

III.

Uebertragungsversuche von Lepra auf Thiere.

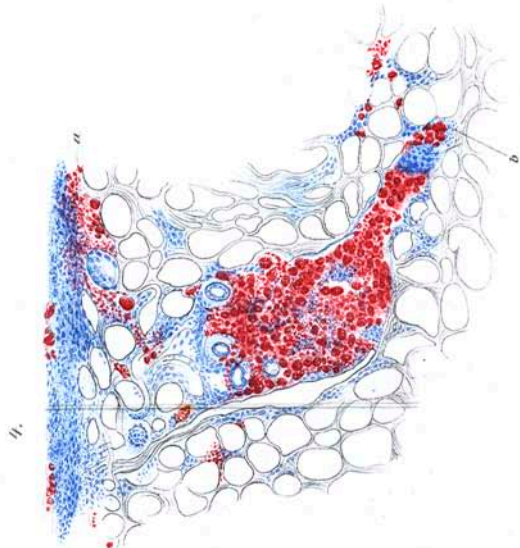
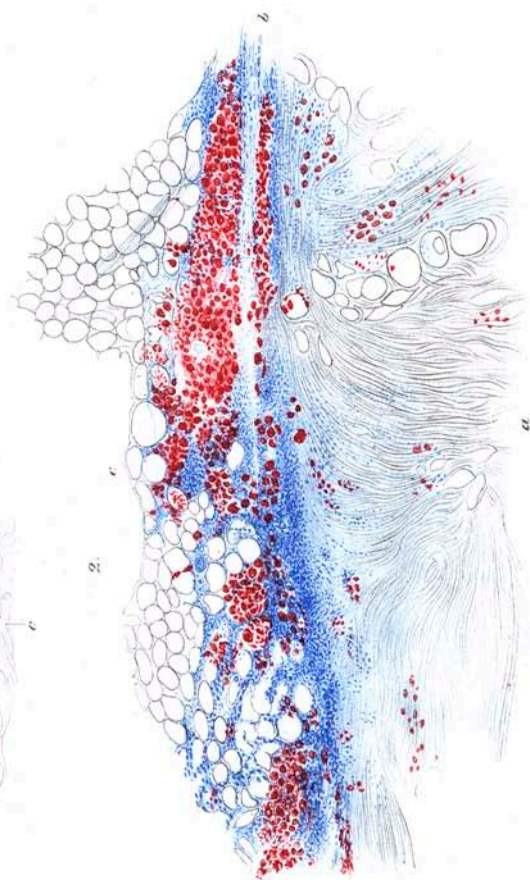
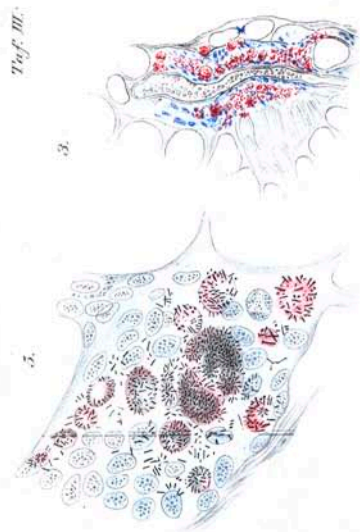
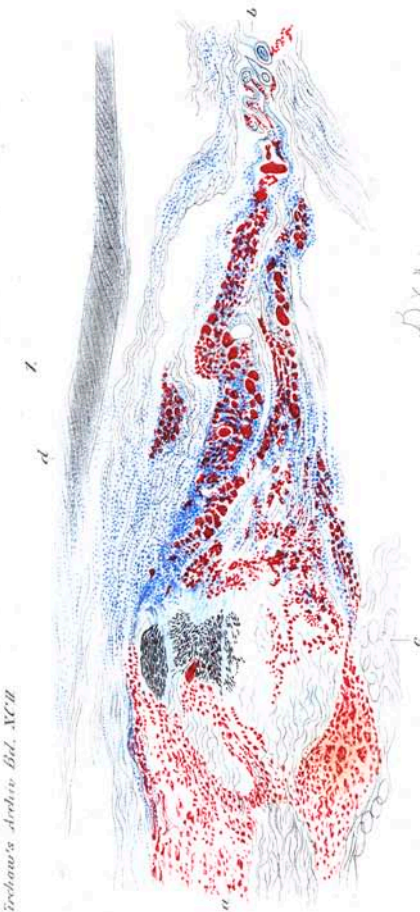
Von Dr. Otto Damsch,

Privatdocenten und Assistenzarzt an der med. Klinik zu Göttingen.

(Hierzu Taf. III.)

Das Material zu den vorliegenden Versuchen bot mir ein Fall von *Lepra Arabum*, welcher im Sommer 1881 auf der hiesigen medicinischen Klinik zur Beobachtung kam.

Es betraf dieser Fall einen Mann von 34 Jahren, aus der Provinz Hannover, den seine Gelüste nach Abenteuern bereits in seinem 14. Lebensjahr nach den Sunda-Inseln geführt hatten, und der sich dort trotz hochgradiger Anforderungen an seine körperliche Leistungsfähigkeit und trotz ungünstiger Existenzbedingungen bis zum Jahre 1878 in gutem Gesundheitszustand befunden hatte. Erst im Frühjahr 1878 erkrankte Patient an Durchfällen mit öfter sich wiederholendem Abgang von Blut durch den Stuhl, ohne dass indess sein Kräftezustand wesentlich darunter gelitten hätte. Im Sommer 1878 bemerkte Patient am Rumpf die ersten röthlichen Flecke, die anfangs klein, allmählich an Grösse zunahmen und sich auf die Extremitäten ausbreiteten. Patient, welcher bei einem vorübergehenden Aufenthalt in Deutschland im Jahre 1866 sich syphilitisch inficirt hatte, kehrte behufs Vornahme einer antisymphilitischen Cur nach Deutschland zurück. Von Seiten des behandelnden Arztes wurde hier das Exanthem ebenfalls für syphilitisch gehalten, und Patient unterzog sich einer energischen Schmiercur, nach welcher angeblich die Flecken verschwunden sein sollen. Indess drei Monate nach seiner Rückkehr nach den Sunda-Inseln zeigte sich das Exanthem in derselben Form von Neuem, und gleichzeitig traten Oedeme an den Beinen auf. Im Laufe der Jahre 1879 und 1880 gesellten sich zu diesen Erscheinungen ausgebreitete Anästhesien, zunächst an den Unterextremitäten, später auch stellenweise an den Oberextremitäten. Die Flecken nahmen immer mehr an Grösse zu und confluirten theilweise; an den Extremitäten sowohl wie besonders im Gesicht am linken Arcus superciliaris bildeten sich erbsen- bis bohnergrosse Knoten. Erst im Herbst 1880 fühlte sich Patient durch zunehmende Leistungsunfähigkeit bewogen, nach Europa zurückzukehren. Im Allgemeinen waren die subjectiven Beschwerden des Patienten geringfügig; nur die von seinem Arzte geltend gemachte Nothwendigkeit einer antisymphilitischen Cur veranlasste ihn im Frühjahr 1881, sich in die hiesige Medicinische Klinik aufnehmen zu lassen.



Pat. bot bei seiner Aufnahme ein sehr charakteristisches, leicht erkennbares Krankheitsbild der gemischten Form der Lepra dar. Die Haut des Rumpfes, besonders der Brust und des Bauches, war bedeckt mit zahlreichen, kleineren und grösseren, vielfach confluirten Flecken von unregelmässiger Begrenzung und röthlichbräunlicher Färbung, die ein wenig über die normale Haut prominirten. Derartige Flecken zeigten sich an den Extremitäten nur vereinzelt, meist fanden sich hier mehr oder weniger flache Knoten mit schwacher Andeutung einer papillären Oberfläche, theils in der Haut, theils im subcutanen Gewebe. Die Haut der Unterschenkel und Füsse, sowie der Hände zeigte eine diffuse Infiltration. Grössere Knoten bis zu Haselnussgrösse fanden sich besonders am linken Arcus superciliaris. An den Unterextremitäten sowie an den Händen bestand vollkommene Anästhesie der Haut. Die Motilität war im Allgemeinen ungestört, nur zeigte die Musculatur beider Hände beginnende Atrophie. Die grösseren Nervenstämme waren druckempfindlich, erschienen dicker als in der Norm; die Lymphdrüsen allerorts vergrössert.

Symptome von Erkrankungen innerer Organe waren nicht vorhanden, nur erwies sich der Urin, der in normaler Menge abgesondert wurde, in mässigem Grade eiweisshaltig. Im Sediment fanden sich hyaline Cylinder, reichliche Mengen von Rundzellen und Epithelien der Harnwege.

Während des Aufenthalts des Patienten im Hospital änderte sich das Krankheitsbild trotz verschiedenartiger, therapeutischer Versuche nicht merklich. Wiederholt wurden die bekannten, mit leichten Fieberbewegungen einhergehenden Eruptionen pemphigusartiger Blasen, besonders an den Unterschenkeln, beobachtet, die zum Theil schnell abheilten, zum Theil die Veranlassung zu hartnäckigen, tiefer gehenden Ulcerationen abgaben.

Im weiteren Verlauf gesellten sich zu diesen Erscheinungen Ulcerationen auf der Nasenschleimhaut, sowie wiederholte Netzhautblutungen, welche zeitweise das Sehvermögen erheblich beeinträchtigten.

Besonders erwähnenswerth erscheint mir ein Symptomencomplex, der sich in Pausen von 2—3 Wochen mehrmals wiederholte und gelegentlich mit der Eruption von Pemphigusblasen coincidirte, gelegentlich auch unabhängig hiervon zur Erscheinung kam. Während unter wiederholten Schüttelfrösten, und erheblichen, subjectiven Beschwerden, Kopfschmerz, Uebelkeit, Kreuz- und allgemeinen Gliederschmerzen die Temperatur auf 39° C. und darüber stieg, zeigte der Urin eigenthümliche Veränderungen. Der unter häufigem Drang entleerte Urin, an Menge nicht vermindert, war dunkel braunroth gefärbt, trübe und reicher an Eiweiss als bisher, das sich in schmutzig rothbraunen Flocken beim Kochen mit Salpetersäure abschied. Die rothbraune Farbe verdankte der Urin einem reichlichen Gehalt an gelöstem Blutfarbstoff, der an dem filtrirten Harn chemisch nachweisbar war. Ausserdem zeigte der Urin ein reichliches rothbraunes Sediment, welches aus mehr oder weniger ausgelaugten rothen Blutkörperchen, zahlreichen grossen, bräunlichgelben Zellen von granulirtem Aussehn, sowie aus reichlichen Cylindern bestand; letztere waren theils hyaline, theils die

gewöhnlichen hämorrhagischen, theils durch ihre kaffeebraune Farbe auffallende, ganz homogene Cylinder von starkem Lichtbrechungsvermögen. Sie glichen vollkommen den von Ponfick¹⁾ nach ausgedehnten Hautverbrennungen beim Menschen und nach Bluttransfusionen bei Thieren aufgefundenen Gebilden, d. h. also bei Zuständen, welche zu Hämoglobinurie führten. Der oben beschriebene Symptomencomplex gleicht überdies so vollkommen dem bekannten Bild eines hämoglobinurischen Anfalls, dass wohl die Berechtigung, die bei dem Patienten beobachteten Anfälle als hämoglobinurische zu deuten, kaum einem Zweifel zu unterliegen scheint. Dass neben den charakteristischen kaffeebraunen Cylindern gleichzeitig hämorrhagische Cylinder und erhaltene rothe Blutkörper zur Ausscheidung kamen, findet darin seine Erklärung, dass sich die Nieren des Patienten im Zustand chronischer Entzündung bereits vor den Anfällen befanden. Diese hämorrhagischen Bestandtheile fanden sich noch 5—6 Tage nach Beginn des Anfalls im Urin, an Menge allmählich abnehmend, während die Hämoglobincylinder nur am ersten Tage des Anfalls vorhanden waren. Ebenso hielt sich das Fieber 4—5 Tage auf der Höhe von 38,5—39,5° C. mit morgendlichen Remissionen von 1—1,5° C., während an Stelle der subjectiven Beschwerden bereits am 2. Tage Apathie und Somnolenz eintrat, die erst am 4.—5. Tage einer Euphorie wichen.

Charakteristisch war, dass dem Auftreten dieser Anfälle regelmässig mehr oder weniger lang dauernde Entblössungen des Körpers direct vorausgegangen waren, wie sie zum Zweck der Untersuchung nöthig waren.

Ueberhaupt zeichnete sich der Patient, trotz der warmen Temperatur der Sommermonate, vor anderen Patienten durch ein sehr gesteigertes Wärmebedürfniss aus und gab überdies an, seit Jahren nicht mehr geschwitzt zu haben. Diese Angabe gewann dadurch an Wahrscheinlichkeit, dass niemals während der monatelangen Beobachtung des Patienten im Hospital trotz mehrfacher darauf gerichteter Bestrebungen eine feuchte Haut erzielt werden konnte.

Dass das Correctionsvermögen der Haut gegen Temperatureinflüsse so hochgradig beeinträchtigt war, findet darin eine hinreichende Erklärung, dass, wie die mikroskopische Untersuchung excidirter, kranker Hautstücke zeigte, die Wandungen der Hautgefässe zum grössten Theil von der leprösen Infiltration durchsetzt waren, und dadurch naturgemäss in ihrer Contractionsfähigkeit wesentlich geschädigt sein mussten.

Die über einen so grossen Theil der Körperoberfläche ausgedehnte Erkrankung der Haut erklärt es zur Genüge, dass anscheinend so geringfügige Abkühlungen ebenso sicher Hämoglobinurie erzeugten, wie sie sonst nur durch Einwirkungen höherer

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 62. 1875. S. 273 u. Berl. klin. Woch. 1877. No. 46.

Kältegrade auf beschränkte Hautpartien disponirter Individuen zu entstehen pflegt.

Wenngleich in diesen Verhältnissen die Veranlassung für die Auslösung hämoglobinurischer Anfälle klar zu liegen scheint, so bleibt die Ursache derselben noch unaufgeklärt. Ob, angesichts der Thatsache, dass sich Hämoglobinurie gelegentlich zu schweren Infectionskrankheiten, deren parasitäre Natur entweder bereits nachgewiesen oder doch im höchsten Grade wahrscheinlich ist, hinzugesellt, den Pilzen resp. deren Stoffwechselproducten ein ursächlicher Antheil an dem Zerfall der rothen Blutkörperchen zugeschrieben werden darf, kann durch die vorliegende Beobachtung nicht bewiesen werden, weil es nicht gelang, in dem während des Anfalls intacten Hautstellen entnommenen Blute Pilzelemente aufzufinden. Die einzige Veränderung, welche das Blut während der Anfälle darbot, war eine äusserst feinkörnige Zeichnung einzelner farbiger Blutkörperchen, wahrscheinlich ein Zeichen ihres bevorstehenden Zerfalls.

Pasteur hat experimentell nachgewiesen, und Koch hat das Thatsächliche dieses Versuchs nicht bezweifelt, dass Hühner durch Eingriffe, welche die Resistenzfähigkeit der Gewebe herabsetzen (z. B. Aufnageln der Hühner auf ein Brett und Eintauchen derselben in kaltes Wasser) für die Milzbrandinfection empfänglicher werden. Es ist demnach immerhin denkbar, dass die vorliegende Hämoglobinurie insofern eine Folge der durch mangelhafte Correctionsverhältnisse gesteigerten Abkühlung ist, als durch die Abkühlung ein Theil der rothen Blutkörperchen seine Resistenzfähigkeit gegen die Mikroorganismen resp. gegen die im Blute circulirenden Stoffwechselproducte derselben einbüsst und zu Grunde geht. Sie würde auf diese Weise ein Analogon zu den durch bekannte chemische Noxen entstehenden Formen von Hämoglobinurie bilden.

Im Gegensatz zu dem oben erwähnten negativen Befund in Bezug auf den Gehalt des circulirenden Blutes an Bacillen hat Köbner¹⁾ Bacillen sowohl in den weissen Blutkörperchen als auch frei im Blutserum eines Leprakranken nachgewiesen.

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 88. S. 303. Uebertragungsversuche von Lepra auf Thiere.

Es hat dieser Befund trotz der abweichenden Angaben von Hansen¹⁾ und Neisser²⁾ sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich, da die Wandungen der in die lepröse Neubildung eingeschlossenen Blutgefässe selten intact bleiben. Kleinere und grössere Gefässe sieht man meist in ihren Wandungen durchsetzt von bacillenhaltigen Zellen. Dieselben liegen theils vereinzelt in der Muscularis und Intima, theils gruppenweise beisammen und bilden Nester von der Grösse kleinster Tuberkel; einzelne dieser Zellen sowie freie Bacillen dringen bis an das Gefässendothel vor, und es kann kaum zweifelhaft erscheinen, dass sie gelegentlich von hier in die Blutbahn gelangen können. Durch den Nachweis dieser leprösen Erkrankung der Gefässe ist in analoger Weise, wie es für die Tuberculose bekannt ist, die Möglichkeit einer Weiterverbreitung der Lepra durch das circulirende Blut gegeben und dadurch eine Möglichkeit für das Zustandekommen von Metastasen in inneren Organen nachgewiesen.

Die ungleich stürmischeren Symptome bei der Generalisirung der Tuberculose, sowie die gewöhnlich sehr schnell das Leben bedrohenden Folgezustände bei der Miliartuberculose sind abgesehen vom begleitenden Fieber einerseits dadurch bedingt, dass beim Durchbruch eines tuberculösen Heerdes in das Gefässlumen plötzlich eine sehr viel grössere Menge infectiösen Materials in den Kreislauf gelangt, als es bei der nicht in demselben Grade zur Necrobiose tendirenden leprösen Neubildung der Fall sein kann, und andererseits die tuberculöse Neubildung einen ausgesprochenen progressiven Charakter hat als die lepröse.

Wie bei der Tuberculose, so scheint auch bei der Lepra die Weiterverbreitung in der Continuität vorwiegend durch die Lymphgefässe vermittelt zu werden; wenigstens spricht dafür die Vorliebe der leprösen Processe für das Fortschreiten in der Adventitia der Blutgefässe, sowie die constante Betheiligung der Lymphdrüsen. In besonders charakteristischer Weise ergiebt sich die Betheiligung der Lymphgefässe aus den folgenden Uebertragungsversuchen.

I. Uebertragungsversuche durch Injectionen von Flüssigkeiten, welche zum Theil nachgewiesenermaassen, zum

¹⁾ Dieses Archiv Bd. 79. 1880. Bacillus leprae.

²⁾ Dieses Archiv Bd. 84. 1881. Beiträge z. Aetiolog. d. Aussatzes.

Theil mit Wahrscheinlichkeit Leprabacillen enthielten; und zwar wurden diese Versuche angestellt

1. mit Blut, welches durch Einstich in die leprös erkrankte Haut gewonnen war, und in welchem sich dieselben bacillenführenden Elemente fanden, wie sie in der leprösen Neubildung vorkommen,

2. mit Gewebssaft, durch Zerzupfen von Geschwulststücken in vorher sterilisirter NaCl-Lösung (0,6 pCt.) gewonnen, welcher sich ebenfalls bacillenhaltig erwies,

3. mit dem unter aseptischen Cautelen aufgefangenen und mit NaCl-Lösung gewaschenen Bodensatz des Urins während der obenbeschriebenen hämoglobinurischen Anfälle. Die in demselben vorhandenen grossen bräunlich-gelben Zellen erinnerten an die innerhalb des leprösen Gewebes vorkommenden „braunen Elemente“, ohne dass der Nachweis von Bacillen in denselben durch Färbung möglich war.

Mit diesen Flüssigkeiten wurden im Ganzen 28 Injectionen, je nach der Wahl des Ortes in verschieden reichlicher Menge, in die vordere Augenkammer, in die Cornea, Conjunctiva, in das subcutane Gewebe und in die Bauchhöhle von Kaninchen und Katzen gemacht. Obwohl es in allen Fällen gelang, gleichzeitige septische Infection zu vermeiden, so waren die Resultate sehr gering, insofern als nur drei von den Versuchen Veränderungen an der Applicationsstelle zur Folge hatten: zwei Blutinjectionen in die vordere Kammer und eine von Urinsediment in die Bauchhöhle von Kaninchen. Nach der einen der beiden Kammerinjectionen bildeten sich nach Ablauf von zwei Monaten, nachdem das Blut längst resorbirt war, kleine punktförmige Beschläge auf der Membrana Descemetii, in analoger Weise, wie sie bei leprösen Augenaffectationen des Menschen beschrieben sind, die indess nach einigen Wochen spurlos verschwanden.

Vier bis sechs Wochen nach der andern Blutinjection zeigten sich in der Iris kleinste, eben noch sichtbare, grauweisse Fleckchen in sehr grosser Anzahl, die sich später, nachdem sie drei Monate hindurch unverändert geblieben waren, bei der mikroskopischen Untersuchung als kleine, unmittelbar vor der hinteren Pigmentmembran liegende Granulationsgeschwülste er-

wiesen. Ein Nachweis von Bacillen gelang in diesen Neubildungen nicht, ebensowenig wie in dem stark vermehrten, zellenreichen Bindegewebe zwischen den Acinis der Leber des dritten Thieres, dessen Mesenterialdrüsen keinerlei Spuren der Injection in die Bauchhöhle erkennen liessen.

Abgesehen von den Veränderungen des ersten Falls, über deren Natur sich wegen des Mangels einer mikroskopischen Untersuchung nichts bestimmtes angeben lässt, kann man natürlich die Veränderungen in den beiden anderen Fällen, — trotz der Eigenartigkeit der Iriserkrankung und trotz der von Wolff¹⁾ nachgewiesenen Thatsache, dass sich nach wiederholten Injectionen pilzhaltiger Flüssigkeit Cirrhose der Leber bei den Versuchsthieren entwickelt, — nicht als beweisend für die gelungene Uebertragung einer Erkrankung verwerthen, die gerade durch ihren Reichthum an specifischen Pilzen am besten charakterisirt ist.

Da die mangelhaften Resultate obiger Versuche möglicherweise durch die immerhin nur spärliche Einfuhr von Pilzen bedingt waren, so mussten Mittel gesucht werden, welche eine reichlichere Einfuhr von Pilzmaterial gestatteten. Die beiden Methoden, welche diesem Desiderat entsprechen, sind einmal die Benutzung von Culturen des Leprapilzes und zweitens die Implantation von leprösen Gewebstückchen.

Da mir Züchtungsversuche trotz mannichfacher Modificationen nicht gelangen, so benutzte ich ausschliesslich die letztere der beiden Methoden.

II. Implantationsversuche wurden 9 vorgenommen, und zwar zwei in die vordere Augenkammer von Kaninchen, je zwei unter die Haut von Mäusen, Kaninchen und Katzen und ein Versuch in die Bauchhöhle einer Katze

1. in die vordere Kammer des linken Auges. (Kan. VII.)

5 Wochen nach der Implantation, während deren das Gewebstückchen ohne irgend welche entzündlichen Symptome in der vorderen Kammer gelegen hatte, zeigte die Iris eine feine, strich- und netzförmige Zeichnung, die sich von dem Tumor aus fast über die ganze Iris erstreckte und im weiteren Verlauf an Deutlichkeit zunahm; im höchst gelegenen Theil der vorderen Kammer zeigte sich ein frei bewegliches, öartiges Tröpfchen von

¹⁾ M. Wolff, dieses Archiv Bd. 67. S. 234.

eben noch sichtbarer Grösse. 2 Monate später traten cerebrale Symptome hinzu: Nackencontractur auf der linken Seite, Zwangsbewegungen, die spontan wie durch Berührung ausgelöst wurden und in heftigen Rotationsbewegungen des Körpers um seine Längsaxe bestanden, Strabismus und Nystagmus des erkrankten Auges. Auf der Cornea zeigte sich im Bereich des implantirten Tumors eine streifige Trübung und Vascularisation, gleichzeitig traten im Umfange desselben, frei in die vordere Kammer hineinragend, kleine gelbliche Knötchen auf, die sich allmählich durch Wachstum und Confluenz soweit vergrösserten, dass sie mit dem kleinen implantirten Stückchen den grösseren Theil der unteren Kammerhälfte ausfüllten. Auf der Descemet'schen Membran, sowie auf der vorderen Linsenkapsel bildeten sich zahlreiche weisslichgelbe, punkt- und strichförmige Beschläge, die Iris selbst war schliesslich stark injicirt und geschwollen; Hypopyon war nicht vorhanden. — Der Exitus des Thieres erfolgte nach einer Beobachtungszeit von 139 Tagen an eitriger Peritonitis nach der 2 Tage zuvor erfolgten Geburt von 5 lebensfrischen Jungen.

Ein zweiter, gleichartiger Versuch (Kan. VIII, linkes Auge) nahm einen fast gleichen Verlauf. Die Veränderungen blieben hier längere Zeit auf eine feine, weissliche, strichförmige Zeichnung in der Iris, die ebenfalls von der 5. Woche an ihren Ausgang von dem implantirten Tumor annahm, beschränkt. Auch hier zeigten sich mehrere ölarartige Tropfen frei im Kammerwasser, welche später confluirten, opak wurden und der Iris fest auflagen. Erst im 6. Monat traten ebenfalls cerebrale Symptome auf: Contractur des Nackens, krampfhaft erfolgende Axendrehungen, später Manögebewegungen nach der rechten Seite. Um diese Zeit entwickelte sich unter starker Schwellung der Iris von dem geschrumpften Tumor aus ein am oberen Pupillarrande von hinten nach vorn ziehender Strang von gelblicher Farbe und mit kolbigem freien Ende; gleichzeitig erschienen am vorderen Pupillarrand ein kleines submiliares Knötchen, und auf der unteren Irishälfte spärliche Fibrinniederschläge. Späterhin kam es auch zu punktförmigen Beschlägen auf der Descemet'schen Membran und der vorderen Linsenkapsel. — Der Exitus erfolgte nach starker Abmagerung des Thieres am 219. Beobachtungstage, unter tonischen und klonischen Krämpfen im linken Facialisgebiet und in den Extremitäten der rechten Seite.

Bei der klinischen Betrachtung dieser beiden Versuche ist zunächst auffallend die Aehnlichkeit der beobachteten Veränderungen mit den leprösen Erkrankungen des Auges beim Menschen, wie sie von Bull und Hansen¹⁾, später von Bökmann²⁾ beschrieben sind. Da in den obigen Versuchen die eventuelle

¹⁾ The leprous diseases of the eye. London 1873.

²⁾ Augenkrankheiten b. Lepra. Centralbl. f. Augenheilkunde von Hirschberg. Mai 1881.

Infectionsquelle in der vorderen Kammer gelegen ist, so interessiren hier besonders die leprösen Erkrankungen der Iris. Nach Bull und Hansen findet sich in der Iris und im Corpus ciliare in der Regel eine gleichmässige Ablagerung lepröser Producte, viel seltener kommt es zu Knotenbildung. Die leprösen Producte bestehen in einer Infiltration des Irigewebes mit kleineren und grösseren, vielgestaltigen bräunlich gefärbten Elementen und vielkernigen grossen Zellen, wie sie dem leprösen Gewebe anderer Stellen eigenthümlich sind. Als Begleiterscheinung dieser Iritis leprosa werden von ihnen auch beim Menschen punktförmige Beschläge auf der Descemet'schen Membran und der vorderen Linsenkapsel beschrieben.

In den Augen beider Versuchsthiere weist die mikroskopische Untersuchung in ausgezeichnete Weise analoge Prozesse auf, deren lepröse Natur durch die Anwesenheit zahlreicher, intacter Leprabacillen erhärtet wird. Bei der für die Leprabacillen sich vortrefflich eignenden Ehrlich'schen Färbungsmethode vermittelt einer Lösung der Farbstoffe in Anilinwasser bewährte sich am besten die Färbung der Bacillen mit Fuchsinanilinlösung und nach der Säurebehandlung folgende Färbung der Zellkerne mit Methylenblau. Bei Verwendung von Bergamottöl an Stelle des Nelkenöls hält sich die rothe Färbung der Bacillen dem Anschein nach dauernd, wohl deshalb, weil Fuchsin in dem ersteren unlöslich, in letzterem löslich ist. Bei Behandlung der Schnitte nach dieser Methode gestatten bereits schwache Vergrösserungen einen Ueberblick über die Verbreitung des leprösen Prozesses, insofern als die reich mit Bacillen gefüllten Zellen sich überaus deutlich als rothe Elemente von dem blau gefärbten übrigen Gewebe abheben.

Bei beiden Versuchsthiern sind Iris und Corpus ciliare von dichten Zügen grosser bacillenführender Zellen durchsetzt, anscheinend entsprechend der makroskopisch sichtbaren, netzförmigen Zeichnung der Iris; die Niederschläge auf der Descemet'schen Membran und der vorderen Linsenkapsel bestehen aus runden Zellen, die fast ausschliesslich in grösserer oder geringerer Menge Bacillen enthalten. Die bei Kan. VII in der Umgebung des implantirten Tumors entstandenen Neubildungen stellen ein Granulationsgewebe dar, welches aus grösseren epithelioiden, aus

spindelförmigen, besonders aber aus Rundzellen zusammengesetzt ist, zwischen denen relativ wenige bacillenführende Zellen sich befinden. Die strangartige Neubildung bei Kan. VIII besteht ebenfalls aus kleinen, reich mit Bacillen gefüllten Rundzellen, die in eine spärliche Menge von Fibrin eingebettet sind.

In allen diesen Producten ist der Reichthum an Bacillen ein so grosser, dass nothwendig eine Vermehrung der eingeführten Pilzmengen stattgefunden haben muss, umsomehr als der implantirte Tumor seinen Reichthum an Bacillen bewahrt hat. Die Stäbchen erscheinen überall intact und zeigen vielfach Sporenbildung, in Gestalt mehrerer ungefärbter Lücken in ihrem Verlauf.

In den tiefer gelegenen Augenhäuten fanden sich keine bacillenführende Zellen, obwohl in dem Befund am N. opticus und am Gehirn der Thiere die Wahrscheinlichkeit einer weiter vorgeschrittenen Infection gegeben zu sein scheint. Bei Kan. VII zeigte sich der Opticus nicht merklich verändert, dagegen fand sich an der Gehirnbasis eine kleinzellige Infiltration der Pia, besonders auf der Seite des erkrankten Auges, allerdings ohne Bacillen.

Der N. opticus des Kan. VIII war besonders in der Nähe der Papille durch eine reichliche, kleinzellige Infiltration seiner Scheide tumorartig verdickt, die Pia an der Basis infiltrirt, und entsprechend der Austrittsstelle des V., VII. und VIII. Gehirnnerven der linken Seite fand sich, die Medianlinie nicht ganz erreichend, ein kleinkirschgrosser Tumor von markigem Aussehen und breiiger Consistenz, der hochgradige Verdrängungserscheinungen an den benachbarten Gehirnthteilen veranlasst hatte. Derselbe grenzt sich durch eine schmale Zone von Granulationsgewebe gegen die Gehirnsubstanz ab und besteht lediglich aus kleinen, gut sich färbenden Rundzellen, ohne Bacillen. Dagegen fanden sich Gruppen von 6—12 Bacillen mit der charakteristischen Farbenreaction unterhalb des Tumors in der Substanz der Medulla oblongata, anscheinend frei in kleinen Lymphspalten, besonders in der Nähe der Pia, ohne dass secundäre Veränderungen in ihrer Umgebung sich constatiren liessen.

Wenngleich es keinem Zweifel unterliegen kann, dass diese Veränderungen am N. opticus und Gehirn Folgen des Experiments sind, so fehlt wegen des Mangels an Bacillen die Berechtigung,

dieselben als lepröse zu bezeichnen und für den Nachweis der Uebertragbarkeit der Lepra zu verwerthen.

In den übrigen Organen der Versuchsthiere fand sich nichts, was für eine Weiterverbreitung der Infection über den Gesamtorganismus sprechen könnte.

2. Implantationsversuche unter die Haut von Kaninchen und Mäusen verliefen sämmtlich resultatslos. Die implantirten Hautstückchen wurden resorbirt, ohne bleibende Veränderungen zu veranlassen.

Anders dagegen bei Katzen.

Zwei jungen Thieren wurde unter aseptischen Cautelen, aber mit Vermeidung von antiseptischen Flüssigkeiten je ein erbsengrosses Stück frisch excidirten Tumors unter die Rückenhaut gebracht und die Haut darüber durch Suturen vereinigt. Bei Katze I kam es zur Bildung eines Abscesses, der anfangs als Tumor unter der verklebten Haut imponirte, schliesslich indess nach aussen perforirte, wodurch das implantirte Stückchen ausgestossen wurde. Bei der Katze II heilte der Tumor ohne Eiterung ein, ohne dass eine palpable Vergrösserung während der Beobachtungszeit von 120 Tagen, nach deren Ablauf der Exitus beider Thiere herbeigeführt wurde, hatte constatirt werden können.

Wie zu erwarten war, fanden sich in der Hautnarbe der Katze I keinerlei lepröse Veränderungen. Anders dagegen bei der Katze II (Fig. 1). Der implantirte Tumor lag abgeplattet und geschrumpft im subcutanen Gewebe, ringsum eingeschlossen und an der Haut fixirt von einem bräunlich gefärbten, neugebildeten Gewebe. Dasselbe stellt sich im Bereich des Tumors an seiner oberen und unteren Fläche nur als eine schmale Gewebsschicht dar, die entsprechend den Unebenheiten seiner Oberfläche stellenweise dadurch etwas breiter erscheint, dass Züge neugebildeten Gewebes mehr oder weniger tief in die Lücken des Tumors eindringen. In horizontaler Ausdehnung ist es dagegen erheblich üppiger entwickelt, indem es mehrere Millimeter weit über die Grenzen des implantirten Stückes hinaus sich zwischen Haut und Muskelfascie hinein erstreckt, wohl deshalb, weil es hier für seine Weiterentwicklung geringeren Widerstand findet. Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich dieses bräunliche Gewebe als ein sehr zellenreiches Granulationsgewebe, das sich von dem gewöhnlichen Granulationsgewebe durch seinen Reichthum an besonders grossen dunkelgranulirten Zellen auszeichnet. Auf dem Durchschnitt zeigt es sich an den beiden Polen des Schnittes aus mehreren länglich keilförmigen, etwas geschlängelt verlaufenden Gewebszügen zusammengesetzt, deren schmale Basis dem implantirten Tumor zugekehrt ist und zwischen denen in spärlicher Menge Fasern des zarten subcutanen Bindegewebes, sowie einige Gefässe erhalten sind. Bei Behandlung der Schnitte nach der

Ehrlich'schen Doppelfärbungsmethode lassen bereits schwache Vergrößerungen erkennen, dass das neugebildete Gewebe dicht durchsetzt ist mit überaus zahlreichen meist grösseren Zellen, welche eine intensive Fuchsinfärbung behalten haben und dadurch lebhaft gegen die blaugefärbten Kerne der übrigen Zellen contrastiren. Bei Anwendung stärkerer Vergrößerungen, besonders bei Oelimmersionssystemen, erkennt man, dass die Zellen ihre rothe Färbung einem ausserordentlich reichlichen Gehalt an charakteristischen Leprabacillen verdanken, die sich übrigens auch in geringerer Anzahl ausserhalb der Zellen in der Intercellularsubstanz finden. Sie zeigen durchweg dieselbe Gruppierung wie im leprösen Gewebe des Menschen. In dem implantirten Tumor sind die Stäbchen ebenfalls intensiv roth gefärbt, die Zellkerne indess nur schwach blau, so dass die Grenzen des implantirten Gewebes gegen das neugebildete, tiefblau gefärbte leicht zu erkennen sind. In welcher Weise übrigens die Weiterverbreitung dieses eigenthümlichen, mit der leprösen Neubildung beim Menschen identisch erscheinenden Gewebes sich vollzieht, zeigen die Bilder der subcutanen Gefässe, in deren Adventitia, wahrscheinlich den Lymphbahnen folgend, sich noch weit über das Granulationsgewebe hinaus Reihen kleiner bacillenführender Zellen finden.

3. Implantationsversuch in die Bauchhöhle bei Katze III in analoger Weise, wie die obigen ausgeführt.

Der Eingriff verlief ohne wahrnehmbare Symptome; die Bauchwunde heilte in wenigen Tagen zu; die Katze wurde am 120. Beobachtungstage getödtet. Der geschrumpfte und verkalkte Tumor lag in einiger Entfernung von der Bauchnarbe fixirt in dem Fettgewebe des Omentum, in ganz analoger Weise, wie der unter die Haut implantirte Tumor, von einem Mantel bräunlich gefärbten Granulationsgewebes umgeben (Fig. 2).

Die ursprüngliche Structur des implantirten Tumors (a) ist nur undeutlich erhalten; hier und da sieht man schwach blau gefärbte Kerne und vereinzelte Gruppen roth gefärbter Bacillen. Der weitaus grösste Theil des letzteren ist nicht mehr nachweisbar und wahrscheinlich durch den Verkalkungsprozess zu Grunde gegangen.

An der Grenze des Tumors nach dem subperitonealen Fettgewebe (c) zu folgt zunächst eine verschieden breite Zone (b) eines theils aus Spindelzellen, theils aus Rundzellen bestehenden Gewebes, das in derselben Weise wie das oben an dem Hautpräparat beschriebene dicht mit bacillenreichen Zellen durchsetzt ist. Besonders deutlich tritt bei diesen Präparaten die Tendenz des eigenthümlichen Processes hervor, sich auf die benachbarten Gewebe, speciell auf das subperitoneale Fettgewebe weiter zu verbreiten, so dass eine allmähliche Substitution des Fettgewebes durch das neugebildete, lepröse Gewebe sich vollzieht. Auf diese Weise kommen hier ganz analoge Bilder zu Stande, wie man sie beim Menschen antrifft, sobald sich der lepröse Prozess von der Haut aus in das Unterhautfettgewebe fortsetzt.

Von der oben erwähnten leprösen Grenzschicht aus sieht man nehmlich schmalere und breitere Züge neugebildeten Gewebes zapfenartig mehr

oder weniger weit in das Fettgewebe hineinragen, indem letzteres durch die Neubildung nicht verdrängt, sondern zur Umwandlung in ein eigenthümliches Granulationsgewebe angeregt und allmählich durch dieses ersetzt wird. Es wirkt demnach der in der Peripherie des implantirten Tumors ablaufende Prozess inficirend auf die Nachbarschaft. Die Art und Weise, auf welche sich dieser Vorgang vollzieht, zeigen die am weitesten in das Fettgewebe hineinragenden Theile der Neubildung, in denen die Substitution des Fettgewebes noch nicht vollendet ist. Hier sieht man die Interstitien des Fettgewebes, und zwar mit einer in peripherischer Richtung allmählich abnehmenden Intensität des Prozesses, weit hinaus mit Zellen infiltrirt und die Fettzellen selbst in demselben Verhältniss, als die Infiltration zunimmt, an Umfang abnehmen, bis sie schliesslich vollständig verschwinden und auf diese Weise die Entwicklung eines continuirlichen Granulationsgewebes gestatten. Die Gefässe des ursprünglichen Fettgewebes bleiben allein erhalten.

Dieses neugebildete Gewebe besteht nun fast ausschliesslich aus leprösen Zellen, d. h. aus meist grösseren Zellen, die mehr oder weniger stark mit Leprabacillen erfüllt sind, zum grössten Theil so reichlich, dass der Kern von ihnen verdeckt wird. Diese leprösen Zellen findet man auch in den infiltrirten Interstitien des Fettgewebes, wo meist bacillenfreie Rundzellen in relativ grösserer Anzahl vorhanden sind als in dem fertig gebildeten Granulationsgewebe. Es macht den Eindruck, als würde die Anhäufung von Rundzellen in der Umgebung der Leprazellen erst durch den Reiz, den diese auf das Gewebe ausüben, veranlasst.

Ueber die Grenzen dieser Neubildung hinaus sieht man auch hier in analoger Weise wie an der Haut, den Blutgefässen des Fettgewebes folgend, Züge bacillenführender Zellen. Diese Züge, vermuthlich den Lymphgefässen entsprechend, bilden stellenweise spindelförmige Einscheidungen der Gefässe (Fig. 3). Von diesen Deposita der Leprazellen aus scheint sich der lepröse Prozess ebenfalls auf das umliegende Fettgewebe in derselben Weise, wie oben beschrieben, fortzupflanzen und dadurch lepröse Heerde mitten im Fettgewebe zu erzeugen, welche nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem implantirten Tumor stehen. Fig. 4 stellt einen wahrscheinlich auf diese Weise entstandenen Tumor — freilich von geringen Dimensionen — dar, welcher seitlich einem kleinen Gefäss anliegt. Fig. 5 zeigt die äusserste Spitze dieses Tumors bei starker Vergrösserung, welche eine Vorstellung von dem grossen Reichthum seiner Zellen an Bacillen giebt. Gleichzeitig sieht man, dass ein geringer Theil der Bacillen auch ausserhalb der Zellen liegt.

Die Ergebnisse der obigen Implantationsversuche scheinen in vieler Hinsicht positiver für die Uebertragbarkeit der Lepra auf Thiere zu sprechen, als diejenigen, auf welche hin Neisser behauptet, wenigstens „locale Lepra“ erzeugt zu haben. In

Uebereinstimmung mit Köbner's Versuchen bekräftigen sie Köbner's negirende Kritik der Schlussfolgerungen Neisser's, indem sie einmal beweisen, dass implantirte Stückchen leprösen Gewebes Monate lang im thierischen Körper erhalten bleiben können, ohne dass die Zellkerne und die Bacillen ihr Tinctionsvermögen einbüßen, und zweitens, dass die Bacillen im Organismus von Katzen und Kaninchen vier resp. sieben Monate sich nicht nur intact erhalten können, sondern sich auch vermehren.

Sie beweisen ferner, dass sich da, wo die Bacillen hingenlangen, Prozesse entwickeln, welche den leprösen Prozessen beim Menschen analog sind, nicht allein in histologischer Beziehung, sondern auch in ihrem progressiven Charakter, in ihrer Tendenz, auf die benachbarten Gewebe inficirend zu wirken.

In welcher Weise die Invasion der Bacillen in das thierische Gewebe erfolgt, ob die Bacillen von Wanderzellen aufgenommen oder in freiem Zustande mit dem Säftestrom in das benachbarte Gewebe transportirt werden, darüber geben die obigen Versuche keine sichere Entscheidung. Denkbar und wahrscheinlich sind beide Arten des Transports. Die Umwandlung bacillenhaltiger, kleiner Rundzellen zu Leprazellen durch Vermehrung der Bacillen innerhalb der Zellen hat ihr Analogon bei anderen bekannten Bakterienkrankheiten.

Dass die oben beschriebenen Prozesse quantitativ nicht sehr ausgedehnt sind, und dass sich während einer relativ kurzen Beobachtungszeit von wenigen Monaten nicht palpable Tumoren entwickeln, wie von mancher Seite verlangt zu werden scheint, kann bei einem Krankheitsprozess nicht befremden, dessen einzelne Infectionsheerde auch beim Menschen so überaus langsame Fortschritte in der Verbreitung auf benachbarte Gewebe zu machen pflegen. Von demselben Gesichtspunkt aus kann man ebenso wenig innerhalb einer so kurzen Zeit eine Allgemeininfektion des Organismus erwarten. Um behaupten zu dürfen, dass eine Allgemeininfektion bei genügend langer Lebensdauer der Versuchsthiere mit Wahrscheinlichkeit wird erfolgen müssen, dazu genügt meines Erachtens der Nachweis allein, dass die Leprapilze im thierischen Organismus culturfähig sind und dass die durch die Pilze angeregten Prozesse einen progressiven Charakter haben.

Wenngleich sich aus den obigen Versuchen eine weitere Stütze für die Annahme ergibt, dass der *Bacillus leprae* das ätiologische Moment der leprösen Neubildung ist, so wird doch der exacte Beweis dieses Zusammenhangs erst dann erbracht werden, wenn es gelingt, Culturen des Leprapilzes herzustellen und mit den auf diese Weise isolirten Pilzen gleiche Resultate zu erzielen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel III.

Sämmtliche Präparate sind nach der Ehrlich'schen Doppelfärbungsmethode (Fuchsin-Anilin und Methylenblau) hergestellt und von Herrn Universitäts-Zeichenlehrer Peters gezeichnet. Die bacillenhaltigen Zellen erscheinen roth gefärbt, die Zellkerne blau gefärbt.

- Fig. 1. Katze II. a Theil des implantirten Tumors; b neugebildetes Gewebe; c untere, der Musculatur, d obere, der Haut zugewandte Fläche. (Hartnack II. 3.)
- Fig. 2. Katze III. a Theil des implantirten Tumors; b neugebildetes Gewebe als Grenzschicht zwischen a und dem subperitonealen Fettgewebe c, in welches Züge neugebildeten leprösen Gewebes hineingewachsen sind. (Hartnack IV. 3.)
- Fig. 3. Katze III. Spindelförmige Einscheidung eines Blutgefässes durch lepröse Neubildung. (Zeiss BB. 3.)
- Fig. 4. Katze III. (Zeiss BB. 3.) Kleiner lepröser Tumor im Fettgewebe, an der Seite eines kleinen Gefässes, welcher nicht in directem Zusammenhang mit dem implantirten Tumor steht. a Grenzschicht in der Umgebung des letzteren; b Theil des neugebildeten Tumors, welchen
- Fig. 5, bei Zeiss, Homogen-Immersion $\frac{1}{12}$ Ocul. II zeigt.