

Wir danken Herrn Regierungsrat Dr. G. A. KAUSCHE für freundliche Unterstützung und Herrn Dozent Dr. G. POETSCHKE und Herrn Dr. med. dent. F. FLOTTMEIER für ihre Ratschläge. Elektronenoptische Aufnahmen: Zeiss-Gerät EM 8.

W. SCHREIL und F. SCHLEICH

Institut für Virusforschung, Heidelberg, und Gastlaboratorium der Firma Carl Zeiss, Oberkochen, Württemberg, Abteilung für Elektronenoptik, den 24. August 1954.

Résumé

Au moyen d'une technique nouvelle, fondée sur l'emploi de matières plastiques (Polystyrol et Palavit), l'auteur obtient d'excellentes images de la surface de bactéries vivantes cultivées sur agar-agar. Grâce à cette méthode il est possible de mettre en évidence des structures qui n'avaient pas été décrites jusqu'à ce jour, le «double moulage» restituant fidèlement les détails caractéristiques de l'original.

Über die Wirkung der chronischen Colchicinvergiftung auf experimentelle Mykosen

Unter den Stoffen, die die Ausbreitung einer experimentellen Mykose begünstigen, bzw. ihre Abheilung verzögern, kommt dem Cortison nach den Berichten verschiedener Autoren¹, sowie eigenen Untersuchungen² eine gewisse Bedeutung zu. Wenn sich auch über den Mechanismus dieses Geschehens bisher nur Vermutungen anstellen lassen, so ist doch so viel sicher, dass eine Generalisation nur bei Verwendung pathogener Stämme erfolgt, während apathogene auch unter Cortison keine Pathogenität erlangen. Selbst bei solchen von nur geringer Pathogenität gibt Cortison nicht immer einen Impuls zur Ausbreitung, wie wir an der experimentellen Chromoblastomycose zeigen konnten³.

Die Ähnlichkeit der Angriffsorte von Cortison und Colchicin, besonders auf Knochenmark und RES, gaben uns Veranlassung, auch das Colchicin in seiner Wirkung auf experimentelle Mykosen zu untersuchen. Da uns negative Vorversuche bei der Histoplasmose der Ratte davon überzeugten⁴, dass mit einer akuten Colchicinvergiftung keine brauchbaren Resultate zu erhalten waren, haben wir uns der chronischen Vergiftung nach der Methode von MATKO und HARASZTI⁵ zugewandt, die eine ausreichende Überlebenszeit zur Beobachtung der behandelten Tiere gewährleistet.

Versuchsmaterial und Methode. Nachdem Vorversuche erwiesen hatten, dass eine morphologisch fassbare Schädigung des Knochenmarks bei der Ratte nach etwa 10 Tagen einer Colchicinverabreichung von 35 bis 50 γ je 100 g (täglich oder jeden 2. Tag) eintritt, wurde der 10. Tag zur Inokulation ausgewählt. Die Veränderungen im Markabstrich aus dem unteren Femurdrittel bestanden in einer Linksverschiebung mit zahlreichen arretier-

ten Mitosen. Als Colchicin wurde Colchicinum puriss. Merck verwendet.

Im einzelnen wurde so vorgegangen, dass von drei Gruppen zu je 10 Albinoratten, mit einem Durchschnittsgewicht von 60 g bei Versuchsbeginn, jeweils 5 Tiere mit einer wässrigen Colchicininlösung in der oben angegebenen Dosierung behandelt wurden. Die Lösung wurde intraperitoneal gespritzt, da nach subkutaner Injektion häufig lokale Nekrosen auftraten. Am 10. Tag der Colchicinbehandlung wurden Versuchstiere und Kontrollen auf intraperitonealem Wege infiziert. Die Colchicinverabreichung wurde bis zum Versuchsende am 30. Tag *post infectionem* fortgesetzt. Zur autoptischen und histologischen Untersuchung gelangte je ein Tier der Versuchs- und Kontrollgruppen am 7., 12., 18., 24. und 30. Tag nach der Inokulation. Als Kontrolle für die Colchicingruppe schliesslich wurden 10 intakte, nicht infizierte Ratten in gleicher Weise durch 40 Tage mit Colchicin behandelt. Es kann hier vorweggenommen werden, dass diese Tiere ausser den Erscheinungen einer chronischen Colchicinvergiftung keine pathologischen Veränderungen aufwiesen und den Versuch überlebten.

Als Pilzstämme wurden verwendet: *Nocardia Leishmani*, *Nocardia asteroides* und *Torula histolytica*. Von den auf flüssigem Czapek-Dox-Medium unter Zusatz von 5 g Pepton-Proteose bei Zimmertemperatur gewachsenen, 14 Tage alten Kulturen wurden 0,1 cm³ abzentrifugiertes Kulturmateriale je 50 g Ratte i.p. gegeben.

Ergebnisse. *Nocardia Leishmani*. Dieser Stamm erwies sich für unsere Ratten als nur wenig pathogen, und die Krankheitsercheinungen beschränkten sich auf eine spärliche Aussaat kleinster Knötchen am viszeralen Peritoneum und Omentum. Nach dem 18. Tag war bei den Kontrollen kein pathologischer Befund mehr zu erheben.

Bei allen Colchicintieren dagegen fanden sich ausser am Peritoneum und Omentum auch am Zwerchfell bis zu einem Dutzend miliarer Knötchen, die mikroskopisch als mykotische Mikrogemmen anzusprechen waren. Die Knochenmarkabstriche bei diesen Tieren zeigten ein toxisch verändertes Mark mit zahlreichen Mitosen, Linksverschiebung und vereinzelt pyknotischen Kernen. Eine Ausbreitung der Infektion über die Bauchhöhle hinaus in den Brustraum und seine Organe unterblieb.

Nocardia asteroides. Die Pathogenität dieses Stammes war gegenüber der *Nocardia Leishmani* wesentlich grösser, aber auch hier liessen sich bei den nur infizierten Kontrollen deutliche Zeichen einer Selbstheilung beobachten. Die Zahl der mykotischen Granulome bei diesen Tieren betrug durchschnittlich 20–30, ihre Grösse 0,5–1 mm. Betroffen von der Aussaat waren Peritoneum und Omentum, und bei 3 Tieren bestanden zarte Adhäsionen zwischen Darmserosa und Bauchwand.

Im Gegensatz dazu waren die pathologischen Erscheinungen bei den Colchicinbehandelten ausgedehnter und massiver; die Adhäsionen plattenartig und derb, die Zahl der Knötchen bis zu 100 und darüber. Ihre Ausdehnung erstreckte sich vom Zwerchfell, das mit zahlreichen miliaren Granulomen besät war, über den serösen Überzug von Milz und Leber auch in deren Parenchym und schliesslich abwärts bis ins Becken und den retroperitonealen Raum. In den Lungen fanden sich bei 2 Tieren vereinzelt miliare Abszesse, jedoch ohne sicher nachweisbare Erreger. Wir möchten daher diese Herde nicht mit dem mykotischen Geschehen in Zusammenhang bringen. Die Veränderungen im Knochenmark waren proportional der fortschreitenden Colchicinvergiftung und zeigten gegen Versuchsende zahlreiche pyknotische Kerne und Rosettenformen.

¹ P. REDAELLI, C. CAVALLERO, M. BORASI, G. SALA und A. AMIRA, Exper. 7, 109 (1951). – C. CAVALLERO, Rev. Canad. Biol. 12, 189 (1953). – V. D. NEWCOMBER, E. T. WRIGHT, J. E. TARBET, L. H. WINER und Th. H. STERNBERG, J. invest. Dermat. 20, (1953). – C. E. SNOCK und G. MIESCHER, Bull. Schweiz. Akad. Wiss. 8, 220 (1952). – F. REISS und L. CAROLINE, J. invest. Dermat. 19, 365 (1952). – P. REDAELLI und L. PIANTONI, Giorn. Malatt. infett. 5, 77 (1953).

² H. KÖNIGSBAUER, Zbl. Bakt. Abt. I. 159, 473 (1953); 160, 637, (1954).

³ H. KÖNIGSBAUER, Zbl. Bakt. Abt. I. 160, 637 (1954).

⁴ H. KÖNIGSBAUER, Archiv Dermat. 195, 492 (1953).

⁵ L. MATKO und A. HARASZTI, Act. morph. Hung. 2, 219 (1952).

Torula histolytica. Der verwendete, nach einigen Rattenpassagen hochpathogene Stamm führte bei beiden Gruppen schon nach 14 Tagen zu massiven Erscheinungen im Bauch sowie zur Infiltration der Lungen. Trotzdem waren auch hier deutliche Unterschiede zwischen Versuchstieren und Kontrollen festzustellen.

Während nämlich bei den Kontrollen, abgesehen vom besseren Allgemeinzustand, die disseminiert oder gruppiert stehenden Knötchen in der Bauchhöhle immer scharf voneinander abgrenzbar waren, kam es bei den Colchicintieren zu einer diffusen Infiltration im Oberbauch, die das Omentum den subhepatischen Raum und den Milzhilus mit einer formlosen, sulzigen Torulamasse ausfüllte. Eine Abwehrreaktion wie bei den Kontrollen, in Form mykotischer Granulome, fehlte.

Als besonders interessante Einzelheit möchten wir erwähnen, dass bei zwei von den fünf Colchicintieren, die am 19. und 21. Tag eingingen, eine Pankreasnekrose mit Zerstörung des sekretorischen und inkretorischen Apparates beobachtet wurde. Nur vereinzelte Schaltstücke, eingebettet in Erregermassen, blieben erhalten. Bei einem weiteren Tier, das am 14. Tag getötet wurde, sahen wir den Beginn dieser Zerstörung, die von der Peripherie des Organs her schrittweise Drüsenläppchen und Inseln ergriff. Bei den Kontrollen waren wohl epitheloidzellige Granulome zwischen den einzelnen Drüsenläppchen vorhanden, das Organ selbst aber intakt. Im Knochenmarkabstrich fanden sich, ausser der üblichen Colchicinschädigung, vom 14. Tag an in zunehmender Masse zahlreiche Hefen.

Besprechung der Ergebnisse. Wie die dargelegten Resultate zeigen, führt auch Colchicin, ähnlich wie Cortison, zur Ausbreitung und Intensivierung mykotischer Infektionen. Dabei fällt auf, dass sich die Wirkungsbreite von Colchicin auch auf die Infektion mit der nur wenig pathogenen *Nocardia Leishmani* erstreckte. Die Ergebnisse bei der Infektion mit *Nocardia asteroides* decken sich mit denen von REDAELLI¹. Der Genannte erzielte mit Cortison bei Mäusen eine Generalisation und Zunahme der pathologischen Erscheinungen. Bei der Torulose schliesslich sahen CAVALERO² und wir selbst³ unter Cortison ähnliche Zustandsbilder, die Pankreasnekrose ausgenommen.

Ob dieser Wirkung eine Schädigung der Abwehrmechanismen allein zugrunde liegt – Knochenmarkschädigung, Störungen im RES, Abnahme der Antikörper – oder ob auch hier endokrine Faktoren mit hineinspielen, muss einstweilen eine offene Frage bleiben. Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gange und sollen zu gegebener Zeit veröffentlicht werden.

Addendum. Bei der Drucklegung unserer Untersuchungen erhielten wir Kenntnis der Arbeit von CL. HURIEZ et F. DESMONS, die über Behandlungsversuche mit Colchicosid, einem viel weniger toxischen Abkömmling des Colchicins bei verschiedenen Ekzemformen, berichten. Die genannten Autoren beobachteten bei zwei Fällen einer mikrobiellen Dermatitis, trotz gleichzeitiger Behandlung mit Penicillin, eine akute Verschlechterung des Krankheitsbildes, die zum Absetzen der Colchicosid-Therapie zwang. Dabei wird von ihnen auf die Ähnlichkeit der Wirkung von Colchicosid mit ACTH hingewiesen⁴.

H. KÖNIGSBAUER

Privat-Laboratorium für Mikrobiologie, Knittelfeld, Österreich, den 9. Juli 1954.

¹ P. REDAELLI und L. PIANTONI, Giorn. Malatt. infett. 5, 77 (1953).

² C. CAVALERO, Rev. Canad. Biol. 12, 189 (1953).

³ H. KÖNIGSBAUER, Zbl. Bakt. Abt. I. 160, 637 (1954).

⁴ Bull. Soc. franç. Dermat. 61, 114 (1954).

Summary

Rats injected intraperitoneally with colchicin, 35–50 μ per 100 g daily or every second day, were infected experimentally on 10th day with *Nocardia asteroides*, *Nocardia Leishmani* or *Torula histolytica*. Controls received no colchicin. Animals given colchicin showed diffusion of infection with numerous mycotic granulomes, similar to the results obtained with cortison.

Polarité électrique de fragments de Carotte cultivés *in vitro*¹

Quelques observations sur la polarité morphologique² et la croissance de fragments de Carotte cultivés *in vitro*³ nous ont engagés à en étudier la polarité électrique. A notre connaissance, cet aspect du problème de la polarité des cultures de tissus n'a pas encore été abordé.

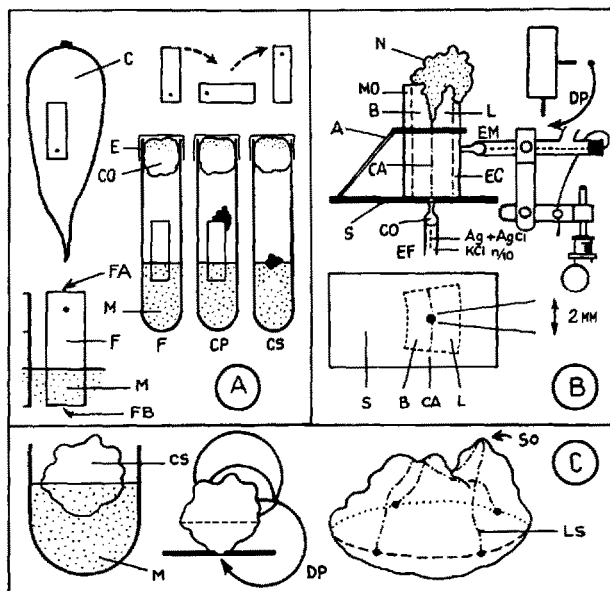


Fig. 1. C carotte; F fragment; CP culture primaire; CS culture secondaire; E étain; CO coton; M milieu; FA face apicale; FB face basale; N néoformation; MO moelle; B bois; CA cambium; L liber; EC écorce; A appui; S support; DP différence de potentiel mesurée; EF électrode fixe; EM électrode mobile; SO sommet; LS ligne de sondage.

Nous avons examiné des cultures primaires (CP, âge moyen 75 jours) et secondaires (CS, 52 jours), préparées selon la technique actuellement en usage, au laboratoire de M. GAUTHERET. Les fragments (3/1,5/1,5 cm), prélevés dans la région moyenne de carottes longues d'environ 10 cm, étaient placés en position renversée (Fig. 1A). Les différences de potentiel (DP) ont été mesurées selon la méthode décrite dans une autre publication⁴ (Fig. 1B); leur signe est pris par rapport au circuit extérieur.

¹ Grâce à un subside du Fonds national pour la Recherche scientifique, j'ai pu m'initier aux techniques récentes de culture de tissus dans le laboratoire de M. GAUTHERET, à Paris, que je remercie ici, ainsi que le Comité du Fonds (P.E.P.).

² R. J. GAUTHERET, C. r. Acad. Sci. 211, 15 (1940); Rev. Cytol. Cytophysiol. vég. 7, 45 (1944).

³ R. J. GAUTHERET, C. r. Acad. Sci. 210, 186 (1940); C. r. Soc. Biol. 144, 172 (1950).

⁴ P. E. PILET et S. MEYLAN, Bull. Soc. Bot. suisse 63, 430 (1953).