

XXIII.

Spaltpilze bei der „Verruga peruana“.

Von Dr. V. Izquierdo,
Professor der Histologie in Santiago (Chile).

Es ist bekannt, dass die ansteckende Krankheit, welche in Peru endemisch ist und mit dem Namen der „Verruga peruana“ belegt wird, in Chile nicht vorkommt. Die wenigen Fälle, welche in den Hospitälern Santiago's beobachtet werden, kommen von Peru her und heilen meistentheils. Deshalb ist es sehr schwer, frisches Material zu histologischen Untersuchungen zu bekommen.

Vor kurzem erhielt ich von Lima einige Stücke Haut aus der Kniegegend und Vorhaut, welche verschiedene der „Verruga“ genannten Knoten aufwiesen. Das Material war in starkem Alkohol aufbewahrt und zehn Stunden nach dem Tode von einem Individuum genommen, welches der Krankheit erlegen war. Ich habe diese Theile histologisch untersucht, und auf Spaltpilze geprüft. Folgendes ist ein kurzes Resumé der Resultate, zu denen ich gelangt bin, und welche, glaube ich, dazu beitragen werden, die wichtige Frage über die Aetiologie dieser merkwürdigen Krankheit zu erläutern, eine Aetiologie, welche bis jetzt vollkommen in Dunkel gehüllt war. Die detaillirten Resultate meiner Forschungen werden in einer späteren Arbeit erscheinen.

Ziemlich genaue Daten über die Structur der Knoten, welche sich auf der Haut der Kranken bilden, verdanken wir Dounon (*Étude sur la verruga, maladie endémique dans les Andes Péruviennes*. Paris 1871), aber bis jetzt hat Niemand die Gegenwart von Spaltpilzen in denselben angedeutet.

Die krankhaften Hautgebilde, welche das Volk „Verrugas“, d. h. Warzen, nennt, können anatomisch nicht als solche gelten; nie sind sie durch Hypertrophie des Papillarkörpers der Haut gebildet, alle, welche ich untersucht habe, bis zur Grösse eines Taubeneies, sind einfach durch eine bedeutende Wucherung der Elemente des Bindegewebes, und zwar meist des tiefer gelege-

nen, entstanden. Die oberflächlichsten Hautschichten mit der zuweilen sehr verdünnten Epidermis bedecken die Knoten, ausgenommen die Fälle, in denen diese ulcerirt sind. In Betreff des Ortes, wo sich die Knoten bilden, kann man drei Fälle unterscheiden: 1) die Knoten entstehen in der oberflächlichen Hautschicht, in den Papillen selbst, unter dem Malpighi'schen Netz, diese sind gewöhnlich klein, kuglig und zuweilen leicht gestielt; 2) die Knoten entstehen in den tieferen Hautschichten, sind umfangreicher als die vorigen, und wachsen nach der Oberfläche, wobei sie nach und nach die Haut verdünnen, so dass diese auf die äussersten Schichten reducirt ist, und häufig schliesslich ulcerirt; 3) die Knoten entstehen in dem subcutanen Zellgewebe, sie werden dann auch sehr gross, sind kuglig oder eirund, und heben die gesunde Haut in die Höhe in dem Maasse wie sie sich vergrössern, so dass man sie unter der Haut fühlen kann; dabei wird auch die darüber liegende Haut verdünnt.

Structur. Diese Geschwülste werden, wie bemerkt, nur vom Bindegewebe gebildet und bestehen aus einer grossen Menge von Zellen, welche durch Wucherung der normalen Zellen der Haut und des subcutanen Zellgewebes entstanden sind. Die Lagerung dieser Zellen und der Intercellularsubstanz ist der der Sarcome sehr ähnlich. Die Knoten mittlerer Grösse bestehen aus Zellen und einer schwankenden aber geringen Menge Intercellularsubstanz. In den grösseren entwickelt sich im Centrum und auch zuweilen in der Peripherie ein ächtes cavernöses Gebebe identisch mit dem der cavernösen Angiome. Die Knoten, sowohl die der Haut wie auch die subcutanen, sind in eine Kapsel eingehüllt, welche aus concentrischen Schichten faserigen Bindegewebes besteht.

Die Zellen sind häufig kuglig und denen der Granulationen sehr ähnlich; dann existirt sehr wenig Intercellularsubstanz, welche streifig ist, zuweilen jedoch so wenig, dass sich die Zellen gegenseitig zu berühren scheinen. An anderen Stellen sind die Zellen viel grösser, leicht abgeplattet, haben mehrere Kerne, und gleichen den sogen. Riesenzellen; ihre Grösse ist sehr verschieden; sie bilden ein weniger dichtes Gewebe als die kleinen runden Zellen. Die Intercellularsubstanz ist dann reichlicher vorhanden, und deutlich faserig. Bündel von Fasern trennen Zellgruppen,

und umgrenzen zuweilen Räume, in welchen eine oder mehrere Zellen liegen. Mitunter ist die Intercellularsubstanz auch netzartig angeordnet, wie in dem adenoiden Gewebe, und die Zellen sind dann wie in dieser Art des Bindegewebes zwischengelagert. Andere Stellen sind durch ein Gewebe gebildet, welches dem der Fibrosarcome ähnlich ist, mit vielen faserigen Elementen, und diese letzteren herrschen zuweilen so vor, dass die Zellen dort verhältnissmässig selten sind. Die Knoten der „Verruga“ sind also ihrer Structur nach den Sarcomen ähnlich, ohne dass dies ein Grund wäre sie als solche zu betrachten wie Dounon und Renaud es thun, da die „Verrugas“, wie wir gleich sehen werden, in Folge einer Reizung des Bindegewebes durch einen Spaltpilz entstehen, welcher wahrscheinlich dieser Krankheit eigenthümlich ist. In dieser Hinsicht nähern sie sich also den Lepra- und Tuberkelknoten.

Alle Knoten sind sehr reich an Blutgefässen; eine grosse Zahl von Capillaren durchzieht das Gewebe derselben in allen Richtungen, und ein guter Theil derselben ist durch eine grosse Menge von Bakterien verstopft. In einigen Knoten sind die Gefässe, besonders in dem mittleren Theile derselben, sehr dick, und vollständig mit rothen Blutkörperchen angefüllt, an anderen Stellen entwickelt sich ein ächtes cavernöses Gewebe, in welchem das Blut grosse Hohlräume ausfüllt, welche durch anastomosirende fibröse Wände von einander getrennt sind; die Aehnlichkeit mit einem ächten cavernösen Angiom ist vollständig. Es kommen Knoten vor, welche fast ausschliesslich aus solchen Geweben bestehen. Das cavernöse Gewebe scheint vielfach erst zu entstehen, wenn die Geschwulst schon durch die Wucherung der Elemente des Bindegewebes gebildet ist, denn an vielen Stellen sind die Trabekel durch Stränge von Zellen aufgebaut, welche mit denen des nicht cavernösen Gewebes identisch sind. Die kleinen runden Geschwülste, bis zu Erbsengrösse, welche sich in der Vorhaut vieler Kranken bilden, bestehen ganz aus cavernösem Gewebe mit kreisrunden Areolen, deren Trabekeln reich an Zellen sind. Sie entwickeln sich unmittelbar unter der Epidermis, und heben diese in die Höhe, indem sie dieselbe beträchtlich verdünnen. An vielen der Stellen mit cavernösem Gewebe oder sehr grossen Gefässen findet sich nun eine mehr

oder minder beträchtliche Menge von gelben Körnern eingelagert, welche ohne Zweifel von ausgetretenem Blute herrühren.

Spaltpilze. Es ist natürlich, dass ich in dem pathologischen Product einer ansteckenden Krankheit nach Spaltpilzen suchte, wobei ich mich der neuen Methoden bediente, welche die Wissenschaft besitzt, um die Gegenwart von Bakterien in den Geweben nachzuweisen. Meine Untersuchungen haben mich zur Entdeckung eines Spaltpilzes von *Bacillus*form geführt, welchen ich wegen seines innigen Zusammenhangs mit dem Gewebe der Knoten für die Ursache dieser Krankheitsproducte halte, und welcher wahrscheinlich auch die Ursache der Krankheit selbst ist. Dieser *Bacillus* findet sich sowohl in den Knoten selbst, als auch in der anscheinend gesunden Haut, welche dieselben umgibt. Er wird durch verschiedene Anilinfarben gefärbt, durch Fuchsin, Methylviolet, Methylenblau u. s. w., allein mit nichts färbt er sich so schön wie mit Gentianaviolett. Jetzt wenden wir allein diese Farbe an. Präparate nach der Methode, mittelst deren man den Koch'schen *Bacillus* färbt, entfärben sich vollständig in den Säuren, welche die Färbung des *Tuberkelbacillus* unverändert lassen. In einer späteren Arbeit werde ich Näheres über die Technik mittheilen.

Der von mir gefundene *Bacillus* kann bis zu $20\text{ }\mu$ Länge erreichen, aber dies ist selten; die Mehrzahl misst $8-12\text{ }\mu$, und man kann auch bedeutend kleinere finden. Sie sind etwas dicker als die Koch'schen *Tuberkelbacillen*. Die so grosse Verschiedenheit der Länge steht wahrscheinlich im Verhältniss mit den verschiedenen Phasen der Entwicklung oder der Sporenbildung; die längeren finden sich immer im Gewebe der Knoten, ebenso die kleinsten, während die mittelgrossen sich gewöhnlich in der gesunden Haut oder in den Blutgefäßen in der Nähe der Geschwüste zeigen. Wenn man die Bacillen bei schwächerer Vergrösserung, 250fach, (Objectiv 7, Oc. I. Vérick) beobachtet, so erscheinen sie als Stäbchen mit kleinen Anschwellungen oder Knötchen; alle diejenigen mittlerer Grösse aus der gesunden Haut haben dieses Aussehen. Letzteres ist noch viel deutlicher bei den langen Bacillen, welche sich an einigen Stellen der Knoten finden. Wenn man mit homogener Immersion (Vérick 10 hom. Oc. II) beobachtet, so sieht man, dass das Stäbchen aus

einer Reihe kugliger oder nahezu elliptischer Körnchen besteht, die stark von der färbenden Substanz tingirt und mit einander durch eine Substanz verbunden sind, welche weniger stark als sie selbst gefärbt wird. In den langen Stäbchen der Knoten sind die Körnchen weniger nahe beisammen als in denen, welche sich in der gesunden Haut vorfinden; diese sehen gleichförmiger aus. Welches ist die Natur dieser Körnchen? Sind die Stäbchen einfache Ketten von Kokken? Oder sind die Körnchen die Sporen? Meine Meinung ist die, dass diese Körnchen Kokken repräsentiren, so dass also die scheinbaren Stäbchen als Ketten von Mikrokokken aufzufassen sind.

Im Gewebe beinahe aller Knoten findet sich immer eine grosse Menge der beschriebenen Spaltpilze von allen Grössen gruppenweise zwischen den Zellen, sehr selten einzelne, und nie sah ich sie im Inneren der Zellen. Diese Gruppen bestehen aus mehr oder weniger Individuen, welche oft sehr lang sind und innig mit einander verschlungen. Diese langen bacillenförmigen Bildungen sind beinahe nie gradlinig, sondern immer in mehr oder weniger spitzen Winkeln gebogen, indem sie ein Zigzag oder ein S bilden. An einigen Stellen ist das Gewebe diffus von einzelnen oder zu zwei oder mehr verbundenen Kokken durchdrungen, als wenn sich die Mikroben hier vollkommen in die Körnchen aufgelöst hätten, welche sie bilden. An diesen Stellen, welche von Kokken oder kleinen Kokkenketten diffus durchdrungen sind, werden die Zellen des Gewebes zerstört, statt derselben findet man dichte Massen von Kokken.

Im grössten Theile der untersuchten Knoten fand ich im Centrum oder in der Peripherie eine grosse Menge von Capillargefässen und wahrscheinlich auch kleine Venen, welche vollkommen durch compacte Mikrobenmassen verstopft waren. Hier existiren wahre Netze von diesen Gefässen, welche wie mit Massen von Bakterien injicirt zu sein scheinen, und deshalb völlig thrombosirt sind. Wenn in den mit Gentianaviolett gefärbten Gefässen das Gewebe entfärbt wird, so dass blos die Bakterien die Farbe behalten, so erscheinen diese Gefässnetze bei einer schwachen Vergrösserung, als ob sie mit einer violetten Substanz injicirt wären. Diese verstopften Gefässse haben häufig einen grösseren Durchmesser als die normalen, und zugleich

werden sie varicös, so dass sie den Lymphgefässen ähnlich sehen. Dies ist sicher dadurch verursacht, dass die in ihnen zurückgehaltenen Mikroben durch Theilung sich vermehren, und so die Wandungen der Gefäße ausdehnen. Diese Massen sind zuweilen so dicht, dass man die einzelnen Bakterien nicht von einander unterscheiden kann, und man nur eine körnige Substanz sieht; aber in feinen Schnitten und in den Gefässen, in denen die Pilz-elemente nicht so dicht an einander liegen, kann man leicht sehen, dass die ganze Masse, welche das Gefäss anfüllt, nur aus den beschriebenen Mikroorganismen besteht, welche das körnige Aussehen verursachen. Durch dichte Massen verstopfte Gefässen finden sich auch häufig in der Kapsel, welche die Knoten umgibt. Alle diese Gefässen sind für das Blut ungangbar.

In der Haut, welche die Knoten bedeckt, und welche je nach der Grösse dieser mehr oder weniger verdünnt ist, finden sich auch grosse Mengen Mikroben, theils als Stäbchen, theils als Kokkenmassen. Man findet sie in den Capillargefässen der Hautpapillen, deren einige vollkommen durch sie verstopft und ausserordentlich erweitert sind. Im Bindegewebe findet man sie entweder vereinzelt zwischen den Faserbündeln, oder, und dies häufiger, in Gruppen in den Lymphräumen. Hier sieht man eine Proliferation von Zellen, auch finden sich in diesen Räumen grosse Gruppen von Kokken. Die häufig sehr ausgeweiteten Venen der Cutis sind mit Fibringerinnseln angefüllt, in welchen eine gute Zahl dieser Spaltpilze eingeschlossen sind. Im Allgemeinen sieht man um die verstopften Gefässen herum eine Vermehrung der Zellen des Bindegewebes. Es ist auch bemerkenswerth, dass in der Haut, welche die Knoten bedeckt und reich an Bakterien ist, die Mastzellen sehr häufig sind, viel häufiger als in der normalen Haut, aber merkwürdigerweise bilden sie nie Gruppen, sondern liegen stets vereinzelt. Stets finden sich in den Theilen der Knoten, welche aus cavernösem Gewebe bestehen, und wo die Menge des Blutes eine sehr grosse ist und die Gefässen von grossem Durchmesser, nur sehr wenige Mikroben, und im Allgemeinen fehlen sie in den blutgefüllten Räumen beinahe immer; in einigen Gefässen mit sehr dünner Wand, welche voll rother Blutkörperchen geblieben sind, finden sich zwischen diesen einige Exemplare; in den Tuberkeln des cavernösen Gewebes fehlen sie.

Eine Erklärung dieser Befunde vermag ich zur Zeit nicht zu geben.

Die Untersuchung der makroskopisch scheinbar gesunden Haut in gewisser Entfernung um die Knoten herum gab interessante Resultate betreffs der Gegenwart der beschriebenen Mikroben, welche sich häufig und in verschiedenen Mengen im Innern der Blutgefäße finden. Man trifft leicht Capillargefäße der Papillen, welche eine veränderliche Zahl von Spaltpilzen enthalten, aber selten in solcher Menge, dass die Gefäße wirklich verstopft wären, und um diese Capillaren herum bemerkt man zuweilen, aber nicht immer, Symptome einer Zellenwucherung im Bindegewebe. In den Capillargefäßen des Fettgewebes der tieferen Hautschichten und des subcutanen Zellgewebes findet man auch häufig Spaltpilze, welche mehr oder weniger das Lumen der Gefäße verstopfen. Hier sieht man sehr feine Capillaren, welche in ihrem Innern Reihen von gut färbbaren Pilzelementen enthalten. Die grösste Menge der letzteren findet sich in den kleinen Venen, deren Lumen beinahe immer mit Fibringerinnseln gefüllt ist, in welchen sich fast stets eine grosse Zahl der Mikroben zerstreut findet, als ob sie dort von dem Gerinnen des Blutes überrascht worden wären. Oefters findet man sie an der endothelialen Haut des Gefäßes anhängend. Im Innern der Venen, in den Fibrinmassen, finden sich auch Gruppen einzelner Kokken, aber nie habe ich sie in den Capillaren der gesunden Haut getroffen. Selten findet man die in Rede stehenden Pilze im Innern der kleinen Arterien; ich habe sie dort, ein- oder zweimal in geringer Zahl, der endothelialen Haut anhängend, beobachtet. An einigen Stellen der mittleren Hautschicht zeigt sich eine Proliferation der Bindegewebszellen; hier sind Faserbündel durch Gruppen kleiner runder Zellen getrennt, und zuweilen ist die Menge dieser Zellen so gross, dass die Fasern beinahe verschwunden und statt ihrer blos noch Zellen vorhanden sind. An allen diesen Stellen, wo ein Proliferiren der Bindegewebszellen stattfindet, giebt es stets grosse Massen von Kokken, entweder in Gruppen, oder zerstreut zwischen die Zellen und Faserbündel eingelagert. Sind dies die Stellen, an denen die Bildung der „Verrugas“ beginnt? Oder wo sich eine solche bilden sollen, aber sich nicht entwickelte? Spätere Beobachtungen werden vielleicht diese Frage

beantworten können. Mir scheinen es eher verkümmerte Knoten zu sein, denn bei einigen ist das Gewebe im Mittelpunkte zerstört und die Zellen färben sich sehr schlecht als wenn sie alte entartete Elemente wären.

Ich habe jüngst noch Gelegenheit gehabt Erysipelkokken zu studiren und mit den Verrugakokken zu vergleichen; ich kann versichern, dass die beiderlei Mikroben von einander verschieden sich verhalten.

Schlüsse.

1. Die Geschwülste, welche sich in der Haut der an der „Verruga“ Erkrankten bilden, sind ächte Neoplasmen des Bindegewebes, welche sich immer in der Haut oder dem subcutanen Zellgewebe entwickeln. Nie sind es Warzen im anatomischen Sinne.

2. Ihre Structur ist der der Sarcome sehr ähnlich; in vielen derselben findet man Theile, welche nur aus cavernösem Gewebe bestehen.

3. In diesen Neoplasmen findet man in grosser Menge eine bestimmte Art von Spaltpilzen, welche entweder zwischen den anatomischen Elementen, wie Zellen oder Fasern, liegen, oder in den Blutgefässen enthalten sind, welche sie zuweilen völlig verstopfen.

4. Derselbe Spaltpilz findet sich in den Blutgefässen (Capillaren wie Venen) der gesunden Haut und des subcutanen Zellgewebes.

5. Er findet sich ferner in dem Gewebe und den Gefässen der Haut, welche die Knoten bedecken.

6. Es circulirt also im Blute der Verrugakranken ein Schizomycet, welcher durch Reiz auf das Bindegewebe, an gewissen und bestimmten Stellen eine Zellenneubildung verursacht, und damit die Entwicklung der Knoten, welche fälschlich „Verrugas“ (Warzen) genannt werden, bedingt.

7. Es ist nicht anzunehmen, dass dieser Spaltpilz sich erst nach dem Tode entwickelt habe; die grosse Menge der durch die Mikroben thrombosirten Gefässer und seine Gegenwart in den Gefässen der gesunden Haut sprechen für das Gegentheil.

