

II.

Zwei Mykosen des Meerschweinchens.

Von Prof. C. J. Eberth in Halle.

(Hierzu Taf. I.)

I. Chronische, durch Mikrokokken erzeugte Eiterung.

Ein Beitrag zur Kenntniss der pseudotuberculösen Erkrankungen des Meerschweinchens.

(Hierzu Taf. I. Fig. 1—6.)

Unter den Organen, welche am häufigsten und ausgedehntesten die hierher gehörigen Veränderungen zeigen, stehen diejenigen der Bauchhöhle obenan, und unter diesen sind es die Leber, Milz und Lymphdrüsen, welche bezüglich der Intensität und Ausbreitung der Krankheit sich den Rang streitig machen. Insbesondere ist es das Vorkommen älterer Krankheitsheerde in Gesellschaft solcher jüngeren und allerjüngsten Datums in den beiden erstgenannten Organen, speciell in der Leber, welches neben den gleichartigen frischeren Erkrankungen in den Lungen und den Nieren, für eine gemeinsame Ursache spricht und den Gedanken nahe legt, dass die frischeren Prozesse in der Lunge in einem Abhängigkeitsverhältniss zu den älteren Heerden der Leber stehen möchten.

Was nun die Veränderungen in den Bauchorganen betrifft, so sind viele Lymphdrüsen vergrößert und verkäst. Auf Durchschnitten zeigen sie entweder eine gleichmässige, etwas trockne, weissgelbe Masse oder in dem blassen geschwellenen Parenchym kleinere, weiche käsige Stellen. Etwa stecknadelkopfgrosse Heerde von derselben Beschaffenheit finden sich theils isolirt, theils zu Gruppen vereint in der Darmwand. Auch in der Milz kommen submiliare und miliare, graugelbe und gelbe, käsige Einlagerungen vor, und die oft spärlichen Parenchymreste finden sich im Zustand bindegewebiger Schrumpfung.

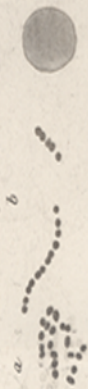
2.



1.



3.



7.



5.



4.



6.



Wie hier, so habe ich in der Leber den Prozess in der ganz acuten Form nie in voller Reinheit zu sehen Gelegenheit gehabt, sondern immer fand ich in Gesellschaft ganz alter Heerde auch eine verschiedene Zahl frischer, von denen die ersteren, wenn auch nicht an Zahl, doch an Ausdehnung überwogen. Die ältesten Heerde bilden entweder hirse- oder hanfkorngrosse, rundliche und unregelmässige käsige Einlagerungen, die häufig von einem Bindegewebssaum, der strahlige Fortsätze in die Umgebung sendet, eingefasst werden. Daneben finden sich dann miliare bis erbsengrosse, scharf umschriebene, mit einem flüssigen, schleimigen, graugelben Inhalt gefüllte Höhlen. Sie machen ganz den Eindruck kleiner Abscesse. Die scheinbar jüngsten Erkrankungen endlich stellen kleine graue, punktförmige, leicht prominirende Einlagerungen dar. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt jedoch, wie ich jetzt schon hervorheben will, dass auch ein Theil von diesen älteren Ursprungs ist. Bei vorgeschrittener Erkrankung der Leber und oberflächlicher Lage der Heerde ist das Diaphragma verdickt und mit der Leberoberfläche verwachsen.

Die in den Lungen gefundenen Veränderungen waren auf die unteren Lappen beschränkt und bestanden in meist submiliaren graugelben isolirten und aggregirten Knötchen und einer graurothen Hepatisation ihrer Umgebung.

Ogleich die hier aufgezählten Veränderungen schon lange bekannt sind, so ist ihre Entstehung doch noch wenig erforscht. Manche der in der Lunge und Leber des Kaninchens und Meerschweinchens vorkommenden tuberkelähnlichen Knötchen sind wohl als Wurm- und Psorospermienknoten nachgewiesen, andere käsige Einlagerungen und graue Cysten der Lunge sind als verkalkte und verkäste Cysticerken und Pentastomen erkannt worden, daneben giebt es aber noch tuberkelartige Knötchen fibröser Natur, käsige Heerde und Abscesse, Entzündungen der verschiedensten Organe mit der Bildung käsiger Producte, über deren Aetiologie so gut wie nichts ermittelt ist.

Dass es sich bei dem uns beschäftigenden Prozesse nicht schlechtweg um eine einfach multiple Erkrankung handelt, das dürfte, wenn man das Gesamtbild der Veränderungen berücksichtigt, sehr wahrscheinlich sein. Scheint doch das Vorkommen

derselben Knötchen in der Lunge und Niere, wie solche in Leber und Milz in grösserer Zahl angetroffen werden, auf eine Propagation des Processes von den Bauchorganen auf entferntere Gebiete hinzudeuten.

So grosse Aehnlichkeit die beschriebenen Veränderungen auch mit der spontanen Tuberculose zeigen, so ergeben sich doch schon äusserlich gewisse Verschiedenheiten. Bei der spontanen Tuberculose finden sich allerdings auch wie hier ältere, in weit vorgeschrittener Verkäsung befindliche Heerde in einem Organ neben frischeren tuberculösen Veränderungen in den übrigen Organen. Aber dort sind es entweder die Lungen oder die Bronchialdrüsen oder beide, in denen die ältesten Veränderungen beobachtet werden, während dagegen bei den pseudotuberculösen Erkrankungen Leber und Milz und abdominale Lymphdrüsen am weitesten erkrankt sind, die Lungen dagegen nur die frischeren Veränderungen bieten. Insofern zeigt der pseudotuberculöse Prozess eine grosse Aehnlichkeit mit der nach subcutaner Impfung am Bauch entstandenen Impftuberculose.

Auch die Entstehung der kleinen älteren Knötchen, in denen weder Eier noch Psorospermien gefunden werden, ist noch sehr fraglich, wenn man sich nicht mit der Annahme beruhigen will, sie seien Residuen von Wurmknoten, in denen sowohl die Parasiten wie die durch sie erzeugten Wucherungen zerfallen sind.

Wir finden aber in der Leber tuberkelähnliche Knötchen, die ihrem Bau nach frische Neubildungen darstellen, die von den echten Tuberkeln eigentlich nur durch die wenig bestimmte Begrenzung und die Abwesenheit von Riesenzellen zu unterscheiden sind. Dahin gehören Anhäufungen lymphatischer Elemente, die sowohl in der Nähe der Gallengänge, aber auch sonst, zerstreut im Parenchym und häufig in Gesellschaft grösserer käsiger Knötchen und Abscesse vorkommen. Wo dieselben im Parenchym liegen, erscheinen sie als Infiltrate der Interstitien zwischen den Zellbalken, die mit Ausnahme einer geringen Compression keine nennenswerthe Störung erkennen lassen.

Ob als ein weiteres Entwicklungsstadium dieser Neubildungen jene aufzufassen sind, in denen die sie durchsetzenden Zellbalken, obgleich die Compression dieser und der Blutgefässe von Seiten der lymphatischen Heerde anscheinend keine bedeutende

war, eine schon ausgesprochene Schrumpfung und Coagulationsnekrose zeigen, mag vorläufig unerörtet bleiben. Bei schwacher Vergrösserung erscheinen diese Partien an gefärbten Schnitten trotz der lebhaften Kernfärbung der lymphatischen Wucherung als lichte, wenig oder nicht gefärbte Stellen in dem stark tingierten Parenchym.

An diese Veränderungen schliesst sich die Umwandlung der lymphatischen Heerde in eine Art hyalinen, leicht faserigen Bindegewebes. Die Neubildung erscheint dann als ein derbes Knötchen, das weder Leberzellen noch Blutgefässe mehr erkennen lässt und neben kleinen zackigen Stern- und Spindelzellen eine Menge feiner, stark tingibler Körnchen und Klümpchen — die Zerfallsproducte der lymphoiden Zellen — einschliesst. In solchen Heerden finden sich auch verschieden grosse riesenzellenartige Gebilde, rundliche, längliche, auch wohl leicht gezackte Klumpen einer feinkörnigen, protoplasmatischen Substanz mit einer oft sehr grossen Zahl randständig gelagerter Kerne. Es ist nicht schwer sich davon zu überzeugen, dass diese Riesenzellenformen entweder Durchschnitten oder Fragmenten von Gallengängen entsprechen, deren Elemente unter dem Druck des indurirenden Gewebes zu diesen riesenzellenartigen Gebilden zusammengeschmolzen sind. Diese Knötchen erreichen mitunter ganz ansehnliche Dimensionen im Vergleich zu den früher erwähnten, indem sie zu grösseren miliaren Bildungen heranwachsen¹⁾.

Die kleineren und jüngeren, aber doch mitunter bereits beginnende Induration zeigenden Rundzellenhaufen sind es nun, in denen gelegentlich noch besondere Bildungen angetroffen werden, von denen ich annehmen möchte, dass sie für die Ursache wenigstens vieler dieser Knötchen, insbesondere der auf eine grössere Zahl von Organen ausgebreiteten zu betrachten sind.

In Mitte dieser Knötchen nemlich finden sich unregelmässige Haufen einer feinkörnigen Substanz, die wegen der Zartheit der sie zusammensetzenden gleichgrossen Körnchen an Essigsäurepräparaten allerdings nicht so leicht, besser aber an Tinctionspräparaten zu erkennen ist. Färbung mit Methylviolett giebt wohl wegen der unvollkommenen Entfärbung der Umgebung

¹⁾ Tuberkelbacillen wurden sowohl in diesen, wie in den übrigen Knötchen vermisst.

keine besonders guten Bilder, bessere Resultate liefert die Gram'sche Färbung, welche wieder von der Tinction mit Methylblau nach Gaffky¹⁾ übertroffen wird. Besonders hinderlich für die Untersuchung ist die grosse Menge oft sehr kleiner, punktförmiger tingibler Körperchen, die Zerfallsproducte von Zellen, in der Umgebung dieser feinkörnigen Massen. Auch durch die Gram'sche Färbung wird übrigens kaum mehr als eine rothviolette Tinction jener Haufen erreicht und ebenso bei Benutzung der Gaffky'schen Methode erscheinen die einzelnen Körnchen, wie intensiv auch die Färbung der ganzen Haufen sein mag, doch immer verhältnissmässig blass. Ich möchte deshalb noch keineswegs annehmen, dass die Mehrzahl dieser aus feinen Mikrokokken bestehenden Haufen nicht mehr ganz frische Vegetationen sind, sondern bereits in einem Degenerations- oder Absterbeprozess sich befinden. Solche abgestorbene Mikrokokkenlager finden sich allerdings nicht selten und bilden dann eine ganz feinkörnige, nicht mehr tingible Punktmasse, welche von einem verschieden breiten Saum noch tingirbarer Mikrokokkenballen eingefasst wird. Aber auch in dieser letzteren, zweifelsohne noch frischen Vegetationszone ist selbst mit den oben erwähnten Methoden doch immer nur eine verhältnissmässig schwache Tinction zu erzielen. Dies gilt in gleicher Weise von den allerkleinsten Mikrokokkenhaufen, welche entweder von einer noch ganz schwachen lymphatischen Wucherung umgeben werden oder noch frei in den Interstitien der Leberzellenbalken und Parenchymzellen liegen. Schon um diese noch sehr jungen Mikrokokkenhaufen erscheint das Parenchym weithin im Zustand einer vollständigen Coagulationsnekrose, die Leberzellen grösstentheils kernlos und in homogene Schollen umgewandelt, die ebenso wenig, wie ihre Kerne, wo dieselben noch einigermassen sichtbar sind, durch Anilinfarben tingirt werden²⁾.

¹⁾ Mittheilungen des Reichsgesundheitsamtes Bd. II. S. 378.

²⁾ Bemerkenswerth ist die grosse Zahl karyokinetischer Figuren in den Parenchymzellen einer solchen Leber mit nekrotischen Heerden. Da ich bei normalen Thieren niemals die Karyokinese so verbreitet gefunden habe, so ist dieselbe hier wohl erst durch den Untergang grösserer Leberpartien ausgelöst worden und als der Ausdruck verbreiteter regenerativer Vorgänge zu betrachten.

Fertigt man vom Saft einer Leber, welche eine grössere Zahl der tuberkelähnlichen Körnchen enthält, oder von dem schleimig-eitrigen Inhalt kleiner Leberabscesse Trockenpräparate an, so erhält man die gleichen Kokken wie auf den Schnittpräparaten, aber nun nach Methylviolettbehandlung intensiv gefärbt. Die Kokken bilden besonders in dem Eiter keine dichteren Anhäufungen, sondern finden sich in mehr zerstreuten Gruppen, die entweder mehr flächenartig angeordnet sind und aus einzelnen kugligen, länglichen und Zwillingskokken bestehen, welche frei ohne gallertige Zwischenmasse zwischen den Gewebszellen liegen, oder diese Kokken sind zu kürzeren, selten längeren Ketten vereinigt. Von den Abscessen, in denen dieselben gefunden werden, sind wohl sehr viele aus Gallengängen hervorgegangen. Man findet nicht nur erweiterte mittelgrosse Gallengänge, sondern um manche Abscesse gelingt es, wenn auch nicht im ganzen Umfang, eine regelmässige Bekleidung von einschichtigem Plattenepithel nachzuweisen.

Die in der Lunge vorgefundenen kleinen submiliaren und miliaren graugelben, theils vereinzelt vorkommenden, theils zu kleinen Gruppen vereinten Knötchen, die dann oft ganz das Aussehen traubenförmiger Abscesse hatten oder jungen kleinen Miliartuberkeln zum Verwechseln glichen, erwiesen sich bei mikroskopischer Untersuchung doch nicht als solche, sondern als zellenreiche, etwas trockene alveolitische, aus gequollenen Epithelien, einfachen Rundzellen und Eiterkörpern bestehende Heerde, neben denen aber eine hauptsächlich durch Granulationszellen erzeugte Infiltration des interstitiellen Gewebes sich fand. In diesem lagern vereinzelt kleine Haufen derselben Kokken, welche oben von der Leber beschrieben wurden, die auch genau so gegen Farbstoffe sich verhielten, wie die obengenannten. Dagegen ist es mir bis jetzt nicht gelungen in der Milz, den verkästen Lymphdrüsen und den käsigen Knötchen des Darms irgend welche Organismen nachzuweisen. Die hier gefundenen Veränderungen waren freilich auch sehr alt und es ist darum wahrscheinlich, dass, wenn dieselben durch Organismen veranlasst waren, diese schon abgestorben und zerfallen waren. Wir haben uns ja bereits an der Leber von dem Vorkommen zahlreicher abgestorbener Mikrokokkenmassen überzeugt.

Vergleichen wir die in der Leber gefundenen Veränderungen, so können wir 2 Gruppen dieser unterscheiden. Einmal solche anscheinend frische und ältere Prozesse, die, wie es scheint, unabhängig von irgend welcher Invasion anderer Organismen sich entwickelt haben. Für eine der hierher gehörigen Veränderungen ist dies wenigstens im höchsten Grade wahrscheinlich. Ich meine nemlich die kleinzelligen Infiltrate um gröbere Gallengänge und in den Interstitien der Acini. Wenigstens wurde im Umkreise dieser Zellhaufen stets die bei Gegenwart mykotischer Prozesse so constante und für das Meerschweinchen so charakteristische Coagulationsnekrose der Parenchymzellen, wie sie auch bei der echten Tuberculose dieser Thiere vorkommt, vermisst. Auch gelang es niemals in diesen kleinzelligen Massen Organismen nachzuweisen. Fraglich könnte es dagegen sein, ob eine andere Gruppe von Veränderungen nicht etwa von früheren Spaltpilzinvasionen abzuleiten ist. Wenigstens stimmen jene in mehreren Punkten ganz überein mit denjenigen Vorgängen, die sich in directem Anschluss an die Gegenwart von Pilzherden entwickeln. Die hierhergehörigen Bildungen stellen nemlich derbe kleine Knötchen dar, die zum Theil aus zerfallenen kleinen Rundzellen, tingiblen Körnern (Kerntrümmern) und nekrotisirtem Leberparenchym bestehen, wozu sich auch manchmal eine echte Wucherung aus jungem Bindegewebe, Granulations- und Spindelzellen gesellt. Freilich lässt sich die Möglichkeit nicht in Abrede stellen, dass diese derben „fibrösen“ Knötchen sich aus einfach interstitiellen chronischen Entzündungsprozessen hervorgegangen sind. Bei der grossen Neigung der Meerschweinchenleber zu Coagulationsnekrosen, ist es ja leicht denkbar, dass auch nicht einmal sehr beträchtliche Circulationsstörungen in Folge derartiger interstitieller Vorgänge diesen Effect haben.

Bleibt demnach die Entstehung der oben erwähnten Bildungen — der kleinzelligen Infiltrate und der derben Knötchen (der älteren nekrotischen Herde) — fraglich, so ist es dagegen höchst wahrscheinlich, dass die übrigen Veränderungen durch eine Spaltpilzinvasion veranlasst sind. Denn die nekrotischen Herde umgeben immer gürtelförmig die Mikrokokkenlager und werden selbst wieder, sobald der Prozess etwas älter ist, von dem noch

intacten Parenchym durch eine verschieden breite Demarcationszone aus Eiterkörpern und Rundzellen getrennt. Später geschieht es denn auch, dass letztere in den nekrotisirten Bezirk eindringen, und damit gewinnen diese Heerde, insbesondere, wenn die eingewanderten Zellen zerfallen, eine grosse Aehnlichkeit mit den früher erwähnten derben Knötchen.

Dass wir es hier nicht mit einer secundären Mykose des in Folge irgend einer Störung nekrotisirten Lebergewebes zu thun haben, das dürfte nach der ganzen Anordnung der Kokkenlager in Mitte der nekrotischen Gewebsbezirke, kaum zu bezweifeln sein, denn dann wäre wohl weniger gerade das Centrum eines solchen nekrotischen Heerdes, sondern eher dessen Peripherie der Angriffspunkt der Spaltpilze.

Auf welchem Wege nun diese Organismen in die Leber gelangt sind, lässt sich vorläufig kaum mit einiger Sicherheit entscheiden. Das Vorkommen von Kokken in Abscessen der Gallengänge lässt allerdings vermuthen, dass sie durch die Gallenkanäle ihren Weg genommen. In den Blutgefässen der übrigen Organe waren sie nicht nachzuweisen und in den Blutcapillaren der Leber liessen sie sich nur an wenigen Stellen constatiren. So stellt sich ein Theil der beim Meerschweinchen vorkommenden pseudotuberculösen Prozesse dar als eine durch Mikrokokken erzeugte chronische und auch gelegentlich zu Metastasen in anderen Organen führende Eiterung. Schon die Kleinheit der in der Lunge gefundenen mikrokokkischen Haufen im Vergleich zu den zahlreicheren grösseren Heerden in der Leber mit den oft so weit gediehenen Veränderungen der Umgebung lässt diese Deutung meines Erachtens ungezwungener erscheinen als die Annahme einer unabhängig von der Pilzinvasion der Leber erfolgte Infection der Lunge.

Meine Versuche die besprochenen Kokken zu cultiviren und zu übertragen, sind leider noch nicht so weit vorgerückt, dass ich schon jetzt über positive Resultate berichten könnte.