

XVIII.**Die Entwicklung des Diphtheriepilzes.**

Von Dr. Ludwig Letzerich.

(Hierzu Taf. VIII. Fig. 1—10.)

In der Einleitung zu meiner Monographie der Diphtherie¹⁾ schrieb ich über den Diphtheriepilz: — — — „Ob dieser Pilz aber eine für die Krankheit eigene Species ist, lässt sich mit Bestimmtheit schon aus dem Grunde nicht angeben, weil wir von den Pilzen überhaupt noch nicht viel wissen. Es fehlt uns eben eine gute systematische Beschreibung derselben, in welcher auf die Pilzmorphie gehörig Rücksicht genommen ist.“ Damals dachte ich nicht, dass ich in so verhältnissmässig kurzer Zeit, wie sie bis heute verstrichen ist, in der Lage sei, zu einer befriedigenden Lösung dieser Dinge Einiges beitragen zu können. Dass die verschiedenen Morphen, unter denen der Pilz in den diphtheritischen Exsudaten auftritt und von welchen in dem einen Exsudat die Mikrosporen dort Mikrococcen, wieder in einem anderen wachsglänzende Plasmakugeln oder Sporen, ferner in einem 5. fast nur ein undurchdringliches Gewirr von Mycelienfäden, fein und protoplasmaartig, prävaliren, nur Entwickelungsstadien eines bestimmten Pilzes seien, müsste ich nach den schon seit 6 Jahren unternommenen Untersuchungen wohl annehmen, den directen Uebergang einer Form in die andere aber habe ich nach sorgfältigen, vorsichtigen Beobachtungen erst in den letzten Monaten gesehen.

In den Anfangsstadien der diphtheritischen Erkrankung, dann, wenn eine dünne, rahmartige Exsudatschichte die Mandeln entweder vollständig oder nur zum Theil überzieht, findet man sehr häufig in diesem Exsudat weiter nichts, als grosse Mikrosporenballen, welche Epithelzellen umwuchern oder ausgegraben haben (Fig. 1). Man erhält Präparate, wo keine Spur irgend einer anderen orga-

¹⁾ Verlag von A. Hirschwald, Berlin 1872.

nischen Bildung wahrzunehmen ist (Fig. 1 a)¹⁾. Die fein und dunkel granulierte Masse besteht nicht aus lose neben einander liegenden punktförmigen oder mit einem scharfen Contour umgebenen Körperchen, sondern es sind dieselben mit einer hellen, fast wasserklaren Substanz, welche, wie es scheint, in bogenförmigen Linien angeordnet ist, mit einander verbunden. Man sieht dies dann sehr deutlich, wenn man mit feinen Nadeln in solche Mikrosporenmassen einsticht und sie zu zerzupfen trachtet (Fig. 1 b), wodurch die feinen Körperchen auf diesen zarten Fäden aufsitzend gesehen werden können. Um nun die Weiterentwicklung jener Körperchen resp. der Mikrosporenbällen unter dem Mikroskop nach und nach beobachten zu können, stellte ich mir zunächst eine Nährflüssigkeit zur Cultur dar. Ich benutzte dazu Sehnen und Fleisch von der hinteren Extremität des Kalbes, welche Theile zu Gelée gekocht wurden. Eine mit Wasser und etwas Zucker versetzte kleine Portion wurde frisch aufgekocht auf ein mit concentrirter SO_3 gereinigtes Objectglas heiss aufgetragen und sofort frische Mikrosporenbälle mit den anhaftenden Endothelschollen mittelst zweier Präparirnadeln hineingelegt. Das ebenfalls vorsichtig gereinigte Deckgläschen legte ich rasch auf den Tropfen Gelée. Um einen Druck auf die Mikrosporenbälle zu vermeiden, wurde vor der ganzen Manipulation kleine Töpfchen Wachs auf das Objectglas mittelst eines erhitzten Drahtes gegeben, auf welche das Deckgläschen zu ruhen kam. Die auf diese Weise hergestellten Präparate brachte ich in eine feuchte Kammer und erhielt letztere in einer so viel als möglich constanten Temperatur von 18° R. Viermal am Tage wenigstens sah ich mir die Mikrosporenbälle genau und wiederholt an, konnte aber in den ersten 2 bis 4 Tagen keine Veränderungen an ihnen wahrnehmen. Von da an war eine Grössenzunahme der feinen, kaum durch eine Zeichnung wiederzugebenden, einfach contourirten Körperchen, sowie eine vermehrte Bildung derselben in der Masse leicht und deutlich zu sehen. Zwei Tage später war das ursprüngliche Bild kaum wieder zu erkennen. Es fanden sich grosse Massen stark glänzender, mit scharfem Contour versehener Körperchen, welche hier und da zu schwarzen Klumpen vereinigt

¹⁾ Ich habe in der Zeichnung die weiteren Entwickelungsstadien mit eingezeichnet. Es bezieht sich nur die linke Stelle (a) auf das Angegebene.

war (Fig. 1 c). Sie vergrösserten sich nach und nach immer mehr, wobei sie die stark glänzende, gleichmässige Beschaffenheit, Plasmakugeln entsprechend, erhielten. Am deutlichsten sah man die Gebilde, fast vollständig kreisrund an Stelle des in lauter Kugeln und Kügelchen übergegangenen Mikrosporenballens (Fig. 2 e, cc.). Nachdem die Plasmakugeln eine Grösse im Minimum von 0,03 bis 0,08 Millimeter erreicht hatten, sah man in ihrem Innern eine körnige Trübung, Fig. 2 A, auftreten. Man sah dasselbe an Kugeln, welche mehr aus dem Innern des ursprünglichen Mikrosporenballens herauswuchsen und in Folge des Aneinanderdrängens und Nebeneinander-schiebens eine unregelmässige, gewöhnlich gestreckte oder birnförmige Gestalt annahmen (Fig. 6 b c d).

Das durch die Entwicklung der kleinen glänzenden Kügelchen dunkel gewordene Bild hellte sich jetzt mit dem Grösserwerden derselben auf, so dass man die Epithelschollen in ihrer früheren Form wieder erkennen konnte. Mit der Grössenzunahme der Plasmakugeln und der Bildung körniger Trübungen in denselben verloren sie an Glanz, der tiefe breite Schatten an ihrer Peripherie verschwand und es liess sich nur ein, allerdings scharfer, einfacher Contour wahrnehmen.

In der Regel sah ich die körnige Trübung nur kurze Zeit bestehen und an ihrer Stelle eine feinstreifige Masse auftreten Fig. 6 d. Die zarten Streifchen stellten feine, unregelmässig verlaufende Fädchen dar, welche radiär, von einem Punkte aus sich entwickelten, den Radien einer Halbkugel oder einer Ellipse entsprechend, Fig. 6 d. In den Plasmakugeln, in welchen sich nur ein einziges solcher zarter Pilzräschen entwickelte, fand ich dasselbe fast immer in der früheren Kugel. Wo aber deren mehrere vorkamen, erhielt das ganze Gebilde eine mehr oder weniger ausgebuchtete, einer acinösen Drüse ähnliche Form und es waren die Räschen fast immer wandständig, Fig. 7. An den feinen Fädchen traten bald wieder kleine, unmessbar kleine Kügelchen auf, wodurch die streifige Zeichnung etwas verdeckt wurde, Fig. 7 a, b. Nachdem durch das Wachsthum' der zarten Gebilde innerhalb der Plasmakugeln das Protoplasma vollständig in dieselbe übergegangen war, eine Verwandlung des Inhaltes in Kugeln, oder der in Folge eines unregelmässigen Wachsthums als unregelmässig zu bezeichnenden Blasen stattgefunden, platzte das ganze Gebilde und entleerte kleine

zarte Pilzräschen. Wo in einer Kugel nur ein einziges centralstehendes Räschen vorhanden war, sah man nach dem Platzen das letztere frei neben der zarten, zusammengefallenen Membran, Fig. 5 B. A., und einem unregelmässig abgesprengten Stück derselben, Fig. 5 C., liegen. War dagegen das Räschen wandständig, in einer Kugel oder deren mehrere in einer ausgebuchteten Blase, so blieb nach dem Platzen ein mehr oder weniger grosser Theil der zusammengefallenen Membran an dem oder den Räschen kleben, Fig. 9.

Aus den ursprünglichen Mikrosporenballen sah ich auf das Unzweifelhafteste glänzende, runde Kugeln von der verschiedensten Grösse entstehen, die sich, nachdem sie ihre stark glänzende Beschaffenheit verloren, in Mikrococcusblasen umwandelten, ganz ebenso wie ich sie schon vor Jahren in den diphtheritischen Exsudaten neben einander und in einander übergehend gesehen habe. Die Mikrococcusblasen enthalten zarte Pilzräschen mit der Sporenanlage, welche nach dem Platzen der Blasen frei werden und sich zu einem Pilze entwickeln, wie wir später sehen werden.

Die Grösse der ausgebildeten Mikrococcusblasen ist sehr verschieden, sie schwankt zwischen 0,06 bis — nameutlich bei solchen, in welchen sich mehrere Räsen entwickeln — 0,18 Millimeter. Die in Fig. 7 genau gezeichnete Blase ist 0,18 lang und 0,13 Millimeter breit gewesen. Die grösste Mikrococcusblase, welche ich bis jetzt gesehen habe, fand ich in einem schwammigen Exsudat. Sie war vielfach ausgebuchtet und maass im längsten Durchmesser 0,27 Millimeter.

Ausser der eben geschilderten Entwicklung der Mikrococcusblasen habe ich eine andere in seltenen Fällen beobachtet, welche etwas verschieden ist. Sie besteht darin, dass das Protoplasma von 0,02 bis 0,03 Millimeter grossen Plasmakugeln concentrisch und radiär sich zerklüftet, Fig. 3 a. Es entsteht dann eine runde Mikrococcusblase, deren Inhalt dunkel ist, wegen massenhaft aufgetretener kleinster Körnchen, um welche innerhalb der Membran ein heller Hof sich befindet, Fig. 3 B. Nach dem Platzen der kleinen Blase erscheint ein Räschen, Fig. 3 C., was sich dann ebenso weiter entwickelt, wie die Räschen der oben beschriebenen grossen Mikrococcusblasen.

Was wird nun aus den Räschen, wenn sie frei geworden sind? Das was zunächst beobachtet werden kann, besteht darin, dass die

feinen Körnchen grösser werden, und dass mit dem Grösserwerden derselben feine, schwach glänzende Fädchen, Fig. 5 c., zur Entwicklung kommen. Letztere sehen den Thallusfäden höherer Pilze nicht ähnlich; sie bleiben dünn, anastomosiren vielfach mit einander, und behalten eine mehr protoplasmaartige Beschaffenheit. Am meisten haben sie Aehnlichkeit mit den Mycelien niederer Pilze, wie sie denn auch sicher als Mycelien zu bezeichnen sind. Hiermit will ich den in meinen früheren Arbeiten öfters gebrauchten Ausdruck Thallusfäden für jene Gebilde berichtigten. Mit der Entwicklung der Mycelien findet in nicht seltenen Fällen eine Sprossung sehr feiner glasheller, gewöhnlich gerade gestreckter Fädchen statt, welche wie Härchen das ganze Räschchen umgeben, Fig. 9 x. Es sind dies nur kurze Zeit bestehende Gebilde, welche ich früher schon, und wie ich glaube, mit vollem Recht, als Paraphysenfäden bezeichnete. In sehr vielen Fällen fehlen sie. Die Räschchen breiten sich immer mehr und mehr aus, und nehmen nach und nach den Habitus echter Brand- oder Russbrandpilze an. Die ursprünglich sehr feinen, an der Grenze der mikroskopischen Wahrnehmung stehenden Körnchen erscheinen bei ihrem Wachsthum als glänzende runde Kügelchen, die entweder wie die Plasmakugeln der Mikrosporenballen zu Mikrococcusblasen werden, oder, indem sie noch sehr klein eine mattglänzende Beschaffenheit und doppelte Contour annehmen, sich gelb-bräunlich färben, zu Sporen sich entwickeln, Fig. 4 u. 8. Die vollkommen entwickelte Spore besitzt doppelte Contouren und eine zierliche netzförmige Verdickung des Episporiums, Fig. 4. Schon im ungefärbten Zustande kann man diese sechseckigen Zeichnungen wahrnehmen, manchmal tritt sie aber auch erst auf, nachdem eine leichte bräunlich-gelbe Färbung des Gebildes eingetreten ist. Bei der directen Beobachtung auf dem Objectglase unter dem Mikroskop findet man, dass die reifen Sporen sich nur vereinzelt entwickeln, und zwar ebenso vereinzelt wie auf und in den diphtheritischen Exsudaten. Ich habe sie zwar sowohl in dem Exsudat der Mandeln als auch in dem des Kehlkopfes gesehen, ich muss aber bekennen, dass sie in letzterem viel häufiger zur Beobachtung kommen, als auf den Mandeln oder der Mundhöhle. Sehr schön erhält man dagegen reife Sporen durch die Cultur der Plasmakugeln in Impftröhrchen auf Semmel und Milch oder sehr eingedicktem Kalbfleischkleim. Um

die Plasmakugeln rein zu erhalten, senkt man vorher geblähte, lang ausgezogene Impfröhrchen in eben gelassenen Harn von an Nephritis diphtheritica erkrankten Kindern, bricht die Spitze ab und lässt einen kleinen Theil eindringen. Nun bringt man das Impfröhrchen rasch aus dem Harn und lässt auf dieselbe Weise heißen Kalbfleischleim mit etwas Zucker versetzt nachfolgen. Die Impfröhrchen werden dann mit Wachs verkittet und können täglich mehrmals beobachtet werden. Auch kann man die abgebrochenen Spitzen der Impfröhrchen in Exsudat einstechen und dann die Nährflüssigkeit nachgeben, es ist dies jedoch eine etwas umständliche Manipulation. Leichter gelingt es mit weichem Exsudat aus dem Kehlkopf. Das Resultat ist ganz dasselbe und stimmt mit der directen mikroskopischen Beobachtung vollkommen überein. Warum in den diphtheritischen Exsudaten und bei der Beobachtung in der Nährflüssigkeit nur vereinzelt reife Sporen beobachtet werden, bei Culturen dagegen viel häufiger, liegt meines Erachtens an dem Boden und dem Medium, in welchem die Pilze wuchern. In den Exsudaten kann sich eine, wahrscheinlich auch bei diesen Pilzen vorkommende Befruchtung, ebenso wie in der halbflüssigen Masse, in welcher sich die Parasiten auf dem verdeckten Objectglase befinden, nur schwer vollziehen; dafür entwickeln sich aber an den Rasen ganz enorme Plasmakugeln, welche zu Mikrococcusblasen sich umgestalten und schliesslich wieder Pilzrasen zur Entwicklung bringen. Es ist dies ein begrenzter Kreislauf der Entwicklung, wie er bei vielen niederen Organismen in ähnlicher Weise vorkommt, und eine so enorme Fortpflanzung und Verbreitung zur Folge hat, die wahrhaft erstaunlich ist.

Neben den beschriebenen Morphen kommen noch zwei Schimmelformen vor, die dann zur Entwicklung kommen, wenn kleine runde oder etwas gestreckte Zellen der Mikrosporenballen, die vorzugsweise auf mehr trockenem Boden oder in wässrigeren Flüssigkeiten sich bilden, durch einfache Zelltheilung auswachsen. Beide Schimmelarten, von welchen die Luftform ein Penicillium ist, interessirten uns nicht, da sie für die Pathologie keine Bedeutung haben, sondern nur ein botanisches Interesse darbieten. In diphtheritischen Exsudaten kommen sie nur selten vor, und gewöhnlich erst, namentlich was die in wässriger Flüssigkeit sich entwickelnde Form betrifft, nach der Darstellung von Präparaten, die in Chlorcalcium oder verdünntem Glycerin aufbewahrt werden sollen.

Es sind eben nur die niederen Entwickelungsstufen des echten Brandpilzes, welche in sich einen abgeschlossenen Kreislauf durchmachen, und darauf verharren können, welche die diphtheritische Zerstörung der Gewebe, nicht allein der Epithelien, sondern auch der Muskeln, des Bindegewebes und sogar der Knorpel¹⁾) bewirken.

Die gefährlichsten Formen sind die Mikrosporen, die aus denselben sich entwickelnden Plasmakugeln und die Pilzrasen. Anfänglich sehr klein, dringen sie in die Fältchen der Schleimhäute ein und entwickeln und vermehren sich auf eine kaum denkbare Weise. Hierdurch gelangen sie in und zwischen die Epithelien, graben ganze Schollen derselben aus, Fig. 1, und geben auf diese Weise zur Exsudation, die ihrer Weiterentwicklung sehr zu Statten kommt, Veranlassung. Durchschnitte durch schwammige, $1\frac{1}{2}$ Millimeter dicke Exsudate zeigen dieses Ausgraben, wenn noch wenig Exsudat vorhanden ist, was übrigens in Chlorcalcium sich schön aufhellt, sehr deutlich, Fig. 10. Man sieht, wie die Epithelmassen verschiedensten Alters, Fig. 10 a, durch die sich entwickelnden oft sehr grossen Mikrococcusblasen, Fig. 10 d. und vorhandenen Myceliumfäden, Fig. 10 b, emporgehoben und verdrängt werden.

Auf diese Weise gelangen die Parasiten, namentlich die kleinen und kleinsten Plasmakugeln in den Kreislauf und sammeln und entwickeln sich in den Nieren weiter. Daher findet man in den Nieren die verschiedenen Entwickelungsstufen, wie in den Exsudaten und demgemäß auch in dem Harn der Kranken.

Nach der Entwicklung der Parasiten, namentlich aber nach dem Bau der Sporen ist eine Bestimmung und eine Einreihung in das Pilzsystem möglich. Der in Rede stehende Pilz ist eine

¹⁾ Bei einer Section eines vor kurzer Zeit verstorbenen Kindes zeigte die Untersuchung, dass die ganze Schleimhaut des oberen Abschnittes des Kehlkopfes vollständig von den Parasiten zerfressen war. Ich fand ganze Nester von Plasmabügeln und Mikrococcusblasen, sowie freie Rasen zwischen den Maschen des Bindegewebes, in den Schleimdrüsen und deren Zellen. An einer Stelle links über dem Stimmband fand ich in Querschnitten den Knorpel vollständig entblösst, wie mit Pilzmassen bedeckt und denselben auf eine Strecke von 0,05 — 0,08 Mm. von den Parasiten zerstört. Die Knorpelzellen waren mit Plasmakugeln der verschiedensten Grösse erfüllt. Das Bindegewebe außerhalb des Kehlkopfes, sowie die stark injicirte Glandula thyreoidea war durchsetzt von den bezeichneten Gebilden, ebenso ganze Aestchen arterieller Gefässchen.

Tilletia. Er gehört zu den Hypodermei, in die Familie der Ustilaginei und möchte wohl mit dem Namen Tilletia diphtheritica richtig zu bezeichnen sein.

Die Terminologie in meinen früheren Arbeiten, welche theilweise in diesem Archiv, und in meiner „Monographie der Diphtherie“ veröffentlicht ist, erleidet durch vorstehende Untersuchungen folgende Abänderungen:

Diejenigen Gebilde, welche ich als wachsglänzende Sporen bezeichnete, sind die in dieser Arbeit als Plasmakugeln beschriebenen Entwickelungsformen des Pilzes. Die Bezeichnung Mikrococcusblasen bezieht sich auf entweder einfache oder multiple (ausgebuchtete), den Kugelbakterien ähnliche Bildungen, die sich endlich unter günstigen Bedingungen zu dem Russbrandpilz entwickeln.

Braunfels, im April 1873.

XIX.

Kleinere Mittheilungen.

1.

Ueber Neubildung von Gehirnsubstanz in Form von Geschwülsten an der Oberfläche der Windungen.

Mitgetheilt von Dr. Theodor Simon in Hamburg.

Seit Virchow zuerst die Neubildung grauer Gehirnsubstanz an der Oberfläche der Ventrikel als solche erkannt und beschrieben, ist sowohl an dieser Stelle als auch im Innern des Gehirns, im Marklager, die „Heterotopie der grauen Hirnsubstanz“ oft genug beobachtet¹⁾.

Dagegen habe ich in der mir zugänglichen Literatur nirgends eine Beschreibung der mir zweimal zur Beobachtung gekommenen gleichen Affection, wie sie

¹⁾ Die Literatur bis 1866 ist in Virchow's Geschwülsten zusammengestellt, und zwar Bd. 3 S. 266; seitdem sind noch neue Fälle von Meschede (Dieses Archiv Bd. XXXVII), Virchow (*ibid.* XXXVIII.), E. K. Hoffmann (Henle und Pfeuffer's Zeitschrift 3. R. Bd. XXXIV.), Merkel in Nürnberg (Dieses Archiv Bd. XXXVIII.) und neuerlich von Bülow und Erman (*ibid.* Bd. LVI.) veröffentlicht.