in die Cornea vom Kaninchen. Nach 3 Tagen. (1884 Vers. 14.) Flächenschnitt der Hornhaut. Vergr. 3 : 1. Strahlige Kokkencolonie, von schmalem Einwanderungsring umgeben.

Figur 32. Spontan entstandene Keratitis beim Kaninchen durch Kokkeninfection. (1886 Beobachtung 67.) Flächenschnitt der Hornhaut. Vergr. 2 : 1. a. Stichcanal mit Kokkeninfiltration der Umgebung; b. unvollständiger Einwanderungsring.

Figur 33. Impfung von Staphylococcus albus in einen Stichcanal der Cornea vom Kaninchen. Nach 4 Tagen. (1884 Vers. 26.) Vergr. 10 : 1. Kleiner, nachträglich entwickelter strahliger Kokkenheerd, getrennt von der Impfstelle aufgetreten, von einem zierlichen, fast geschlossenen Einwanderungsring umgeben. Der von dem Ring eingeschlossene Hornhautbezirk ist frei von eitriger Infiltration, die Umgebung in nach dem Rande zunehmender Menge locker mit Eiterkörperchen infiltrirt.

Figur 34. Einstichsimpfung von Staphylococcus aureus in die Cornea des Kaninchens. Nach e i n e m Tag. (1881 Versuch 31.) Flächenschnitt der Cornea. Vergr. 2 : 1. Der Stichcanal ist von (kokkenhaltigem) eitrig infiltrirtem Gewebe umgeben, das sich von der Umgebung abzulösen beginnt.

Figur 35. Taschenimpfung der Hornhaut des Kaninchens mit Substanz von einer frischen Hypopyonkeratitis des Menschen. Nach 3 Tagen. (1882 Vers. LII.) Flächenschnitt der Hornhaut. Vergr. 80 : 1. Spindelförmige Gewebsspalten, dicht mit Eiterkörperchen erfüllt, welche die früher vorhandenen Kokken unkenntlich gemacht haben.

Figur 36. Injection von durch Kochen sterilisirtem Staphylococcus aureus in die vordere Kammer vom Kaninchen. Nach 15 Stunden. (1885 Vers. LXXV.) Vergr. 10 : 1. Meridionalschnitt durch die vordere Bulbushälfte. Eitrige Iritis und spontane Perforation an der Sclerocornealgrenze. a. Eitriges Exsudat auf der Iris; b. locker geronnenes fibrinöses Exsudat; c. Perforationsrand der Cornea, c¹. der Sclera; d. Bindehaut; e. e. vorgefallener und zerrissener Ciliarkörper; f. Glaskörper.

Fig. 33.

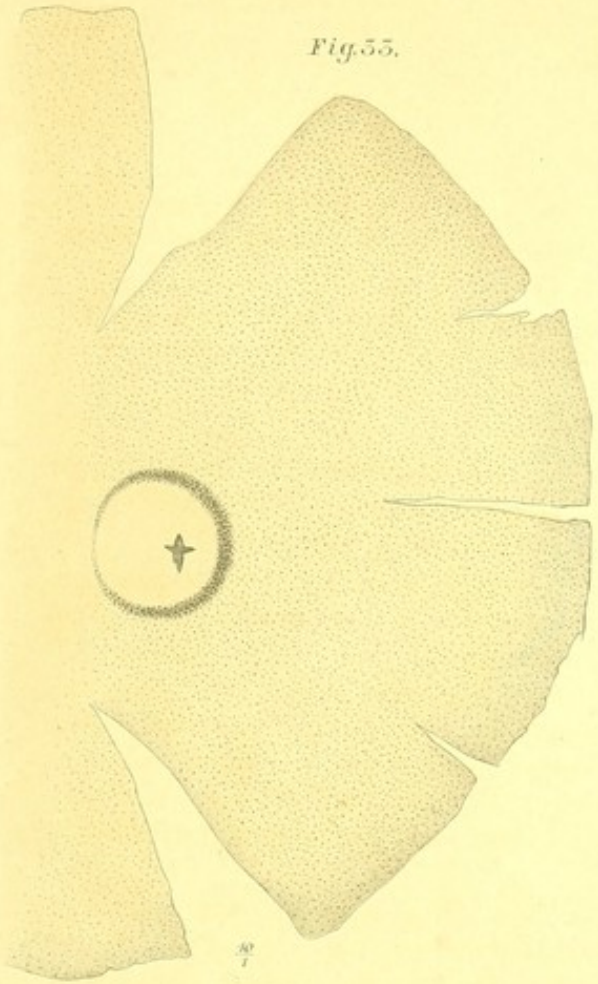


Fig. 29



Fig. 30.



Fig 31

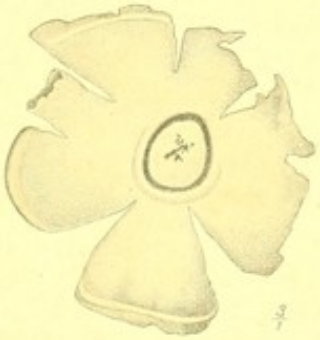


Fig. 28



Fig 35.



Fig. 36.

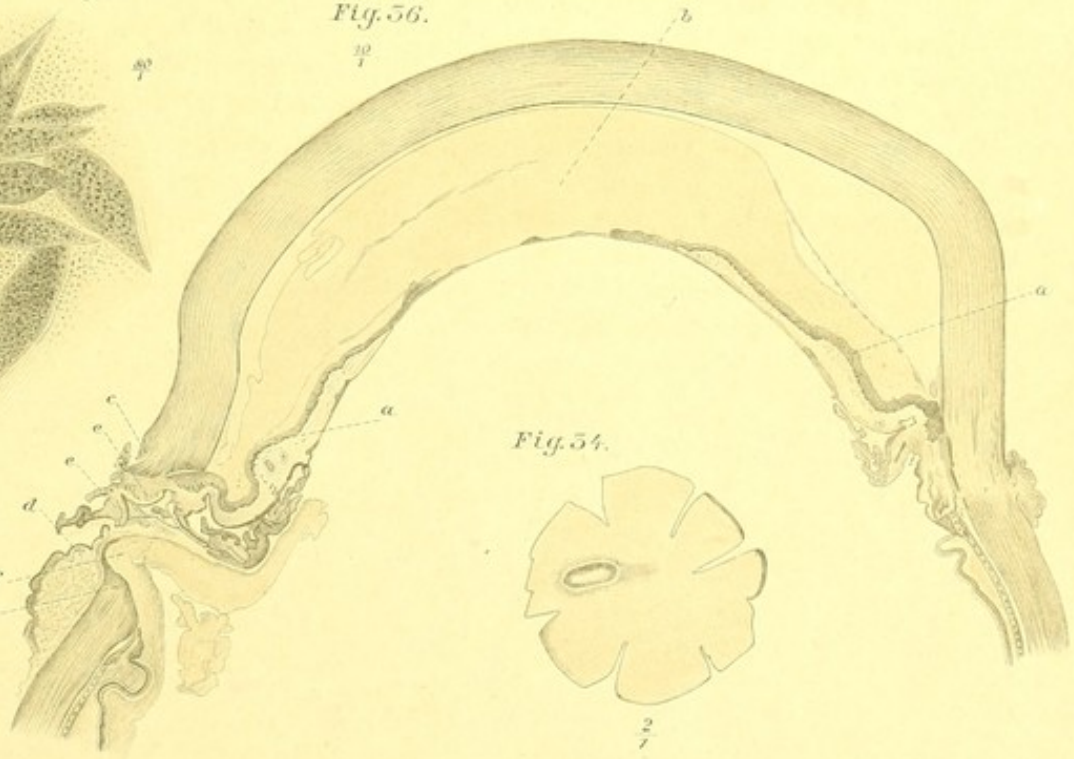


Fig. 32.

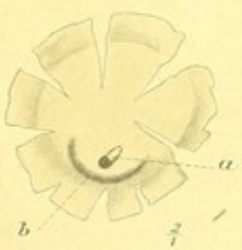


Fig. 34.

Th. Leber del. Verlag v. Wilh. Engelmann in Leipzig Lith. Anst. v. E. A. Funke Leipzig

Erklärung zu Tafel VI.

Figur 37. Aseptische Injection von chemisch reinem Schaumgold in die vordere Kammer des Kaninchens. Nach 2 Tagen. (1883 Vers. XLVIa.) Meridionalschnitt durch den vorderen Abschnitt des Auges. Vergr. 80 : 1. Die der Iris aufgelagerten Goldblättchen sind in ein dicht mit Leukocyten infiltrirtes Fibringerinnsel eingeschlossen, das weiterhin in ein viel lockereres, zellenarmes Fibrinnetz übergeht. Ligamentum pectinatum und Hornhautrand nebst angrenzender Bindehaut stark zellig infiltrirt, die Gefässe neben dem Hornhautrand sehr stark ausgedehnt.

Figur 38. Gleicher Versuch, nach 71 Tagen. (1883 Vers. XLVb.) Meridionalschnitt. Vergr. 400 : 1. a. Hornhautsubstanz; b. Descemet'sche Membran, von welcher sich das Endothel c. im Zusammenhang (durch die Präparation) abgehoben hat; d. Anhäufungen von Schaumgold; e. kernreiche Riesenzellen in dessen Umgebung; f. Irisgewebe.

Figur 39. Gleicher Versuch, nach 71 Tagen. (1883 Vers. XLVa.) Vergr. 100 : 1. Die Descemet'sche Membran ist von einer hügeligen Auflagerung neugebildeten, kernhaltigen Gewebes bedeckt, welches Schaumgold einschliesst, und über das das Endothel hinüberzieht. Seitlich von der Auflagerung bemerkt man zwischen Endothel und Descemet'scher Membran eine zarte Schicht neugebildeter, glashäutiger Substanz, welche sich noch eine Strecke weit an der Innenfläche des Endothels in das Bereich der Auflagerung verfolgen lässt.

Figur 40. Von einem Versuch bei einem Kaninchen, welches 2 Jahre 4½ Monate ein ca. 10 mm langes Stück Golddraht aseptisch im Glaskörper getragen hatte, ohne dass Entzündung oder Trübung der Medien auftrat. (1880 Versuch 25.) Horizontalabschnitt durch den Sehnerveneintritt. Vergr. 24 : 1. Ausgesprochene Atrophie sämmtlicher Schichten der Retina, mit Ausnahme der Faserschicht, in der Umgebung der Papille.

Figur 41. Durchschnitt der Augenhäute von demselben Versuch in 0,8 mm Entfernung vom Rande der Papille. Vergr. 300 : 1. a. Chorioidea; b. gewuchertes Pigmentepithel mit grossen rundlichen Zellen, die mit gelblichen Körnchen erfüllt sind; c. Reste der Stäbchenschicht, d der äusseren Körner; e. innere Körnerschicht; f. Molecularschicht; g. angrenzender Theil der Nervenfaserschicht, (deren ganze Dicke an dieser Stelle das 6½ fache der übrigen Schichten einschliesslich des Pigmentepithels beträgt).

Figur 42. Veränderungen der Netzhaut 4 Tage nach aseptischer Einführung eines 6 mm langen Stahldrahtes in den Glaskörper beim albinotischen Kaninchen. (1880 Vers. 21.) Vergr. 400 : 1. a. Retinaepithel mit den Oeltropfen; b. Abhebung desselben durch stäbchenhaltige Zellen; c. Reste der Stäbchenschicht; d. grosse stäbchenhaltige Zellen; e. ähnliche Zelle, welche Stäbchenkörner einschliesst; f. nekrotische äussere Körnerschicht; g. Reste der inneren Körner; h. zerfallene Nervenfaserschicht; i. Ganglienzelle.

Figur 43. Von demselbem Versuch, andere Stelle des gleichen Präparates. Vergr. 400 : 1. a. grosse, stäbchenhaltige Zellen, an der Stelle des Retinaepithels; b. stäbchenhaltige Zelle im Bereich der theilweise geschwundenen Stäbchenschicht; c. Reste der Stäbchenschicht; f. nekrotische äussere Körnerschicht.

Fig. 37.

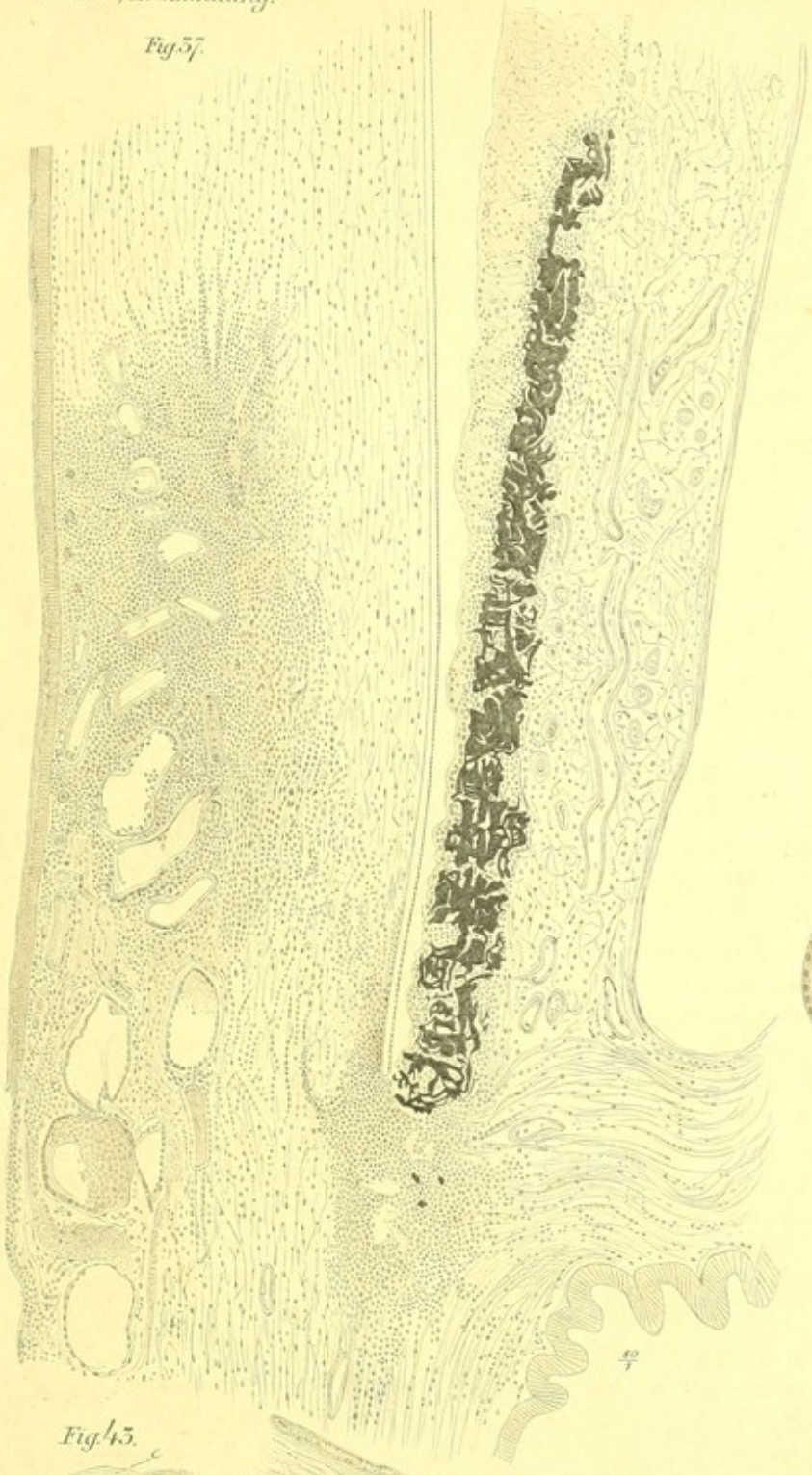


Fig. 38.



Fig. 41.

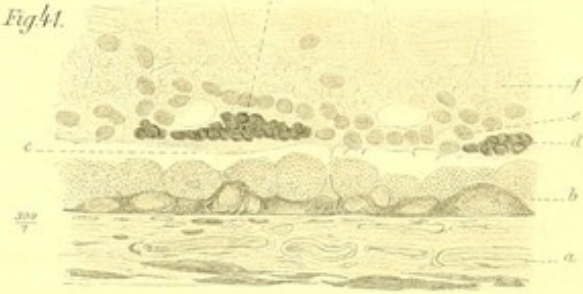


Fig. 42.

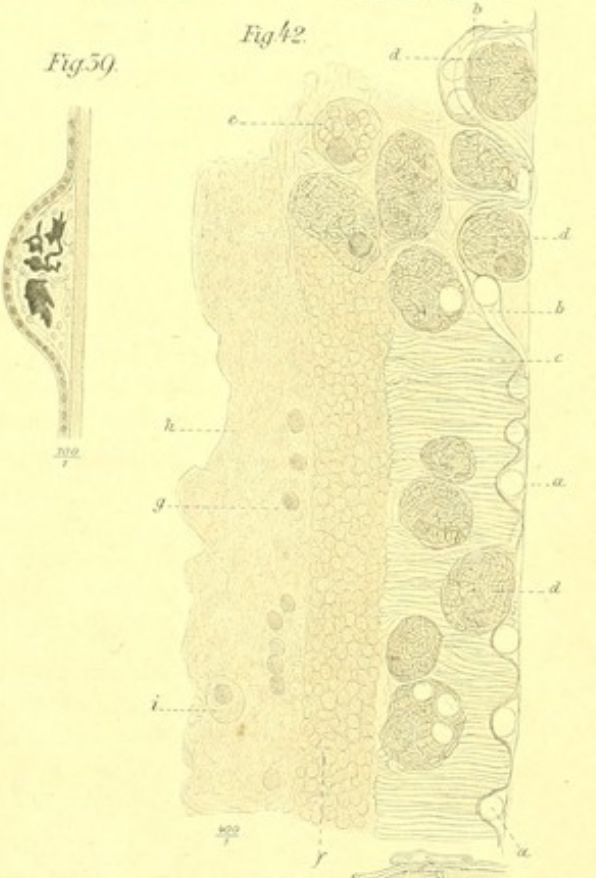


Fig. 39.

Fig. 43.

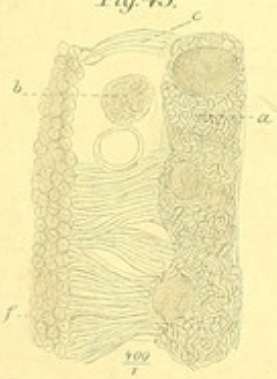
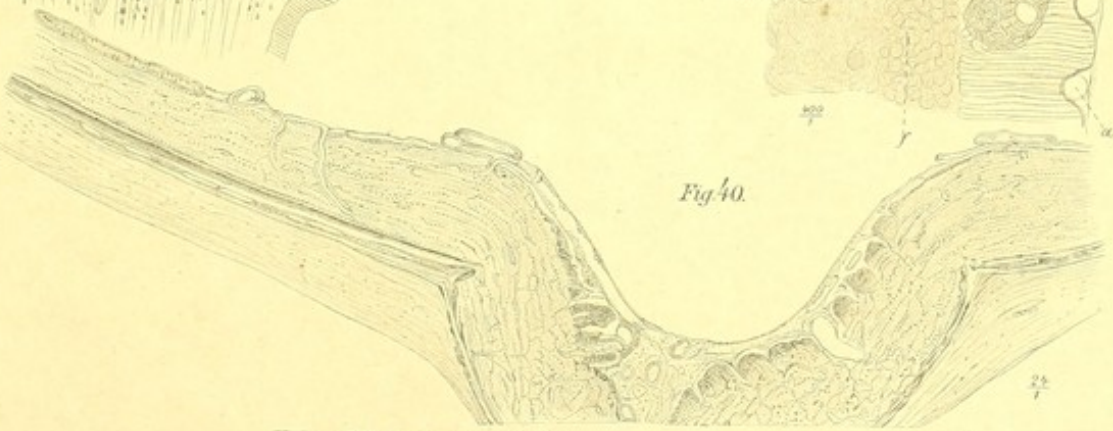


Fig. 40.



Th. Leber del.

Verlag v. Wilh. Engelmann in Leipzig.

Lith. Anst. v. B. A. Funke, Leipzig.

Erklärung zu Tafel VII.

Figur 44. Aseptische Einführung eines Stahldrahtes in den Glaskörper vom Kaninchen. Nach 8 Tagen. (1880 Vers. 19.) Veränderte Glaskörpersubstanz. Steife, aus stäbchenförmigen Gliedern bestehende Fibrillen, moleculare Trübung, vereinzelte Leukocyten. Vergrösserung ca. 500 : 1.

Figur 45. Gleicher Versuch (1879 Vers. XXXII), wo es nach 16 Tagen zu sehr ausgedehnter Ablösung der Retina mit Perforation und hochgradiger atrophischer Degeneration derselben gekommen war. Ansicht der Chorioidea von innen. Vergr. 500 : 1. An der Stelle des (pigmentlosen) Retinaepithels finden sich grosse, mosaikartig an einander gelagerte Zellen, welche von Netzhautstäbchen dicht durchsetzt sind und daneben farblose Oeltropfen enthalten.

Figur 46. Aseptische Einführung eines Kupferdrahtes in den Glaskörper vom Kaninchen. Nach 13 Tagen. (1882 Vers. XVII.) Horizontalschnitt des in Müller'scher Flüssigkeit gehärteten Auges, untere Hälfte. Vergr. 2 : 1. a. Fremdkörper von hinten her nach dem Aequatorialrand der Linse hin gerichtet, (in welchen er etwas unterhalb der Schnittebene eingespiesst war); b. eitriges Exsudat und Granulationsgewebe in der Umgebung des Fremdkörpers; c. abgelöste Retina; d. Rissstelle derselben.

Figur 47. Aseptische Einführung eines Kupferdrahtes in den Glaskörper vom Kaninchen. Nach 4 Tagen. (1881 Vers. 22.) Dickendurchschnitt der Retina im nasalen unteren Abschnitt, vor dem Aequator, in der Nähe des Fremdkörpers. Vergr. 300 : 1.

a. Retinaepithel; b. Stäbchenschicht mit einzelnen eingelagerten Zellen; c. äussere Körnerschicht, mit hügelig gegen die Stäbchenschicht vorspringenden Erhebungen. Die Kerne in von rechts nach links hin zunehmendem Grade atrophirt und abgeplattet.

Figur 48. Aseptische Einführung eines Bleidrahtes in den Glaskörper vom Kaninchen. Nach 16 Tagen. Horizontalschnitt durch den unteren nasalen Abschnitt des Auges. (1882 Vers. XVI Schnitt 10.) Der Schnitt ist durch den in situ mittels Celloidin fixirten Fremdkörper hindurchgeführt. Vergr. 4 : 1. a. Querschnitt des Bleidrahtes; b. bindegewebige Kapsel in dessen Umgebung; c. vorderes eingerolltes Ende der zerrissenen und nach vorn gezogenen Retina; d. leicht verdichtete Glaskörpersubstanz; e. hinteres Rissende der abgelösten Retina; f. leicht verdichteter Glaskörper; g. Wucherung des Pigmentepithels an der Innenfläche der Chorioidea im Bereich der Netzhautlücke.

Figur 49. Aseptische Einführung eines Bleidrahtes in den Glaskörper vom Kaninchen. Nach 4 Tagen. (1882 Vers. XX.) Obere Hälfte des Auges. Horizontalschnitt nach Einbettung in Celloidin (Schnitt 55). Vergr. 24 : 1. Papilloretinitis mit eitrig-fibrinöser Exsudation an der Innenfläche der Papille und Retina und Eiterknötchen auf der abgehobenen Aussenfläche des Glaskörpers.

Figur 50. Desgleichen, derselbe Versuch und Schnitt wie bei Fig. 48. Vergr. 100 : 1. Wucherung des Pigmentepithels im Bereich der Netzhautperforation. a. nahezu normales Pigmentepithel; b. hügelige Verdickungen desselben, mit allmälig abnehmendem Pigmentgehalt, die obersten Zellen zum Theil platt, endothelähnlich gestaltet, die unteren polygonal, noch pigmenthaltig; c. noch stärkere Verdickung aus durchweg mehr abgeplatteten, pigmentlosen Zellen; d. kleine Rundzellen; e. Chorioidea mit stark ausgedehnten Gefässen, nach rechts hin die innerste Schicht auch zellig infiltrirt.

Figur 51. Aseptische Einführung eines ein Tröpfchen Crotonöl enthaltenden Röhrchens in die vordere Kammer vom Kaninchen. Nach 16 Tagen. (1883 Vers. LIV.) Verticalschnitt des Auges nach Einbettung in Celloidin (hinterer Abschnitt weggelassen). Vergr. 4 : 1. a. Geschwürshöhle an der inneren Fläche der Hornhaut, in welche das Ende des Röhrchens hineinragte; b. eitrig erweichte und zerfallene Hornhautsubstanz; c. eitrig infiltrirter und verdickter Theil der Hornhaut am Rande des Geschwürs; d. durch die Ulceration verdünnter Geschwürsgrund; e. Stück der das Röhrchen umgebenden bindegewebigen Kapsel, mit dem Rande des Geschwürs und der Iris verwachsen.

Figur 52. Zungenförmige Verbreiterung und Lockerung des Ringes von pigmentirtem Epithel am Hornhautrande, nach einer Keratitis mit ausgedehntem Epitheldefect, durch Injection von sterilisirtem wässerigem Extract von Aspergillus fumigatus in die Hornhaut. Anat. Untersuchung nach 7 Monaten. (1879 Vers. XIX a.) Vergr. 10 : 1.

Figur 53. Dieselbe Veränderung, von einem anderen Versuch, 3 Tage nach Injection von Cantharidenextract in die vordere Kammer vom Kaninchen. (1885 Versuch XXIII, wovon auch Fig. 29 und 30.) Vergr. 400 : 1. Stückchen vom Rande der schwach pigmentirten Partie. Die pigmentirten Zellen enthalten nur wenig Pigment und verlieren sich zwischen den nicht pigmentirten; zwischen ihnen finden sich noch spindelförmige Pigmentzellen mit langen, feinen, zum Theil verzweigten Ausläufern.

Figur 54. Secundärglaukom beim Kaninchenauge nach Injection von sterilisirter Kokkenmasse in die vordere Augenkammer. Section nach 208 Tagen. (1886 Versuch 69.) Vergr. 2 : 1. Bulbus stark ektatisch, Sehnerv am Eintritt in das Auge durch eine tiefe Druckexcavation blasenförmig ausgedehnt, so dass später beim Abschneiden dicht an der Sclera das Auge gefenstert wurde.

Fig. 48.

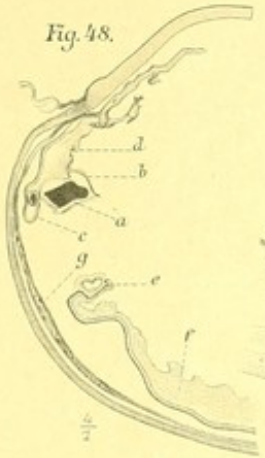


Fig. 49.

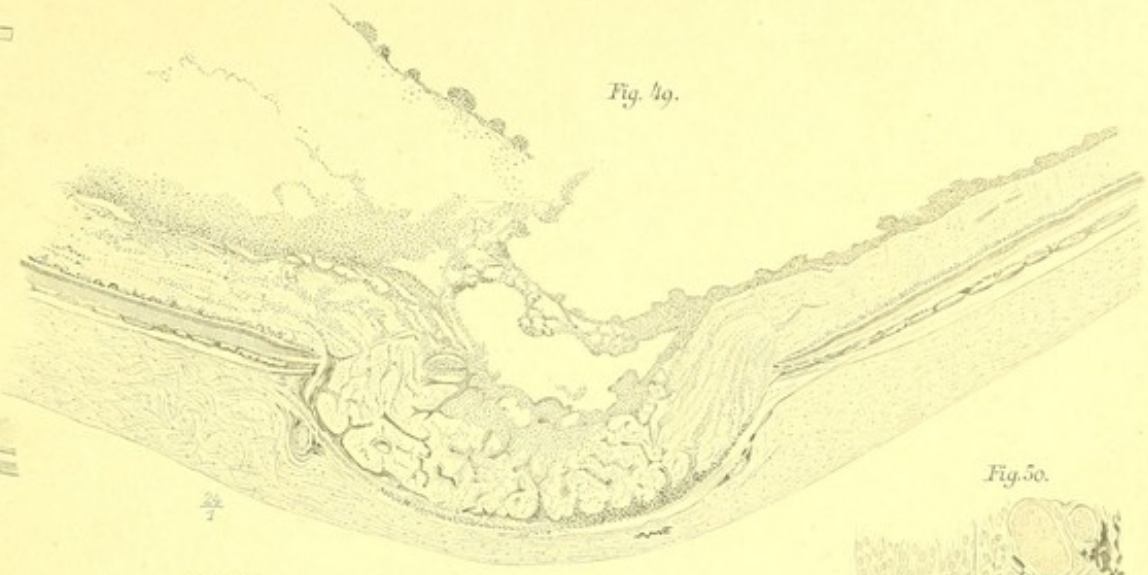


Fig. 50.

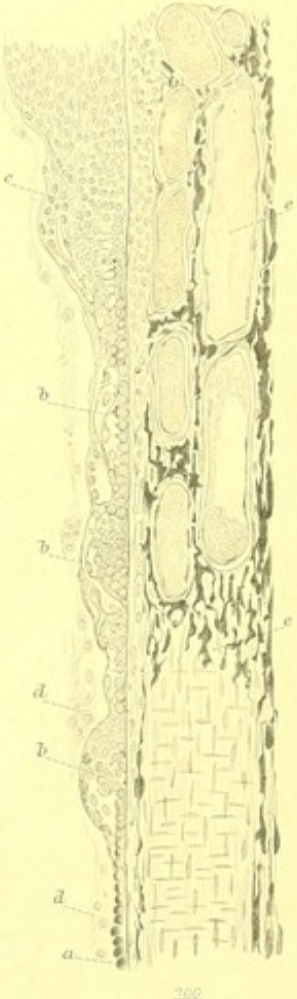


Fig. 47.

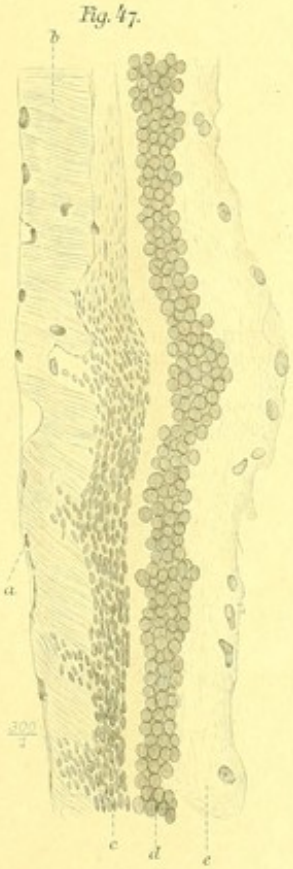


Fig. 46.

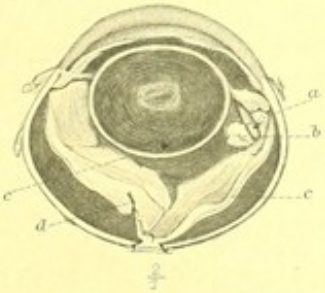


Fig. 45.

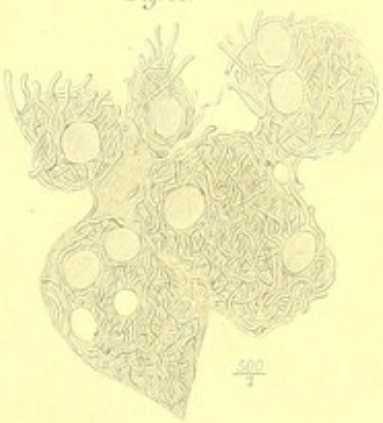


Fig. 54.





Fig. 51.

Fig. 53.



Fig. 44.



Fig. 52.



Th. Leber del. Verlag v. Wilh. Engelmann in Leipzig Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig

Erklärung zu Tafel VIII.

Figur 55. Aseptische Injection von chemisch reinem Zinnober (ohne vorherigen Abfluss des Humor aqueus) in die vordere Kammer des Kaninchens. Nach 2 Tagen. (1883 Vers. LXXIX.) Horizontaler Schnitt durch den vorderen Abschnitt des Auges nahe dem unteren Hornhautrande; die am wenigsten Zinnober enthaltende Seite des Schnittes abgebildet. Vergr. 100 : 1. Der Zinnober ist fast vollständig von Leukocyten aufgenommen. Zinnoberhaltige Leukocyten liegen in dichter Menge in den Maschen des Lig. pectinatum und im angrenzenden Theil des Corpus ciliare, weniger reichlich in der vorderen Kammer und den entfernteren Theilen der Iris und des Ciliarkörpers. Die Gefässe der Conjunctiva und des Hornhautrandes stark ausgedehnt, von Wanderzellen umgeben, das conjunctivale und subconjunctivale Gewebe zellig infiltrirt.

Figur 56. Hornhaut vom Frosch, 5 Tage nach Einführung eines Hg-Tröpfchens in die vordere Kammer. (1886 Vers. 109.) Vergr. 3 : 1. Im unteren Theil der Hornhaut ein nahezu geschlossener Einwanderungsring, der (von vorn gesehen) das in der vorderen Kammer befindliche Hg-Tröpfchen genau umgab.

Figur 57. Phthisisches Auge vom Kaninchen, $6^1/_2$ Monate nach aseptischer Injection von gelbem Quecksilberoxyd in den Glaskörper; Ausgänge von Chorioretinitis und verkalkter Katarakt. (1881 Vers. 69.) Nat. Grösse. Das stark verkleinerte Auge hat seine natürliche Rundung behalten, die Hornhaut ist (von einer leichten Trübung abgesehen) durchsichtig, die vordere Kammer tief, der Sehnerv stark verdünnt.

Figur 58. Frische Hornhaut von demselben Versuch. Vergr. 2 : 1. Oberflächliche, fleckige Trübung in Gestalt eines horizontalen Streifens, ähnlich der bandförmigen Hornhauttrübung des Menschen.

Figur 59. Von demselben Versuch, Dickendurchschnitt der Hornhaut. Starke Vergrösserung. a. Hornhautepithel. b. Durchschnitt der bandförmigen Trübung, die aus Einlagerung feinster Körnchen zu bestehen scheint. c. spindelförmig verdickte Stränge, die veränderten Nervenfasern entsprechen.

Figur 60. Hornhaut vom Kaninchen, einen Tag nach aseptischer Injection von stark verdünntem Crotonöl (1 : 20) in die vordere Kammer; Osmiumsäure, Flächenpräparat. (1879 Vers. XXXVII.) Die Endothelzellen der Descemet'schen Membran sind reichlich mit Oeltröpfchen erfüllt; in der Grundsubstanz gleichfalls Oeltröpfchen enthaltende Zellen, vom Aussehen der fixen Hornhautkörperchen.

Figur 61. Injection von (neutral reagirender) sterilisirter Faulextractlösung (Darstellung I) in die Hornhaut vom Kaninchen. Eitriger Infiltrationsring in der Umgebung des nicht merklich infiltrirten Stichcanals. Zeichnung vom lebenden Thier, natürliche Grösse. a. nach einem Tag, Ring noch unvollständig; b. nach zwei Tagen, Ring soeben geschlossen. (1881 Vers. 50.)

Figur 62. Aseptische Einführung einer mit Faulextractlösung (I) injicirten todten Schweinscornea nebst einer gleichen nicht injicirten in die Bauchhöhle vom Kaninchen. Nach 3 Tagen. (1881 Vers. 52 a und b.) Ansicht der ganzen Hornhäute. Nat. Grösse. a. injicirte Hornhaut. An den Enden des Stichcanals umschriebene Leukocyteninfiltration; in dessen Umgebung scharf begrenzter, zellenfreier Bezirk, der von einer breiten, trüben Zone (mit ziemlich dichter Leukocyteninfiltration) umgeben ist. b. nicht injicirte Cornea, nur ganz leicht, besonders am Rande (durch spärliche Leukocyteneinwanderung) getrübt.

Figur 63. Gleicher Versuch, nach zwei Tagen unterbrochen (1881 Vers. 60 a.) Flächenschnitt der Hornhaut. Nat. Grösse. Der nur in sehr geringer Ausdehnung mit Leukocyten infiltrirte Stichcanal erscheint als schmaler Streifen; in seiner Umgebung ein ovaler Ring von dichter Leukocyteninfiltration; zwischen diesem und dem benachbarten Theil des Hornhautrandes noch ein zarterer Trübungsbogen.

Figur 64. Gleicher Versuch. Nach 2 Tagen. (1881 Vers. 60 b.) Stichcanal dicht neben dem Hornhautrande angelegt, der Infiltrationsring genau in dessen Umgebung.

Figur 65. Gleicher Versuch. Nach 2 Tagen. (1881 Vers. 59.) Der Infiltrationsring um den etwas excentrisch liegenden Stichcanal breiter und noch unvollständig, ganz wie im Beginn der mykotischen Keratitis.

Fig. 55.

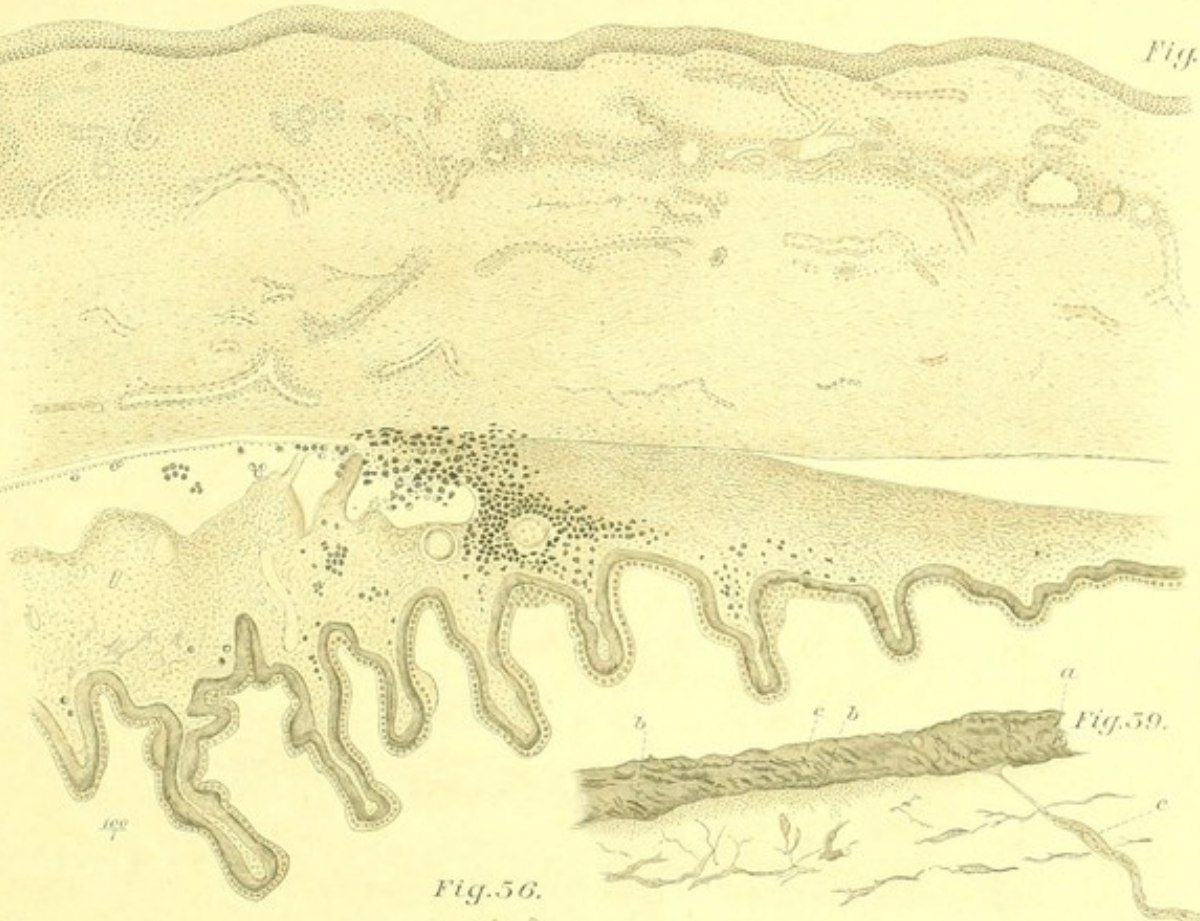


Fig. 59.



Fig. 56.



Fig. 61.

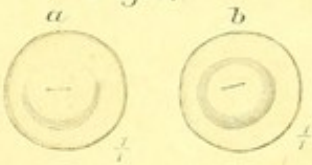


Fig. 62.

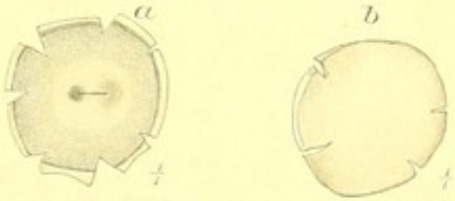


Fig. 60.



Fig. 63.

Fig. 64.

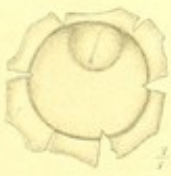


Fig. 57.



Fig. 58.

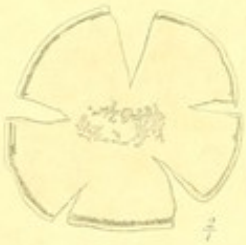
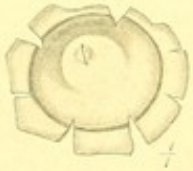


Fig. 65.



Th. Leber et O. Petters del. Verlag v. Wilh. Engelmann in Leipzig Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

