

## XIX.

# Neue Untersuchungen über den Keuchhusten, Tussis convulsiva, Pertussis, und über die Entwicklung des Keuchhustenpilzes.

Von Dr. Ludwig Letzerich zu Braunsfels.

(Hierzu Taf. XI.)

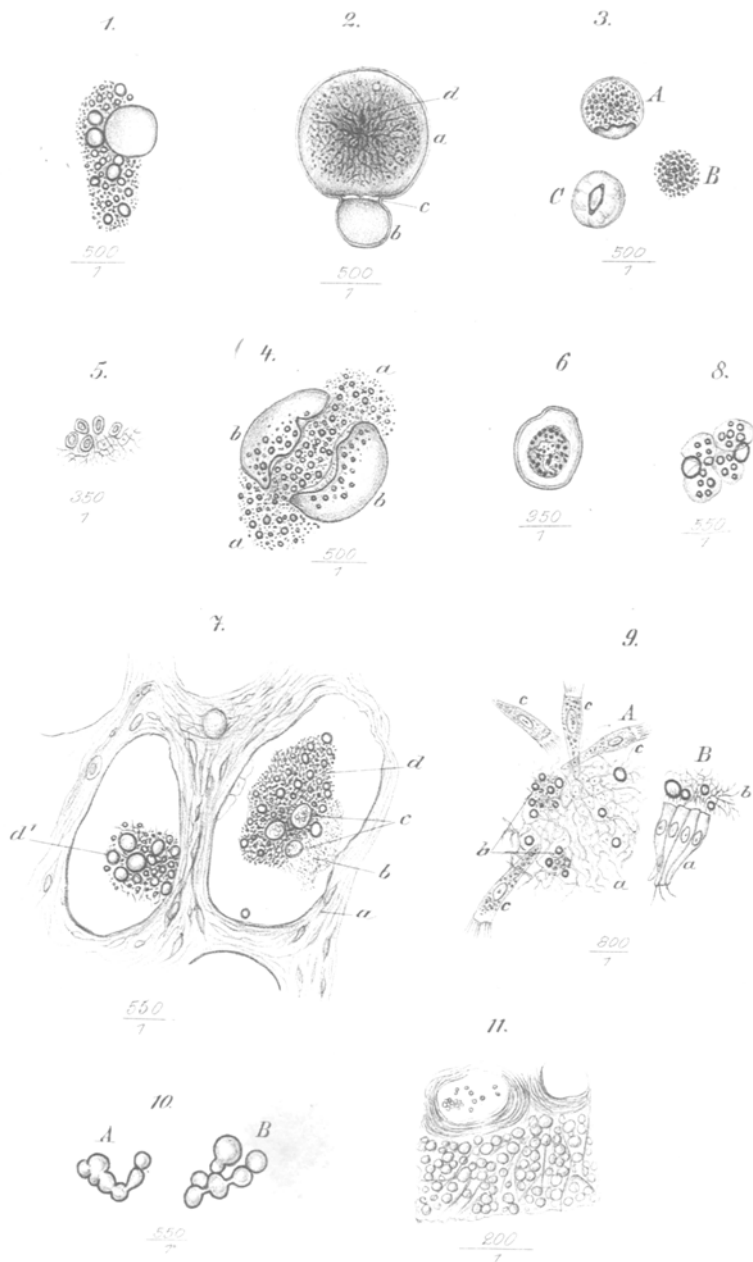
Schon in meiner ersten, diese Krankheit behandelnden Arbeit<sup>1)</sup> versuchte ich zu zeigen, dass der Keuchhusten und dessen Lungencomplicationen durch einen Pilz hervorgebracht werden. Fortgesetzte Untersuchungen, Beobachtungen und pathologische Versuche an Kaninchen bestätigten nicht allein meine dort und in einer späteren Arbeit<sup>2)</sup> niedergelegten Resultate, sie erweiterten auch dieselben und brachten über sonst noch dunkle Punkte neue Aufschlüsse, namentlich nachdem es mir gelungen, die Entwicklung der Parasiten zu verfolgen.

Was die Entwicklung des Keuchhustenpilzes betrifft, so ist diese bei Weitem nicht so schwer zu erforschen, als die des Diphtheriepilzes, schon deshalb nicht, weil man in sehr vielen Fällen in dem mehr oder weniger hellen Keuchhustensputum die verschiedenen Formen in ihren Uebergängen auf das deutlichste verfolgen kann. Ich bemerke jedoch, dass ich mich auf die blosse Beobachtung allein nicht verliess, sondern mit sorgfältig angestellten Culturen nach der in meiner Arbeit „Ueber die Entwicklung des Diphtheriepilzes“<sup>3)</sup> angegebenen Methode die Beobachtungen controlirte. Die Entwicklung des Keuchhustenpilzes hat viel Aehnlichkeit mit der des Diphtheriepilzes, doch habe ich bei ersteren nie eine Luft- und Flüssigkeitsschimmel-Hyphen-Form beobachtet. Wenn man Keuchhustensputum zwischen zwei Glasplättchen bei durchfallendem Lichte mit blossen Augen betrachtet oder auch mit einer einfachen Loupe,

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. XLIX. Hft. 4.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. LVII. Hft. 3 u. 4.

<sup>3)</sup> Dieses Archiv Bd. LVIII.



so sieht man in dem fast durchsichtigen Schleim weisse Flocken von verschiedener Grösse, sowie weisse bald grössere, bald kleinere Streifen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, dass diese weissgefärbten Flocken oder Streifen aus Micrococccenrasen — freien Micrococccen — bestehen, an welchen es zur Entwicklung kleiner Kugelbakterien und Plasmakugeln gekommen ist. Letztere sind in den verschiedensten Grössen an den Micrococccen zu sehen, Fig. 1. Man kann die Rasen, wenn sie gehörig grosse weisse Flocken in dem Schleim darstellen, mit einer feinen spitzen Scheere ausschneiden und dann ihre Entwicklung nach Beigabe einer Nährflüssigkeit auf dem Objectglase oder in Impföhrchen weiter verfolgen. Die Veränderungen, welche an solchen Micrococccenräschen in zwei bis sechs Tagen deutlich beobachtet werden können, bestehen ausser einer Vermehrung winzig kleiner Kugelbakterien, die wie dieselben Gebilde bei der Diphtherie im freien isolirten Zustande eine drehende Zickzackbewegung ausführen, durch welche Vermehrung das Räschen im Ganzen eine Grössenzunahme erfährt, darin, dass die Kugelbakterien sich ebenfalls vergrössern und in wachsglänzende Plasmakugeln umgewandelt werden. Sehr häufig kommt bei den Bakterien von 0,005 Mm. Durchmesser, sowie bei grösseren Kugeln wiederholte Theilung einfacher Art zur Beobachtung, namentlich an solchen, die von dem Räschen abgeschnürt, isolirt worden sind. In dem Innern der glänzenden Plasmakugeln, oft schon sehr frühe, wenn sie kaum 0,01 Mm. Durchmesser haben, am häufigsten aber wenn sie 0,03 Mm. gross geworden, tritt sehr bald eine centrale, streifige Trübung auf, die allmählich nach der Membran des Gebildes hin sich ausdehnt, Fig. 2 b. Hierbei vermindert sich der Wachsglanz der Kugeln. An der streifigen Trübung tritt sehr bald die Bildung kleiner punktförmiger Körperchen auf (Kugelbakterien) wobei der ursprüngliche Wachsglanz des Gebildes gänzlich verschwindet und häufig nur kleine Reste des glänzenden Protoplasmas an die Membran des Gebildes angedrängt übrig bleiben, Fig. 3 A. Wir haben es somit jetzt mit einer bakterienhaltigen Micrococccusblase zu thun, die sich ebenso wie dies bei dem Diphtheriepilz der Fall ist, entwickelt. Es unterscheiden sich indessen diese Gebilde der beiden Pilzarten wesentlich von einander. Während nemlich die Micrococccenblasen des Diphtheriepilzes sowohl rund als auch äusserst unregelmässig geformt sein können, besitzen diejenigen des Keuch-

hustenpilzes stets eine kreisrunde Gestalt. Ferner erreichen die Blasen bei Diphtherie meist eine bedeutende Grösse, namentlich wenn sie gehörigen Raum zum Wachsthum haben, sie erscheinen dann unregelmässig geformt und buchtig und zeigen Durchmesser bis zu 0,18 Mm., ja oft noch mehr. Die Micrococccenblasen des Keuchhustenpilzes überschreiten kaum einen Durchmesser von 0,06 Mm. Bei der Diphtherie entwickeln sich in den Blasen sowohl einzelne centrale als auch, namentlich in den grösseren, buchtigen, mehrere 4 bis 6 wandständige bakterienhaltige Micrococccenrasen, die schliesslich sich vereinigen. Letzteres kommt bei dem Keuchhustenpilz niemals vor. Die in den Blasen bei Diphtherie sich entwickelnden Micrococccen erscheinen in Folge massenhaften Auftretens kleiner punktförmiger Körperchen (Bakterien) in der Mitte fast schwarz, am Rande schwarz punctirt, besonders in den grösseren Gebilden dieser Art, dagegen zeigen die in den Blasen eingeschlossenen Micrococccen beim Keuchhusten, da an denselben viel weniger solcher Körperchen beobachtet werden, eine bedeutend hellere, fast matte Färbung und zarteres Gefüge. In den Blasen des Diphtheriepilzes bleiben keine Reste glänzenden Protoplasmas übrig, in denjenigen der Keuchhustenparasiten sehr häufig, ja fast immer. Die Unterschiede betreffen daher die Form, die Grösse, die Entwicklung der bakterienhaltigen Micrococccen, die Farbe und die Textur derselben. Dazu kommt noch eine viel langsamere Entwicklung der Micrococccen bei dem Keuchhusten als derjenigen beim Diphtheriepilz.

Derselbe Entwicklungsmodus der Micrococccen des Keuchhusten kommt auch in den grösseren Plasmakugeln bis zu 0,06 Mm. Durchmesser vor, Fig. 2d. Man beobachtet gar nicht selten, dass während dieser Entwicklung noch Theile der schon zu Micrococccenblasen umgewandelten Kugeln als kleinere Plasmakugeln sich absnüren, Fig. 2b. Nachdem nun das Protoplasma fast gänzlich zur Bildung der Micrococccen verwandt worden, platzen die Membranen der Blasen oder sie reissen ein und zwar bald mehr, bald weniger weit, Fig. 3e und aus den Spalten treten die bei den kleineren Blasen gewöhnlich runden Micrococccen, Fig. 3 B, heraus: sie werden frei. Bei den grösseren Micrococccenblasen platzen die Membranen ebenso auf, Fig. 4, wobei das oft noch in etwas grösserer Menge vorhandene glänzende übrige Protoplasma zur Seite gedrängt wird, Fig. 4b, und die Micrococccen frei aus den Blasen quellen,

Fig. 4a. In dem Keuchhustensputum findet man fast immer ausser den grösseren Micrococccenrasen die jungen eben frei gewordenen Formen und neben diesen die leeren geöffneten Membranen, gleichsam als mehr oder weniger runde, etwas gefaltete Hüllen, Fig. 3C, liegen.

Ebenso wie die Entwicklung der Micrococccen bei Diphtherie und dem Keuchhusten verschieden ist, ist auch der Modus des Freiwerdens beider verschieden. Bei den kleineren Micrococccenblasen der Diphtherie, wie sie in den thierischen Geweben und in den Exsudaten sich finden, beobachtet man eine centrale Entwicklung der Micrococccen, ganz so wie bei den entsprechenden Gebilden des Keuchhusten. Es wird jedoch bei dem Platzen der ersteren der grösste Theil der Membranen zerfetzt und einzelne Fragmente kleben den freien mit viel mehr dunklen Körperchen (Bakterien) und glänzenden Kügelchen durchsetzten, daher dunkler erscheinenden Micrococccen an. Bei den grösseren Micrococccenblasen die gewöhnlich unregelmässig geformt sind und bedeutend grösser werden als die des Keuchhusten, finden sich anfänglich wandständige, später confluirende Micrococccen, an welchen, nach dem vollständigen Sprengen der Membranen, die etwas derber sind und einen matten Glanz besitzen, der grösste Theil derselben in mannichfachen Falten und geschrumpft anhängen, was bei selbst den grössten Micrococccen des Keuchhusten niemals der Fall ist.

Die frei gewordenen Micrococccen des Keuchhustenzpilzes wachsen, sie werden grösser und da dieses Wachsthum ein ungleichmässiges ist, erhalten die jetzt als Micrococccenrasen zu bezeichnenden Gebilde ein unregelmässiges Aussehen, Fig. 1; die ursprünglich feinen Körperchen (Bakterien) an denselben wachsen ebenfalls, sie werden zu Plasmakugeln, aus deren Protoplasma wieder bakterienführende Micrococccen entstehen u. s. w., wodurch auch hier für gewöhnlich, wie bei der Diphtherie ein enger Kreislauf in der Entwicklung zur Beobachtung kommt.

Bei Culturen auf Kalbfleischleim und Zuckerlösung, oder auf mit Milch angefeuchteten Semmelstückchen in Impföhrchen sieht man, dass aus freien Micrococccen ein feines Mycelgewirr sich entwickelt, an welchem echte Sporen zur Reife gebracht werden können, Fig. 5. Die Sporen sind sehr klein, schmutzig braungelb gefärbt. Bei starker Vergrösserung sieht man, dass die Gestalt eine ovale, jedoch

unregelmässige ist, die Farbe dem glatten Episporium zukommt, die eigentliche von dem Episporium eingeschlossene Spore eine etwas granulöse Beschaffenheit hat und gelb-grünliche Färbung zeigt, Fig. 6. Der Spore nach gehört der Pilz zu den Ustilaginei Tul. und unterscheidet sich wesentlich von der Tilletiaspore des Diphtheriepilzes.

Wenn man Micrococcen des Keuchhustenpilzes vorsichtig mit Hilfe der Tracheotomie in die obere Partie der Trachea und des Kehlkopfes einiger Kaninchen einbringt, so kommt, nachdem die sehr rasch per primam heilenden Wunden geschlossen, in einem Zeitraum von 6 bis 8 Tagen bei den Thieren echter Keuchhusten zur Beobachtung. Da die Thiere den Schleim, nicht wie der Mensch bei einem jedesmaligen Hustenanfalle durch die Mundhöhle nach aussen befördern können, werden die Schleimmassen mit mehr oder weniger bedeutender Kraft durch die Nasenlöcher geschleudert. Tödtet man ein Thier während die ersten Hustenanfälle auftreten, so findet man in den Fältchen und Falten der Schleimhaut des Kehlkopfes und der Trachea die verschiedenen niederen Formen des Keuchhustenpilzes, ganz so wie dieselben in den Sputis der Thiere und des Menschen vorzukommen pflegen. In sehr vielen Fällen sieht man über den Flimmerzellen, dicht denselben auflagernd, ein feines Gewirr Mycelfädchen, Fig. 9 A a, wie sie direct aus den freien Micrococcen, Fig. 9 A b, Fig. 9 B b, sprossen und zwar ganz in derselben Weise wie bei an Keuchhusten verstorbenen, sehr rasch nach dem Tode secirten Kindern, namentlich Säuglingen. Mit jedem Hustenanfalle werden zwar nicht unbedeutende Massen der niederen Pilzformen von der Schleimhaut entfernt, ein verhältnässiger Theil aber bleibt zurück, die während der Weiterentwicklung und Vermehrung einen neuen, stetig anwachsenden Reiz auf die Nerven der Schleimhaut und auf die der Schleimdrüsen ausübt. Der Reiz der sich weiter entwickelnden Parasiten in Verbindung mit der in Folge dieses Reizes auftretenden vermehrten Schleimsecretion bewirkt die in den verschiedensten Zeiträumen vorkommenden neuen Hustenanfälle. In die Epithelien und in das Gewebe der Schleimhaut dringen die Keuchhustenbakterien und Micrococcen nicht ein. Sie unterscheiden sich dadurch wesentlich von Micrococcen des Diphtheriepilzes. Die Eigenschaft, Eiweisskörper zu spal-

ten und einen echten Fäulnisprozess einzuleiten, wie dieselbe in ausserordentlich hohem Grade den Diphtherie - (Bakterien) Micrococcen eigen ist, fehlt fast gänzlich den Micrococcen (Bakterien) des Keuchhustenpilzes. Sie leben nur in und von dem Schleime und scheinen eine eigentlich spaltende Eigenschaft nur in geringerem Grade auf das Mucin zu besitzen. In sehr schweren Fällen von Keuchhusten beobachtete ich hier und da, namentlich an solchen Stellen der Schleimhautfältchen des Kehlkopfes und der Trachea, wo ein Netzwerk feinsten Mycelien aus den Micrococcen sich entwickelte, Fig. 9 A, B, eine granulöse Trübung des Protoplasmas der Flimmerzellen, ohne dass jedoch auch nur eine Zerstörung selbst der zarten Flimmerhaare und der hellen Basalmembran zu erkennen gewesen. Ausser der fast fehlenden Eigenschaft, Eiweisskörper zu spalten, ist es die grosse Zartheit der Micrococcen des Keuchhustenpilzes, welche es denselben nicht gestattet, Zellen und Gewebe der Schleimhaut zu zerstören, währenddem es denselben Gebilden des Diphtheriepilzes ein Leichtes ist, ihre zerstörende Eigenschaft selbst auf verhornte Epithelien und auf das Knorpelgewebe rasch zur Geltung zu bringen. Bei geeigneter Behandlung tritt nicht selten baldige Heilung ein, oder der Keuchhusten zieht sich in die Länge und unter massenhafter Schleimbildung erfolgt nach langer Zeit eine Naturheilung. In sehr vielen anderen Fällen aber, besonders bei kleinen, oder schwächlichen grösseren Kindern pflanzt sich die Mycose des Kehlkopfes und der Trachea in die Bronchien und in die Lungenalveolen fort, wobei das Krankheitsbild einen ernsten Charakter annimmt. In den Bronchien bewirkt die Gegenwart der Micrococcen einen Katarrh, der, wenn man von den charakteristischen, schon früher bestandenen Hustenanfällen absieht, sich in Nichts von einem gewöhnlichen, fieberlosen Bronchialkatarrh unterscheidet. Erst wenn die Parasiten in die feineren und feinsten Bronchien hinabgestiegen sind, beobachtet man ausser dem Katarrh bald mehr, bald weniger Fiebererregungen, die sich durch einen raschen Wechsel in den Paroxysmen und Euphorien, welche zu jeder Tages- und Nachtzeit beobachtet werden können, auszeichnen. Schon jetzt ergibt die Untersuchung des Thorax und zwar in den Fieberparoxysmen, in welchen frequente Athembewegungen zur Beobachtung kommen, dass an einer oder an mehreren Stellen leichtes Bronchialathmen, häufig auch über diesen Stellen ein leicht ge-

dämpfter Percussionsschall constatirt werden kann. In kurzer Zeit, manchmal nach einigen Stunden ist das Bronchialathmen und der gedämpfte Percussionsschall verschwunden und statt dieser Erscheinungen hört man klein- oder mittelblasige Rasselgeräusche. Das Fieber fehlt und es ist der Zustand des Kranken überhaupt ein ziemlich guter. Mehr oder weniger rasch aber wiederholen sich die geschilderten Beschwerden, sowohl an den erst befallenen Stellen der Lunge, als auch an ganz anderen Partien ebenfalls unter mitunter hochgradigen Fiebererscheinungen. Untersucht man solche Stellen nach Sectionen, so findet man in den feinen Bronchien eine massenhafte, bis zu einem fast vollständigen Verschluss derselben führende Entwicklung von Plasmakugeln, Micrococcen und feinen Mycelien. Unterhalb dieser mit den Pilzen erfüllten Stellen der feinen Bronchien sieht man sowohl diese, als auch ganze Lungenläppchen, d. h. die dieselben zusammensetzenden keilförmig angeordneten Lungenalveolen, mit einer hellen, spärlich feinkörnigen, nicht croupösen, pilzhaltigen Exsudatmasse erfüllt, in welcher Wanderzellen und hier und da einige rothe Blutzellen eingebettet liegen. Das Lungengewebe selbst ist an diesen Stellen stark injicirt, hyperämisch. Die oben angegebenen Erscheinungen beim Lebenden, sowie die Fiebererregungen nehmen, wenn auch noch wechselnd auftretend, an Intensität immer mehr zu, sobald die Pilze in die Lungenalveolen einwandern und sich dort vermehren.

Schon frühe, nach der Einwanderung der Parasiten in die feinen Bronchien werden, in Folge des von den fremden Körpern bewirkten entzündlichen Reizes, welcher Reiz zur Bildung eines seröschleimigen Exsudates führt, die betreffenden Lungenpartien physiologisch unthätig. Das noch gesunde Lungengewebe strebt einen Ausgleich der nach und nach in ihrer Thätigkeit gestörten Gewebepartien des Organs, wenn auch die Störung dieser Thätigkeit anfänglich nur spärlich und an kleinen Stellen beginnt, herzustellen, so dass von dieser Zeit die Entwicklung eines freilich unbedeutend kaum bemerkbaren und vicariirenden Emphysems hergeleitet werden muss. Mit der Zunahme solcher lobulären, wenn ich so sagen darf, Entzündungsherde nimmt auch die emphysematöse Erweiterung der von dem Prozesse frei gebliebenen Stellen der Lunge zu und daher kommt es, dass bei Einschnitten in das Organ nach Sectionen dunkelroth injicirte Stellen mit hellen, fast blassen Partien abwechseln,



Die Einwanderung der Parasiten in die feineren Bronchien und in die Lungenalveolen wird anfänglich in allen Lungenlappen zerstreut beobachtet, am häufigsten beginnt diese Einwanderung in den mittleren, namentlich aber in den oberen Lungenpartien.

Sobald die Pilze in die Alveolen gelangen vermehren sie sich dort ebenso wie in den Bronchien, nur sind die Veränderungen, welche sie dort bewirken, etwas anderer Art. Zunächst entsteht nemlich in Folge der Reizung der Alveolenwände eine mehr oder weniger massenhafte Bildung von Epithelzellen, die sich abstossen, und häufig mit den Parasiten gemischt, Fig. 8, die Alveolen vollständig ausfüllen, einer Buhl'schen Desquamativpneumonie, wenn man von den Parasiten absieht, nicht unähnlich. Die Zellen werden indessen bald zerstört d. h. in feinkörnige Detritusmasse umgewandelt, in welcher die Pilze, als Micrococcen, an denen Plasmakugeln der allerverschiedensten Grösse zur Entwicklung gekommen, wuchern. Gewöhnlich beobachtet man in den von ihren Epithelien entblössten Alveolen, Fig. 7 a, ein helles, feinkörniges Exsudat, Fig. 7 b, in dem Wanderzellen, Fig. 7 c, eingebettet liegen und auf welchem grosse zusammenhängende Micrococccenrasen, Fig. 7 d und d', sich finden. In dem Lumen der Lungenbläschen sieht man sehr häufig neben den Rasen abgeschnürte, freie Plasmakugeln in wiederholter Theilung begriffen, Fig. 10 A, vom Menschen, Fig. 10 b, vom Kaninchen nach Versuchen. Das äusserst hyperämische Bindegewebe um die feinsten Bronchien, sowie das ebenso beschaffene interalveoläre Gewebe, erleidet an solchen Stellen ebenfalls Veränderungen, die darin bestehen, dass eine massenhafte Zellproduction, wahrscheinlich durch Wanderzellen, auftritt, Fig. 11. Da nun hierdurch die mit Micrococcen, Exsudat und Detritus erfüllten Alveolen zusammengedrückt werden, so dass sie kaum zu erkennen sind, kommt es zur Bildung atelectatischer Herde. In den oft ungemein erweiterten Alveolen der von den beschriebenen Prozessen scheinbar frei gebliebenen blassen Lungenpartien, sowie in den zugehörigen feinen und feinsten Bronchien, sind die Parasiten ebenfalls zu finden. Sie bewirken in den emphysematösen Alveolen die oben angegebene Epitheldesquamation und Detritus- und Exsudatbildung und in den feinsten Bronchien durch Verstopfung Retension der Pilze und Exsudate. Die Wände der erweiterten Alveolen erscheinen atrophirt; ihre Elasticität ist fast vollkommen geschwunden.

Fasst man das scheinbar complicirte Bild der geschilderten Veränderungen, welche die Lungenmycose beim Keuchhusten darbietet, etwas näher ins Auge, so ergibt sich, dass die Einwanderung der niederen Pilzformen in die feineren Bronchien an verschiedenen Stellen des Lungengewebes die Entwicklung lobulärer Pneumonien oder besser capillärer Bronchitiden veranlasst. Während der heftigen Hustenanfälle lösen sich die, sowohl durch die Parasiten, als auch durch den Detritus und das Exsudat verstopften Herde. Da aber die niederen Organismen nur zum kleinsten Theile entfernt, die zurückgebliebenen sich rasch weiter entwickeln und andere, näher oder weiter entfernte Gewebspartien der Lunge wiederholt und frisch von denselben attackirt werden, bleibt der pathologische Prozess endlich stationär, erreicht an einigen Stellen eine mitunter bedeutende Ausdehnung (grosse und kleine Herde) und schliesst in den meisten Fällen mit der Bildung atelectatischer Herde ab. Schon frühe, während der Zeit der temporären Attaquen, entwickelt sich vicariirendes Emphysem an den noch freien Partien des Lungengewebes, welches indessen, da auch die erweiterten Alveolen von der Einwanderung der Pilze nicht verschont bleiben, keinen hinreichenden Ausgleich eines physiologischen Gasaustausches gewährt.

Schliesslich die Bemerkung, dass sich die höchst unregelmässig streifig angeordnete Substanz der Micrococcen, an welchen Bakterien und Plasmakugeln zur Entwicklung kommen, durch Jod und Schwefelsäure sehr schön blau färbt. Die kleineren Plasmakugeln färben sich gelb bis braun, die grösseren zum Theil blau d. h. die Membranen, während der Inhalt die Proteinreaction erkennen lässt. Die Micrococcenblasen färben sich schön blau, sowohl die Membranen, als auch die im Innern zur Entwicklung gekommenen Micrococcen.

Braunfels im Februar 1874.

