

## II.

Ueber *Saccharomycosis hominis*.

Von Dr. Otto Busse,

I. Assistenten am Pathologischen Institut der Universität Greifswald.

(Hierzu Taf. I und II.)

Im 4. Hefte des 16. Bandes des „Centralblattes für Bakteriologie und Parasitenkunde“ konnte ich über eine besondere Art von parasitären Zelleinschlüssen berichten, die bei einer 31jährigen Frau eine chronische subperiostale Entzündung an der Tibia hervorgerufen und eine umfängliche Zerstörung des Knochens mit Bildung von Eiter bewirkt hatten. Ich habe darin ausgeführt, dass sich diese Organismen als Zelleinschlüsse in wirklich ungeheurer Menge in der dicken Wandung eines Abscesses, besonders in der obersten, sehr zahlreiche Riesenzellen enthaltenden Schicht derselben vorgefunden hatten, dass sie sich von diesem Gewebe auf verschiedenen Nährböden züchten und theils mit dem Gewebe, theils durch Culturen auf Thiere übertragen und im Thierkörper zur Vermehrung bringen liessen.

Heute nun, nachdem der Krankheitsfall durch den Tod zum Abschluss gekommen ist und das Sectionsergebniss desselben vorliegt, bin ich in der Lage weiteres über dieses bisher unbekannte Krankheitsbild und die zerstörende Wirkung der Parasiten auf die verschiedenen Organe des menschlichen Körpers mitzutheilen.

Ich beginne zunächst mit der Krankengeschichte, die ich nach den an Ort und Stelle eingezogenen Erkundigungen und den von dem Hausarzte der Patientin, Herrn Dr. Brüning, gegebenen Daten zusammengestellt habe. Alsdann lasse ich das Sectionsprotocoll und im Anschlusse daran die Beschreibung des mikroskopischen Befundes in den einzelnen Organen folgen, daran füge ich meine Beobachtungen über Leben und Wesen des Krankheitserregers, um dann mit dem Bericht der Ergebnisse der Infectionversuche zu schliessen.

Patientin ist die 31jährige Schuhmacherfrau Bertha Kapp aus Anclam, geb. am 13. November 1863 zu Anclam. Sie entstammt einer anscheinend gesunden Familie. Beide Eltern leben und sind bei einem Alter von 59 bezüglich 55 Jahren rüstig und gesund. Auch die 3 Geschwister der Patientin leben und sind gesund. Die Frau selbst hat in ihrem 5. Lebensjahr die Masern durchgemacht und ist seitdem dauernd kränklich gewesen. Sie ist wiederholt längere Zeit ärztlich wegen Scrofulose behandelt worden, die sich in Katarrh der Nase und Bindehaut und Drüsenschwellungen am Halse äusserte. Einmal im Mai 1882 wurden ihr einige Drüsenspackete in der Greifswalder Klinik extirpiert. Nach ihrer Confirmation versuchte sie sich den Lebensunterhalt als Dienstmädchen zu erwerben, musste jedoch ihrer Körperschwäche wegen nach wenigen Jahren diesen Plan aufgeben und lebte nun als Schneiderin im Hause ihrer Eltern, bis sie im September 1889 den Schuhmacher Kapp heirathete. Auch dieser entstammt einer gesunden Familie und ist durchaus kräftig und in jeder Beziehung gesund. Im September 1890 und Mai 1892 machte sie 2 normale Entbindungen durch, die ohne irgend welche Complicationen verliefen — beide Kinder sind kräftig und gesund. Im October 1893 gebar sie ein drittes Kind, das im Gegensatz zu den beiden Geschwistern schwächlich und kränklich war und schon nach 11 Monaten mit erheblichen Drüsenschwellungen am Halse starb. Auch bei der Mutter nahmen die Drüsenspackete an Grösse mehr und mehr zu. Besonders stellte sich nach der ersten Entbindung eine erhebliche, schmerzlose Drüsengeschwulst in der linken Achsel ein. Die eigentliche Erkrankung begann aber nach Angabe der Patientin und ihrer Angehörigen während des letzten Wochenbettes. Bald nach der Entbindung bemerkte die Wöchnerin etwa in der Mitte der vorderen linken Tibiakante eine schmerzhafte Stelle, die trotz der dagegen angewandten Einreibungen stetig, wenn auch sehr langsam, wuchs. Sie consultirte deshalb am 15. Januar 1894 Herrn Dr. Brüning, welcher an der bezeichneten Stelle eine kleine, ausserordentlich schmerzhafte Verdickung bei der ziemlich abgemagerten Patientin constatirte und innerlich Salicylsäure dagegen gab. Das Leiden ging jedoch nicht zurück und im März, nachdem zwischendurch auch der elektrische Strom in seinen verschiedenen Formen angewandt worden war, trat plötzlich eine erhebliche schmerzhafte Schwellung des Kniegelenks mit Erguss im Gelenk ein. Das Bein stand leicht gebeugt und konnte nur unter grossen Schmerzen bewegt werden. Nach einigen Wochen schwoll das Gelenk wieder ab und es trat wieder völlig normale Beweglichkeit ein. Dagegen wuchs die Geschwulst an der Tibia mehr und mehr, dabei wurde auch das Allgemeinbefinden schlechter und schlechter und die Patientin magerte immer mehr ab. Im Mai liess sich in der Geschwulst deutlich Fluctuation nachweisen, weshalb die behandelnden Aerzte, Herr Dr. Schlenska und Herr Dr. Brüning, der Frau zu einer Operation rieten. Nach einem Zögern entschloss sie sich, zu diesem Zweck nach Greifswald in die chirurgische Klinik zu gehen, wo ihr am 15. Juni von Herrn Geheimrath Helferich aus dieser cystischen Geschwulst ein schmierige, bräunliche, dickflüssige

Massen entleert und die Wandung der Höhle mit einem Theil der vorderen Tibiakante entfernt wurde. Das Präparat wurde zur Feststellung der Diagnose — man schwankte zwischen chronischer Entzündung und erweichtem Sarcom — in's pathologische Institut geschickt und bei dieser Gelegenheit fanden wir, dass die Wandung der Höhle in ihrer inneren, sehr weichen, zellenreichen und viele Riesenzellen enthaltenden Schicht von zahllosen intensiv glänzenden, runden Gebilden durchsetzt war, die zum grossen Theile innerhalb der Zellen als Zelleneinschlüsse, zum grossen Theil aber ausserhalb der Zellen, ferner im Gewebe gelegen waren. Auf Anregung meines hochverehrten Chefs, des Herrn Professor Grawitz, welcher sich mit Bestimmtheit für die parasitäre Natur der eigenthümlichen Körper aussprach, habe ich sogleich Untersuchungen über die Vermehrungsfähigkeit der Zelleinschlüsse begonnen und dabei gefunden, dass diese glänzenden Gebilde sich als vermehrungsfähige Parasiten erwiesen und sich sowohl auf verschiedenen Nährsubstraten rein züchten liessen, als auch bei Thieren pathogen wirkten, dass ferner aus ihrem Aussehen, aus der Art ihres Wachstums durch Sprossung, aus der Form und Gestalt der Colonien, aus ihrer Eigenschaft Gährung zu erzeugen, der Schluss gezogen wurde, dass wir es mit einer pathogenen Hefeart zu thun hätten.

Somit war also durch diese Untersuchung festgestellt, dass die Frau Kapp an einer bisher nicht beobachteten, ganz eigenartigen parasitären Entzündung leide.

Auf ihren Wunsch wurde die Patientin, die gut granulirende Wunde mit einem Jodoformgazeverband geschützt, nach Hause in die Behandlung des Herrn Dr. Brüning entlassen, der sie dann vom 17. Juli ab, entsprechend dem von der Klinik ertheilten Rath mit geeignet erscheinender Diät und Arsen behandelte und die Wunde wöchentlich 2—3mal mit Jodoformgaze verband.

Während ihres Aufenthaltes in der Klinik hatten sich auf verschiedenen Stellen der Gesichtshaut Exulcerationen gebildet. Die Anfangs kreisrunden Geschwüre zeigten einen leicht gewulsteten Rand, verloren aber, indem bald mehrere confluirten, ihre runde Form. Trotz sorgfältiger Reinigung mit Sublimat und Schutz durch Zinkpaste oder Heftpflaster hatten, wie Herr Dr. Brüning mir mittheilte, die Geschwüre wenig Tendenz zur Heilung. Auch von ihrem Grunde habe ich am 9. October mit Erfolg die Hefeart cultivirt. Auch der Zustand der Operationswunde an der Tibia verschlimmerte sich sehr bald. Die Haut, die oberhalb und unterhalb der Knochenwunde genäht worden war, musste wieder durchtrennt werden, weil sich darunter Höhlen bildeten, die nach Eröffnung dünnflüssigen, hellen Eiter entleerten. Die Granulationen wurden blass und glasig aussehend. Die Stichkanäle der Nähte, die nach Entfernung des Fadens geheilt und vernarbt waren, nahmen eine bläuliche Farbe an und bildeten, indem von der Wunde her das Gewebe um den Stichkanal herum allmählich nach der Oberfläche hin fortschreitend, eingeschmolzen wurde, Taschen, in denen sich das Secret staute. Jetzt wurde die Wunde feucht mit 2prozentiger essigsaurer Thonerde verbunden und dadurch eine Vergrösserung derselben verhindert.

Seit Mitte August begann das Knie allmählich wieder zu schwollen. Die Schmerhaftigkeit und der Umfang des Kniegelenks nahm bis zum Tode hin beständig zu.

Bald traten auch an anderen Knochen Entzündungsheerde auf. Zunächst zeigte sich seit Mitte September eine schmerzhafe Stelle an der dorsal gelegenen Kante der rechten Ulna in unmittelbarer Nähe des Ellenbogengelenkes, es bildete sich eine an Grösse zunehmende fluctuierende Her vorwölbung an dieser Stelle, die am 9. October von Herrn Dr. Brüning in meinem Beisein incidiert wurde. Es entleerten sich wenige Cubikcentimeter eines rähmigen, gelbbräunlichen, mit Blut vermischt Eiters, in dem sich mikroskopisch neben gewöhnlichen Eiterzellen zahlreiche Riesenzellen und massenhafte, theils intracellulär, theils extracellulär gelegene, der oben beschriebenen Gebilde befunden. Aussaaten von Eiter auf Gelatine u. a. lieferten nur Culturen dieser Parasiten, keine der gewöhnlichen Eitererreger. Ein anderer Knochenheerd bildete sich an der linken 6. Rippe in der Mamillarlinie, wo der durch die schlaffe magere Haut sehr gut durchzufühlende untere Rand der Rippe plötzlich von einer Delle, so gross, dass man bequem die Kuppe des Zeigefingers hineinlegen konnte, unterbrochen wurde. Eine Eröffnung dieses Heerdes wurde nicht gestattet und derselbe nahm bis zum Tode noch erheblich an Grösse zu und bereitete der Kranken grosse Schmerzen.

Ausserdem bestanden schmerzhafe Stellen etwas oberhalb der Ileocöcalgegend und im Nacken. Die Schmerzen in der linken Seite und dem Abdomen wurden mit der Zeit so intensiv, dass nur durch häufige Gaben von Morphin Schlaf und Linderung zu erzielen war.

Gegen Ende October trat zu allem diesem noch häufiger Singultus und wiederholtes Erbrechen zum Theil blutiger Massen hinzu. Der Appetit wurde schlecht und die Abmagerung erreichte den äussersten Grad. Das Bewusstsein blieb während der ganzen Zeit erhalten, irgend welche Symptome von Seiten des Cerebrum waren nicht vorhanden. Der Urin wurde verschiedene Male, zuletzt im October, untersucht und erwies sich frei von Eiweiss und Zucker, enthielt aber in letzter Zeit oft blutige Beimengungen.

Der Puls war bis zuletzt kräftig und regelmässig.

Temperatursteigerungen bis  $38,5^{\circ}$  wurden nur selten constatirt, für gewöhnlich war die Kranke fieberfrei.

Der Exitus trat am 28. November 1894 Mittags ein. Die Obdunction wurde am 30. November, Morgens 7 Uhr, von mir in der Wohnung der Verstorbenen ausgeführt.

Die gracil gebaute, weibliche Leiche befindet sich in dem Zustande excessiver Abmagerung. Die Hautfarbe ist schmutzig-grauweiss, die mässig entwickelte Musculatur befindet sich in Todtentstarre. An der Aussenseite und Vorderfläche des rechten Unterschenkels ist ein tief in den Knochen hineingehendes, von gelblich-röthlichem Granulationsgewebe ausgekleidetes Geschwür, dessen Boden mit schmierigem Eiter bedeckt ist. Das linke Knie ist ausserordentlich dick und prall gespannt. Grössere und kleinere Ge-

schwüre bestehen noch auf der rechten Stirnhälfte unmittelbar über dem Auge und an dem rechten Warzenfortsazte. Die Begrenzungen der Geschwüre zeigen nirgends wallartig erhobene oder gezackte Ränder, sondern sind glatt. In der Umgebung der Geschwüre an der Stirn lässt sich Fluctuation unter der Haut, besonders des oberen Augenlides nachweisen. Auf eine Eröffnung dieser Stelle muss leider verzichtet werden. (Nach Aussage der bei der Section anwesenden Todtenfrau hat sich aus dieser Stelle beim Waschen der Todten eine grosse Menge blutigen Eiters entleert.) Auch am oberen Drittel der Ulnarseite des rechten Unterarms besteht ein ähnliches Geschwür, das tief in die Ulna selbst hineingeht. Auf der linken Brustseite wölbt sich in der Mamillarlinie in Höhe der 6. Rippe die Haut etwas vor, der palpirende Finger bemerkt hier eine mindestens hühnereigrosse, weiche, fluctuierende Geschwulst. Beim Abtasten der Rippe lässt sich an derselben ein erheblicher Defect constatiren. Auf eine Strecke von etwa  $2\frac{1}{2}$  cm ist dieselbe bedeutend dünner als an den übrigen Theilen.

In der linken Achselhöhle liegt eine gut gänseeigrosse, rundliche, weiche, aber nicht fluctuierende Geschwulst.

Die Bauchdecken werden durch einen vom Processus xiphoides links am Nabel vorbei bis zur Symphysis ossium pubis geführten Schnitt getrennt, dabei dringt weder Luft noch Flüssigkeit aus der Bauchhöhle hervor. Das Peritonäum der vorliegenden Darmschlingen ist feucht, glatt und glänzend. Das schwach entwickelte, gänzlich fettarme Netz liegt nach oben gegen das Colon transversum hinaufgezogen und ist vielfach gefaltet aber nicht verklebt. Im Becken finden sich wenige Cubikcentimeter einer trüben, schmutzigbraunrothen, wässrigen Flüssigkeit. Das Zwerchfell steht links in Höhe der 5., rechts in Höhe der 4. Rippe.

Die Milz ist mit der Nachbarschaft theilweise verwachsen, die Oberfläche ist glatt, die Kapsel straff gespannt, grauweiss, nicht durchscheinend. Die Milz misst 12,5 cm in der Länge, 8 cm in der Breite, 4,5 cm in der Dicke. Ungefähr in der Mitte des Rückens der Milz fällt eine grauweisse Stelle auf, in deren Bereich die Kapsel leicht nach aussen vorgewölbt ist. Beim Aufschneiden des Organes findet sich an dieser Stelle in dem sonst röthlichbraunen Parenchym ein etwa wallnussgrosser, grauweisser Knoten, der sich weich anfühlt und sich gegen die Umgebung scharf absetzt. Ein genau so aussehender, nur etwas kleinerer Knoten liegt 1 cm unter dieser Stelle mehr in der Mitte der Milz und ein dritter etwa haselnussgrosser Heerd etwas davon entfernt. Alle drei Stellen sind bis auf centrale Erweichungsheerde in ihrer Consistenz fester, als wie der übrige Theil der sich weich anführenden Milz. Die Pulpa derselben quillt über die Schnittfläche vor, Trabekel und Follikelzeichnung ist verwaschen.

Die linke Niere ist von einer äusserst geringen rostbraunen Fettkapsel umgeben. Nach Herausnahme bemerkt man, dass die letztere in dem unteren Theile und besonders auch auf der Hinterseite der Niere von einer eigenthümlich dickflüssigen, eiterähnlichen Masse durchsetzt ist, die auch zum Theil zwischen Capsula fibrosa und Nierenparenchym eingedrungen ist,

Beim Versuch die Capsula fibrosa abzuziehen zeigt sich, dass auch die äusseren Theile der Rindensubstanz zerstört und in eine grauweisse, dickflüssige Masse verwandelt ist. Um das Präparat zu erhalten, wird von dem weiteren Abziehen der Kapsel Abstand genommen. Die Niere ist 12,5 cm lang, 6,5 cm breit, 4,5 cm dick. In Bezug auf Consistenz bieten obere und untere Hälfte der Niere merkliche Verschiedenheiten dar. Während sich die obere Hälfte ziemlich fest, wie eine normale Niere anfühlt, ist die untere Hälfte ganz ungemein weich. In diesem Theile findet sich beim Aufschneiden ein kugelförmiger, 4 cm im Durchmesser betragender Abscess, der mit einer weisslichen, weichen Masse erfüllt ist, die in ihrem Aussehen an verfetteten Eiter, wie wir ihn in ganz alten eingedickten Abscessen finden, erinnert. Dieser Heerd setzt nicht scharf gegen die Nachbarschaft ab, geht vielmehr allmäthlich in normale Nierensubstanz über, die ihn oben und unten umgibt; seitlich reicht er bis an die, wie oben beschrieben, in diesem Bezirke ähnlich veränderte Capsula fibrosa und bis an den Hilus der Niere. Die Peripherie des Heerdes ist weniger weich als die Mitte, wo sich einzelne verflüssigte Bezirke finden. In der Umgebung dieses grossen Heerdes liegen noch einige kleinere, bis haselnussgrosse, ähnliche Heerde. Eine Communion zwischen ihnen lässt sich nicht nachweisen.

Die noch erhaltene Nierensubstanz enthält wenig Blut, die Rinde ist transparent, die Marksubstanz etwas dunkler wie die Rinde.

Das Nierenbecken überall grauweiss und glatt und transparent.

Die rechte Niere zeigt ähnliche Veränderungen, nur weiter vorgeschritten wie die in der linken. Es findet sich hier schon dicker, rahmiger Eiter auf dem Peritonäum der Nierengegend, auch die Infiltration und Zerstörung des Gewebes um die Niere ist weiter ausgedehnt wie auf der linken Seite. Auch in der rechten Niere befindet sich ein gleich ausschender Heerd wie linkerseits, nur ist derjenige der rechten Niere erheblich grösser und enthält mehr erweichtes, dickem Eiter ähnliches Material und liegt hier in der oberen Hälfte der Niere. Die obere Hälfte der Niere ist 5,5 cm dick, die untere dagegen nur 3,5, die Niere ist 12 cm lang und 6,5 cm breit. Das Nierenbecken ist gesund.

Die Blase liegt eng contrahirt hinter der Symphyse und enthält wenige Tropfen eines trübe aussehenden, dunkelgelben Urins. Die Schleimhaut ist dunkelrot gefärbt und zeigt reichliche Trabekelbildung.

Die Scheide zeigt eine durch cadaveröse Veränderungen dunkel graurothe Schleimhaut ohne erkennbare Veränderungen.

Am äusseren Muttermund bestehen einige narbige Einziehungen, die sich auf der rechten Seite bis in den Cervix fortsetzen: in diesem liegt der graurothen Schleimhaut ein zäher, festhaftender, durchsichtiger Schleim fest auf, die Schleimhaut des Corpus uteri ist röthlich gefärbt, auf ihrer Hinterwand springt ein etwa bohnengrosser, mit breitem Stiel aufsitzender, weicher Polyp vor. Der Uterus ist 8 cm lang, die Dicke der Wand des Fundus beträgt 13 mm, des Cervix 4 mm. Ueber die Schnittfläche springen die vielen durchschnittenen Arterien vor.

Die breiten Mutterbänder sind durchaus zart und nirgends abnorm verwachsen. Das linke Ovarium ist etwa 4 cm lang, die Oberfläche ist höckrig, Consistenz derb, Farbe grauweiss. Die gleichen Verhältnisse weist das rechte Ovarium auf.

Die Excavatio recto-uterina ist leer, der Serosaüberzug hier wie überhaupt an den Beckenorganen zart, grau durchscheinend, glatt und glänzend. Im Rectum befinden sich kleine, feste Kothballen in geringer Menge, die Schleimhaut sieht schmutzig-graubraun aus. Im ganzen Dick- und Dünndarm wenig Inhalt. Auf eine genauere Section des Intestinaltractus muss der Umstände halber verzichtet werden.

Die Leber ist 26 cm lang, 19 cm breit, 8 cm dick. Die Oberfläche ist glatt, der Peritonälüberzug im Ganzen zart, grau durchscheinend, ist nur in dem unteren Theile des rechten Lappens etwas dicker und grauweiss, undurchsichtig. Die Farbe der Leber ist braunroth, Acinuszeichnung tritt durch Braufärbung des Centrums und Weissfärbung der Peripherie besonders deutlich hervor. Die Leber fühlt sich derb an. Heerderkrankungen lassen sich auch nach Anlegung mehrerer Schnitte durch die Leber nicht nachweisen.

Die Brustorgane werden von dem Bauchschnitte aus nach Durchtrennung des Zwerchfells im Zusammenhang herausgenommen. Hierbei entleert sich aus dem linken Pleuraraum eine geringe Menge trübe aussehender Flüssigkeit und es müssen einige Verklebungen an der Vorderfläche der linken Pleura in Höhe der 6. Rippe und Verwachsungen besonders der beiden Lungen spitzen gelöst werden.

Das Pericardium parietale ist in toto mit dem Pericardium viscerale verwachsen, eine Trennung der beiden Blätter von einander ist nicht möglich. In allen Höhlen des Herzens finden sich nicht unbeträchtliche Mengen von Speckgerinnsel. Das Herz ist klein, kaum grösser als die Faust des Individuums. Die venösen Klappen sind für 2 Finger eben durchgängig, die arteriellen Klappen schliessen bei Wassereinguss. Das Herz misst von der Spitze bis zur Basis 7,5 cm, die Aorta ist oberhalb der Klappen 6,5 cm, die Pulmonalis 6,7 cm breit. Das Myocard des linken Ventrikels ist 13 mm dick und von rothbrauner Farbe; unter dem Endocard sieht man einzelne hellere opake Flecken in der Muskelsubstanz. Das Endocard ist grau, zart und durchscheinend, die Sehnenfäden sind zart und dünn. Die Ränder der Klappen sind ebenfalls durchaus zart und ohne Veränderungen. In der Spitze des linken Ventrikels sitzt zwischen den Fleischbälkchen ein trockenes, ziegelrothes Gerinnsel, das dem Endocard fest anhaftet.

Die Pleura der linken Lunge ist in ihrem grösseren Theile von spiegelndem Glanz und durchscheinend, nur in ihrem oberen Bezirke zeigt sie kleinere derbere Stellen, an denen feste derbe Stränge inserieren. Ausserdem findet sich auf der Vorderfläche des Unterlappens eine etwa fünfmarkstückgrosse Fläche, die mit dicker, opaker, nicht ganz weicher Fibrinmasse bedeckt ist. Diese Schicht ist im Centrum am dicksten und verliert sich allmäthlich nach den Rändern hin, an einzelnen Stellen lassen sich kleinste, rothe Blutgefässer im Fibrin erkennen. Dieser Theil der Lunge sass der 6. Rippe an derjenigen Stelle an,

wo sich, wie oben schon erwähnt, ein mit flüssigem Inhalt erfüllter Erkrankungsheerd in den Intercostalmuskeln befindet. Eine Communication dieser Höhle mit dem Pleuraraum besteht nicht, auch nicht nach Ablösung der hier fest verklebten Lunge. Auch die unteren Theile des stumpfen Randes der Lunge lassen den spiegelnden Glanz vermissen. An der Basis der Lunge besteht eine tiefe Einziehung der Oberfläche, die an dieser Stelle weisslich undurchsichtig erscheint und derb anzufühlen ist. Beim Einschneiden auf diese Stelle gelangt man in eine vielkammerige, überhaselnuss-grosse Höhle, die von dicker derber Membran umgeben und mit schmierigem, dickflüssigem, trübem, röthlichbraunem Eiter erfüllt ist. In der Spalte der Lunge dort, wo die zur Brustwand hinüberziehenden Stränge ansetzen, fühlt man 2 etwa bohnengrosse Lungensteine, die von schiefrig aussehendem derbem Gewebe umgeben sind. Im Uebrigen ist das Lungengewebe überall lufthaltig, bis auf einige kleinere Stellen im Unterlappen, die blauroth aussehen und im Niveau tiefer als die Umgebung liegen und sich derb anfühlen. Die Schnittfläche der Lunge ist überall glatt, die Farbe derselben, oben grauroth, nimmt nach dem Unterlappen hin an Röthung zu. Hier ist auch der Gewebssaft reichlicher, wie im Oberlappen, aber überall schaumig und klar. Die Ränder der Lunge enthalten grössere Luftblasen, sehen viel heller aus als wie die anderen Bezirke und fühlen sich bedeutend weicher an. Am Hilus der Lunge liegen einige wallnussgrosse, steinharte Lymphdrüsen, die sich gar nicht aufschneiden lassen. Die Bronchien enthalten ein schleimig-eitriges Secret, die Schleimhaut ist intensiv roth gefärbt. An Arterien und Venen sind Veränderungen nicht wahrzunehmen.

Die rechte Lunge ist an ihrer Spalte ebenfalls durch einige feste Stränge mit der Brustwand verwachsen. Die Pleura des Oberlappens ist feucht, glatt und glänzend, die des Unterlappens dagegen ist mit trocken aussehenden, opaken Fibrinmassen von verschiedener Dicke, besonders in ihren hinteren und unteren Theilen bedeckt. In der Pleura des Mittellappens finden sich kleine, etwa hirsekorngrosse, grauweisse, durchscheinende Knöthen, die sich derb anfühlen.

Die Lunge selbst fühlt sich im Mittellappen und der unteren Hälfte des Oberlappens weich und knisternd an. Die Schnittfläche in diesen Theilen ist von graurother Farbe, nach dem Unterlappen zu wird die Röthung intensiver. Hier ist das Lungengewebe derb, knistert nicht und der abgestrichene Gewebssaft ist blutig, nicht schaumig, trübe. Im Mittel- und dem unteren Theile des Oberlappens lässt sich von der Schnittfläche ein klarer, schaumiger, mit Blut vermischter Gewebssaft abstreichen.

In der Spalte der Lunge findet sich ein etwa hühnereigrosser, fester Knoten, der gegen die Umgebung scharf abgesetzt ist und durch dicke, schiefrig gefärbte, bindegewebige, vielfach mit Kalk durchsetzte Balken in verschiedene Fächer oder Kammern getheilt ist. In diesen Abtheilungen befindet sich ein weisslicher, trockener, weicher, zum Theil verflüssigter Inhalt. Das am meisten Auffallende ist, dass sich dieser ganze grosse Heerd mit leichter Mühe von dem angrenzenden, wenig veränderten, graurothen

Lungengewebe trennen lässt, ohne dass sich etwa ein Narbengewebe, eine Kapsel oder etwas, was wie eine Art pyogene Membran aussähe, als seine Begrenzung ausgebildet hätte.

Von dem linken Pleuraraum aus wird nun der die 6. Rippe umspülende, oben erwähnte Abscess eröffnet und daraus etwa 70 ccm eines dickflüssigen, sehr zähen, bräunlichgelben, mit Blut vermischten Eiters entleert, wovon ein Theil in einem Röhrchen aufgefangen wird. Die Rippe wird mit der Knochenscheere in einer Länge von etwa 6 cm herausgeschnitten. Dies Stück ist an seinen Enden ringsum mit dicken, verschieden consistenten Weichtheillagen besetzt, in der Mitte dagegen ist eine etwa 2½ cm lange Stelle, in deren Bereich der Rippenknochen etwa bis zu Federkielumfang verdünnt und von Periost oder anderen Weichtheilen völlig entblösst ist. Dieser Theil sieht fast todt, wie ein Rindensequester aus und zeigt wie ein solcher zahlreiche scharfe Spitzen und Höckerchen.

Die Schilderung der mikroskopischen Untersuchung möchte ich mit der Beschreibung der Befunde an den Knochenheeren beginnen.

In den drei Abscessen an der linken Tibia, der rechten Ulna und der linken 6. Rippe befand sich bei frischer Untersuchung ein gleichartig aussehender, gelblich-bräunlicher, dickflüssiger, zäher Eiter, dessen mikroskopisches Bild sich in zweifacher Hinsicht von dem gewöhnlichen Eiter unterscheidet. Es finden sich nehmlich in demselben ausser den gewöhnlichen Eiterkörperchen erstens grössere Zellen mit mehreren bläschenförmigen wandständigen Kernen bis zu Riesenzellen hin und zweitens, was ganz besonders auffällt, eine Unmenge von stark lichtbrechenden Gebilden, deren Grösse in den weiten Grenzen von einem rothen Blutkörperchen bis zu einer Leberzelle hin schwankt. Diese hellglänzenden, meist kreisrunden, seltener ovalen Körper liegen zuweilen einzeln in einer etwas grösseren Eiterzelle, meistens aber trifft man deren mehrere oft ganze Gruppen in den Riesenzellen an (cf. Taf. I. Fig. 1). Ihr intensiver Glanz, der dem Lichtbrechungsvermögen von Kalk oder Fett wenig nachgiebt, unterscheidet sie leicht von Zellkernen. Die Mehrzahl der Zelleinschlüsse lässt einen centralen, stärker lichtbrechenden, doppelt contourirten und einen peripherischen, homogen aussehenden Theil erkennen, der von sehr verschiedener Breite den centralen Körper wie eine Kapsel umgibt (Taf. I. Fig. 4). Sind diese Kapseln confluit, so sieht man mehrere doppelt contourirte Gebilde in einer grösseren, unregelmässig gestalteten, hellen Zone liegen (Taf. I.

Fig. 2, 3, 5, 6). Die Kapsel fehlt fast nie bei Parasiten, die in den Zellen liegen, aber auch bei solchen, die extracellulär gelegen sind, ist sie vielfach vorhanden, kenntlich dann daran, dass die Eiterkörperchen im frischen Präparat sich nur in weitem Umkreise um das hellglänzende Körperchen lagern (Taf. I. Fig. 4) und auch bei Strömungen der Flüssigkeit unter dem Deckglase immer dieselbe Entfernung von demselben innehalten. An dem hellglänzenden Theil lassen sich noch verschiedene Einzelheiten erkennen. Zunächst sieht man, dass fast alle von einer doppelt contouirten, sehr scharf gezeichneten Membran umgeben sind, deren Dicke je nach der Grösse der Körperchen schwankt. Im Innern dieser Membran liegen bei vielen einzelne kleinere hellleuchtende Körperchen, ungefähr von der Grösse der Kernkörperchen. Die Zahl dieser kleinen Pünktchen wechselt, es giebt Formen, die nur eins derselben enthalten, und andere, die deren bis 4 oder 5 beherbergen.

Nicht selten sind zwei oder drei dieser Parasiten eng an einander gelagert, entweder so, dass noch das Innere derselben mit einander in unmittelbarer Verbindung steht, oder derart, dass auch an der Berührungsstelle eine die Protoplasmaleiber trennende Membran besteht; in anderen Fällen sitzt einem grösseren ein kleineres Gebilde, wie eine Knospe auf, kurz wir treffen Bilder, die sehr an die bei den Sprosszellen bekannten Bilder erinnern (Taf. I. Fig. 1, 2, 3, 5).

Gegen den Zusatz von Salzsäure, Essigsäure und Natronlauge erweisen sich die Organismen resistent. Auf Zusatz der zuletzt genannten Flüssigkeit treten die Gebilde, indem alles menschliche Protoplasma aufgehellt wird, ungemein scharf und deutlich hervor. Von allen Methoden, die Parasiten zur Anschauung zu bringen und zwischen diesen und Gewebelementen zu differenciren, hat sich uns die Behandlung von Deckglas-, wie von Schnittpräparaten mit 1 prozentiger Natronlaugelösung als die bei Weitem zuverlässigste Methode erwiesen; keins der von uns angewandten zahlreichen einfachen und complicirten Färbungsverfahren hat die Parasiten als solche auch nur ähnlich sicher zur Anschauung bringen und von den Gewebskernen unterscheiden können. Die Natronlauge lässt alle Organismen, ganz gleichgültig in welchem Stadium der Entwicklung, bezüg-

lich der Degeneration sie sich befinden, mit derselben Deutlichkeit hervortreten. Wir können aus eigener Erfahrung jedwedem, der über die Natur etwaiger Zelleinschlüsse in's Klare kommen will, nur auf das angelegenlichste empfehlen, frische Präparate, und zwar mit Zusatz von Natronlauge zu untersuchen. Auch bei Gewebsstücken, die in Alkohol gehärtet und dann geschnitten worden sind, kann man dies Verfahren noch mit bestem Erfolge anwenden.

In Deckglaspräparaten färben sich die central gelegenen doppelt contourirten Theile intensiv mit den gewöhnlichen Kernfärbemitteln. Bei der Färbung nach Gram werden dieselben intensiv blau, die Kapseln bleiben ungefärbt, während die Kerne der Eiterzellen auffallenderweise einen violettbräunlichen Ton annehmen. Von anderen Färbemitteln haben wir noch alkoholische, wässrige und Löffler'sche Methylenblaulösung, alkoholische Fuchsin-, Carbol- und Anilinfuchsinlösung, verschiedene Lösungen von Gentianaviolett und Hämatoxylin und Anilinsaffranin mit gutem Erfolg angewandt.

Schnitte, die durch die gehärtete Abscesswand gelegt sind, lassen bei schwacher Vergrösserung zwei allmählich in einander übergehende Schichten erkennen, eine äussere fibröse und eine innere sehr zellenreiche, in der man schon bei schwacher Vergrösserung im gefärbten Präparat ausserordentlich viele Riesenzellen wahrnimmt. Bevor wir aber näher auf die gefärbten Schnitte eingehen, wollen wir nach dieser oberflächlichen Orientirung einen, wie oben angegeben, mit Natronlauge behandelten Schnitt betrachten. Jeder, der denselben zum ersten Male sieht, wird erstaunt sein über die wirklich ungeheure Menge von Parasiten, die sich in verschiedensten Grössen und mannigfachster Anordnung in dem zellenreichen Abschnitte des Präparates finden (Taf. I. Fig. 14). Man sieht sie einzeln oder in Gruppen, ja ich möchte fast sagen, in kleinen Colonien beisammen liegen, entweder, und dies trifft besonders für die grösseren Formen zu, von dem hellen Hofe umgeben, oder, wie die in Haufen zusammen liegenden kleinen Formen, nackt. Ausserdem bemerkt man Häufchen von kleinen hellen Pünktchen, die wahrscheinlich zerfallene degenerirte Formen oder, besser gesagt, deren Ueberbleibsel darstellen (Taf. I. Fig. 14). Bei einigen wenigen

Formen sind auch ausserhalb des doppelten Contours in dem sonst homogenen Hofe concentrisch um den Mittelpunkt gelagerte kleinste glänzende Körnchen zu erkennen, die wie Kalkkügelchen aussehen, aber bei Behandlung der Schnitte mit dünner Salzsäurelösung nicht schwinden.

Auch in dem derberen fibrösen Theile des Schnittes kommen noch Parasiten und zwar keineswegs ganz selten vor.

Geht man jetzt, nachdem man sich genügend über die Anzahl und die Lage der Parasiten in dem mit Natronlauge aufgehellt Schnitte unterrichtet hat, an die Durchsicht gefärbter, z. B. mit Anilinwassersaffranin und Pikrinsäure behandelter, in Canadabalsam eingelegter Präparate, so wird man thatsächlich zunächst überrascht sein über die anscheinend höchst geringe Zahl der Hefen. Als solche erkennt man nehmlich Anfangs in dem gefärbten Schnitte nur die grossen und grössten oder von einem Hofe umgebenen Formen und erst bei genauerer Durchsicht und beim Suchen nach den im Natronlaugepräparat so massenhaft gesehenen Formen findet man diese hier wieder. Die bei Weitem grösste Zahl der scheinbaren Kerne stellt sich bei näherer Prüfung als die gesuchten Gebilde heraus. Dieselben sind in ihrem Aussehen und Form durch die Schrumpfung im Alkohol ausserordentlich verändert. Die meisten von ihnen haben ihre frühere kreisrunde Gestalt verloren, einen doppelten Contour findet man nur ausnahmsweise. Die kleinen, unregelmässig gestalteten, intensiv roth gefärbten, zu mehreren zusammen liegenden Gebilde werden von dem unbefangenen Beobachter sicher viel eher für Kernbröckel, wie wir sie in den Eiterkörperchen antreffen, als für Parasiten gehalten werden. Bei einer grossen Zahl der kleinen, rundlichen, roth gefärbten Elemente lässt sich überhaupt nicht entscheiden, ob sie Parasiten oder Gewebskerne sind. Auch andere Färbungen geben in dieser Beziehung keine befriedigenden Resultate.

Bei Färbung mit Hämalaun färbt sich, ebenso wie bei der Färbung mit saurem Hämatoxylin und den verschiedenen Carminlösungen ein Theil der Hefen, während ein anderer Theil ungefärbt bleibt. Gentianaviolet dagegen und Methylenblau verhält sich ähnlich wie Saffranin und färbt Kerne und Parasiten in gleicher Weise. Ich habe deshalb, mir die offensichtliche Affinität

der Organismen zu den Anilinfarben zu Nutze machend, Doppel-färbungen angewandt, der Art, dass ich mit einer Carminfarbe vor- und der Löffler'schen Methylenblaulösung nachfärbte. Auf diese Weise gelingt es zwar, einen grossen Theil der Hefen von den Gewebskernen zu differenciren, aber zufriedenstellend ist die Methode durchaus nicht. Weit bessere Resultate erhält man, wenn man den Schnitt mit Hämalaun vorfärbt und nachher für wenige Minuten noch in eine sehr dünne Carbofuchsinslösung bringt, dann treten die Hefen innerhalb und ausserhalb der Zellen als leuchtend hellrothe Figuren hervor, während die Gewebskerne eine intensiv dunkle blaurothe Farbe annehmen; es ist jedoch auch bei diesem Verfahren nicht ausgeschlossen, dass die eine oder andere Hefe, die sich vielleicht in einem besonderen Entwickelungsstadium befindet, ebenfalls blauroth, wie die Kerne erscheint. Immerhin aber hat mir dies Verfahren bei der Beurtheilung der Veränderungen des Gewebes besonders in Nieren, Lunge und Pleura erhebliche Dienste geleistet (Taf. II. Fig. 1).

Zupfpräparate des grossen Heerdes in der rechten Lungen spitze zeigen, dass das erweichte Material darin aus zerfallenen und verfetteten Zellen mit Kerntrümmern und massenhaften der oben beschriebenen doppelt contourirten Gebilde besteht. Riesenzenellen sind nirgends vorhanden, überhaupt findet man in dem erweichten Material wenig gut erhaltene Zellen, man sieht fast ausschliesslich Kern- und Zellpartikel und bröckliges Material. Nur aus der Grenzzone des Heerdes lassen sich noch schöne einkernige und mehrkernige Eiterkörperchen darstellen.

Schnitte aus der Begrenzungszone lassen erkennen, dass die Parasiten schon weit in das makroskopisch noch wenig veränderte Gewebe vorgedrungen sind. In gefärbten Präparaten aus dieser Zone ist der kranke von dem gesunden Theil durch sehr beträchtliche Anhäufung von kleinen Rundzellen unterschieden. Und zwar findet die Zunahme der Kerne von dem Gesunden zum Kranken nicht gleichmässig in allen Theilen statt, sondern wir finden immer heerdweise Anhäufungen der Zellen. Nach dem erweichten Bezirke zu werden die Heerde grösser und confluiren allmählich. Im Centrum der Entzündungsheerde, wenigstens der grösseren, bemerkt man einen Zerfall und eitrige Schmelzung des Gewebes. Hier im Centrum liegen auch die

meisten Parasiten, nach der Peripherie zu nehmen sie an Zahl ab, ohne jedoch hier ganz zu fehlen. Ja man trifft sogar ver einzelte Organismen ausserhalb dieser Heerde in dem scheinbar noch unveränderten Gewebe der Lunge. Gegen den Abscess zu schreitet, zugleich mit der numerischen Zunahme der Hefen, die Erweichung des Gewebes fort (cf. Taf. II. Fig. 2).

Die im Protocolle erwähnten tuberkelähnlichen Knötchen in der Pleura der rechten Lungen enthalten die Hefen in grosser Menge. Aehnlich wie in der Lunge trifft man hier circumscripte Haufen von kleinen Rundzellen, mit grösseren und kleineren Blutungen in ihrer Peripherie und mit zahlreichen Parasiten in ihrem Inneren. Diese liegen nur zum kleinen Theile in den Zellleibern, zum grösseren aber in den Spalten des Gewebes. Riesenzellen wurden in diesen Heerden nicht beobachtet, ebenso wenig Erweichungs- oder Eiterheerde.

Auch in den Abscessen in den Nieren sind sie, wie man sich leicht an einem einzigen frischen Präparate aus denselben überzeugen kann, in ungeheurer Menge vorhanden. Schnitte aus der Grenzzone dieser Heerde zeigen eine sehr erhebliche frische interstitielle Entzündung mit Schrumpfung von Harnkanälchen und Glomeruli. Hier besteht im Gegensatz zur Lunge, wo, wie oben beschrieben, eine mehr heerdweise Anhäufung von kleinen Rundzellen angetroffen wird, eine ziemlich gleichmässige allmählich abnehmende Infiltration des Nierengewebes mit kleinen Rundzellen. Riesenzellen sind nicht vorhanden. Die fraglichen Organismen liegen in dem ganzen entzündeten Gebiet verstreut, nach dem Erweichungsbezirk allmählich an Menge zunehmend.

Auch in der Milz finden sich die Parasiten in grosser Zahl in den Erkrankungsheerden. Riesenzellen sind nicht beobachtet worden.

Betrachten wir nun noch einmal das Krankheitsbild im Ganzen, so haben wir es unzweifelhaft mit einem Falle von chronischer Pyämie zu thun, der sehr an Actinomykose erinnert, sich aber von den gewöhnlichen bekannten Formen der Pyämie unterscheidet

- 1) durch die zahlreichen Beimengungen von Riesenzellen in dem Eiter in den Knochenheerden;
- 2) durch die Anwesenheit der hellglänzenden runden Parasiten in allen Eiterheerden.

Aussaaten, die sowohl am 16. Juni, wie auch am 9. October, wie auch am 30. November von den verschiedenen Eiterheerden auf verschiedenen Nährböden gemacht wurden, lieferten über einstimmend Culturen der schon in meiner ersten Veröffentlichung über diesen Fall beschriebenen Hefeart, zum Theil in Reincultur, zum Theil neben einzelnen unzweifelhaften Saprophyten; so wuchs z. B. in den mit Milzeiter besäten Röhrchen die gelbe Sarcine, in dem mit Lungeneiter Schimmel und grosse dicke Stäbchen. Der unter aseptischen Cautelen am 9. October aus dem Ulnaabscesse gewonnene Eiter lieferte auf den verschiedenen Nährböden Reinculturen des *Saccharomyces*.

Culturen auf schräg erstarrter Gelatine zeigen bei Zimmer-temperatur schon nach 24 Stunden kleinste blendend weisse Colonien, die unter dem Mikroskop kreisrund sind und bei schwacher Vergrösserung schon die einzelnen Organismen als kleinste rundliche Körper erkennen lassen. Sind die Colonien durch mehrere Tage hindurch etwas grösser geworden, so erkennt man, dass sie sich kuppelartig über dem Nährboden erheben und die Gelatine nicht verflüssigen. In Stichculturen bildet sich sehr bald ein Saum am Rande des Stichkanals und eine bedeutende Anzahl weisser, anscheinend kugelrunder Colonien um den Kanal herum, die an Grösse und Menge nach der Tiefe zu abnehmen. In der Strichcultur auf schräg erstarrter Gelatine bleiben die einzelnen Colonien, falls sie nicht gar zu dicht bei einander liegen, längere Zeit isolirt bestehen und confluiren erst nach mehreren Tagen zu einer gemeinsamen leistenförmigen Erhebung. Schneller und üppiger, wie in Gelatine, wachsen sie auf Glycerinagar, weniger gut auf gewöhnlichem Agar und auf Blutserum. Culturen auf dem letzteren Nährboden sehen nicht wie die auf Gelatine trocken und milchig-weiss aus, sondern sind vielmehr durchscheinend, ja fast wasserklar.

In Bouillon bildet der Parasit einen dicken schleimig-weissen Bodensatz. Aehnlich ist sein Verhalten in flüssigem, saurem Backpflaumendecocat in den ersten Tagen nach der Besäung. In späteren Stadien bildet sich an der Oberfläche dieser Flüssigkeit, besonders an dem Glasrande eine schmutzig-grauweiss ausschende, oben eintrocknende Masse, die sich unter dem Mikroskop auch als eine Anhäufung dieser Hefepilze, allerdings meist in degene-

rirtem Zustande ausweist. Der Bodensatz im Pflaumendecocct nimmt mit der Zeit eine erhebliche Dicke an. In einem Röhrchen, das 6 cm hoch mit der Nährflüssigkeit gefüllt war, war der Bodensatz nach 5 Monaten über 1 cm dick.

Auf erstarrem Pflaumendecocct wächst der Sprosspilz ähnlich wie auf Gelatine, nur üppiger, und die Colonien verlieren hier in den meisten Fällen sehr bald die weisse Farbe, sie werden graubraun, ja mit der Zeit sogar grauschwarz. Legt man jedoch von den so verfärbten Pilzrasen Tochterculturen an, so sind diese wieder ganz weiss, welche Farbe sie auf der Gelatine dauernd behalten, auf Pflaumendecocct jedoch bald wieder mit der dunkleren vertauschen.

Am üppigsten aber gedeihen die Sprosser auf Kartoffeln. Hier kommt es meistens gar nicht zur Bildung isolirter Colonien, dieselben confluiren vielmehr sehr bald und schon 24 Stunden nach der Besäung findet man entsprechend dem Aussaatstriche einen dicken schmutzig-weissen Wulst, der sehr schnell wächst und je nach dem Feuchtigkeitsgehalt der Kartoffel bald dickflüssig, bald ganz trocken zu sein scheint.

Eben so anspruchslos wie in Bezug auf die Nährböden, ist die Hefe in Bezug auf die Temperaturen. Sie wuchsen bei Zimmertemperatur, aber auch noch bei 38°. Auch bei 10° C. war noch unzweifelhaftes Wachsthum erkennbar. Höhere und niedere Temperaturen habe ich nicht probirt, es ist mir aber sehr wahrscheinlich, dass die Grenze nach beiden Richtungen hin sich wird noch erweitern lassen.

Die Lebensdauer der Culturen ist sehr bedeutend. Es gelang von einer 5 Monate alten Colonie auf Glycerinagar, sowie von 3 Monate alten Kartoffel- und Pflaumendecocctculturen, Tochterculturen anzulegen.

In den späteren Stadien erfolgt aber das Wachsthum nicht wie im Anfang, gleichmässig an allen Stellen, vielmehr sehen wir dann, dass sich über die bisher gleichmässig ebene Oberfläche einzelne kleine Höckerchen hie und da erheben.

Auch die einzelnen Organismen verändern eben so wie die Culturen mit der Zeit ihr Aussehen. In ganz jungen Colonien treffen wir fast ausschliesslich kleine hellglänzende, kreisrunde, einfach contourirte Formen, die bei Oelimmersion eine eben

wahrnehmbare, zarte Körnung in ihrem Innern erkennen lassen (cf. Taf. I. Fig. 8). Die Grösse der einzelnen, meist von einem hellen Saum umgebenen Gebilde schwankt, man trifft ganz kleine, etwa kernkörperchengrosse neben Formen, die vielleicht die Grösse eines Endothelkernes haben. Die Mehrzahl aber zeigt einen Umfang etwas grösser, wie die rothen Blutkörperchen. Die Form ist in den weitaus meisten Fällen kugelrund, nur selten sieht man in jungen Colonien längliche, ovale Gebilde. Ganz vereinzelt findet man hier auch Hefezellen, die schon einen doppelten Contour besitzen. Der doppelte Contour tritt, so weit meine Beobachtungen reichen, erst mit zunehmendem Alter auf und ist unzweifelhaft als Membran zu deuten, wobei hier unentschieden bleiben sollen, ob die Membran erst später gebildet wird oder ob sie etwa, obwohl schon von der ersten Bildung an vorhanden, erst mit zunehmendem Alter durch Retraction des Protoplasmaleibes sichtbar wird. Die Dicke der Membran wechselt sehr je nach der Grösse der Zellen. Zugleich mit ihrem Sichtbarwerden treten auch gewöhnlich Veränderungen im Zellinnern auf. Die Körnchen werden grösser und zahlreicher, ihr Glanz nimmt zu, bis dann später endlich einzelne grössere, intensiv glänzende Kügelchen im Innern der Hefen zu unterscheiden sind, und dem Beschauer wie etwa die grossen Nucleoli aus Geschwulstzellenkernen entgegenleuchten.

Die Vermehrung der Hefen geschieht, so weit beobachtet, lediglich durch Sprossung. Aus einer grösseren Hefezelle entsteht an einer oder an mehreren Stellen der kugelrunden Oberfläche zunächst eine kleine spitze Hervorwölbung, die sich vergrössert und allmählich eine kuglige Gestalt annimmt und nun wie ein kleinstes Knöpfchen der grösseren Kugel aufsitzt. Die junge Hefezelle vergrössert sich, um dann später ebenso wie die Mutterzelle Sprossen hervortreten zu lassen. So entstehen grössere Sprossverbände, ähnlich denen der bekannten Hefearten (cf. Taf. I. Fig. 9, 10). Bei derartig bisquitförmig zusammenhängenden Hefezellen älterer Culturen sind meistens beide Formen vollständig von einer Membran umgeben, die also an der Be- rührungsstelle die Zelleiber von einander trennt. Sehr viel seltener besteht noch eine Communication des Zellinnern, indem

dann eine gemeinschaftliche Membran beide Zellen umgibt (cf. Taf. I. Fig. 9 a).

Mit der Heidenhain'schen Färbung mit Eisenoxyd-Ammoniak, Hämatoxylin u. s. w. lässt sich in den jungen Hefezellen ein Kern nachweisen, der in seiner Form und Grösse, wie dies ja für die Kerne der Pilze Regel ist, sehr variirt. Auf Tafel II in Figur 3 sind eine Anzahl derselben abgebildet.

Die Bildung von Sporen in den Hefen herbeizuführen, ist mir noch nicht gelungen, dagegen gelang es sehr leicht, Gährung mit ihnen zu erzeugen.

Zu diesem Zwecke wurden V-förmig gebogene Glasröhren mit Traubenzucker-Bouillon gefüllt und dann mit den Hefen besät und nun auf der einen Seite luftdicht verschlossen, indem zugleich die Höhe des Standes der Flüssigkeit in dem Schenkel markirt wurde. Schon nach 24 Stunden konnte man bei einer Temperatur von 23° ein Tiefertreten der Flüssigkeit in dem verschlossenen Schenkel constatiren und 36 Stunden nach der Besäung erreichte die Kohlensäureentwicklung ihren Höhepunkt. Um für die chemische Untersuchung grössere Flüssigkeitsmengen zu gewinnen, besäte ich grössere, mit Traubenzuckerbacillen oder Pflaumen-decoct gefüllte Glaskolben mit den Hefen und nach Ablauf der Gährung ergab die Untersuchung, die in dem chemischen Institut der hiesigen Universität von Herrn Privatdocenten Dr. Bilz vorgenommen wurde, das Vorhandensein von Kohlensäure und Alkohol.

In mehrere Monate alten Culturen trifft man ganz riesenhafte Formen mit geschichteten Membranen und stark gekörntem Protoplasmaleib, neben anderen ganz kleinen, kreisrunden, doppelt contourirten Hefezellen (cf. Taf. I. Fig. 11, 12).

Um die Wirkung dieser ersten pathogenen Hefeart auf den Thierkörper genauer zu studiren, wurden in den verschiedensten Modificationen Infectionsversuche vorgenommen. Am 16. Juni brachte ich minimale Mengen der Abscessmembran einem Kaninchen in das Knochenmark der rechten Tibia. Ein um das Bein gelegter Gummischlauch hatte leider den üblichen Effect, dass daselbe abstarb. Ich amputirte deshalb am 19. Juni das Bein und konnte constatiren, dass das ganze Mark des Knochens von massenhaften Parasiten durchsetzt war und eine beträchtliche Vermehrung derselben stattgefunden hatte.

Zu gleicher Zeit, wie dies Kaninchen, inficirte ich einen Hund, indem ich ihm eine Platinöhse der weichen inneren Gewebschicht der Abscesswand unter das Periost der Tibia verpflanzte und dann die Wunde durch Naht schloss. Aber schon nach drei Tagen brachen die anfänglich gut verklebten Wundränder wieder auf und es entleerten sich grosse Mengen eines dünnflüssigen, ziemlich klaren Eiters, in dem sich innerhalb und ausserhalb der Eiterzellen zahlreiche der doppelt contourirten Parasiten vorfanden. Die Eiterabsonderung hielt ungefähr 12 Tage lang an, und das Wundsecret enthielt, wie dies die täglich vorgenommenen Untersuchungen ergaben, stets die Hefen in beträchtlicher Menge. In den späteren Tagen dieser Eiterung zeigten sich neben den gewöhnlichen Eiterzellen auch grössere Zellen mit mehreren Kernen und einem oder mehreren Hefen in ihrem Innern. Auch in dem Granulationsgewebe der Wunde, besonders in der Tiefe derselben, fanden sich die Parasiten. Allmählich aber schloss sich die Wunde. Es blieb noch einige Wochen hindurch eine etwa bohnengrosse Geschwulst in der Narbe fühlbar, allmählich schwand auch diese, und nach etwa 3 Monaten war ausser der Narbe nichts Abnormes mehr an dem Bein zu constatiren.

Von dem Eiter dieses Hundes injicirte ich am 22. Juni einem Kaninchen 0,35 ccm in die Bauchhöhle. Am 25. Juni starb das Thier und ausser einer frischen fibrinösen Peritonitis fanden sich bei der Section noch verschiedene, hämorrhagische, subserös gelegene Entzündungsheerde in den Bauchdecken, etwa fünfpfennigstückgross, und frische Hyperplasie der retroperitonealen Lymphdrüsen.

Da sich sowohl in diesen, wie auch in den Entzündungsheeren der Bauchwand die Organismen fanden, so implantirte ich ein Stück der entzündeten Stelle einem Hund unter die Haut des Oberschenkels.

Auch hier verheilte die Wunde Anfangs, brach aber wieder nach einigen Tagen auf und wieder entleerte sich ein ähnliches Secret, wie in dem ersten Falle, in dem die Hefen oft in ganzen Nestern anzutreffen waren. Nach einigen Wochen liess die Eiterung nach, die Wunde schloss sich, ohne dass die Narbe etwas Auffallendes dargeboten hätte.

Alle diese Versuche liessen es noch zweifelhaft erscheinen, ob die Eiterung durch die Hefen hervorgerufen ist, weil sich ausser diesen noch Beimengungen anderer Organismen fanden. Nach Gewinnung von Reinculturen wurden deshalb also bald Impfungen damit vorgenommen und zwar zunächst in ähnlicher Weise wie angegeben. Es wurden unter aseptischen Cautelen Periostwunden angelegt und mit einer Nadelspitze voll von der Reincultur inficiert. Die bald danach eintretende Eiterung verschwand aber immer wieder nach wenigen Wochen und die Wunde heilte aus.

Aehnlich ging es bei einer Reihe von anderen Versuchen, bei denen ich etwas von der Cultur an aseptischen Wunden der Ohrknorpel von Kaninchen und Hunden brachte. Die Wunden schlossen sich oberflächlich, bis sie nach wenigen Tagen von der Tiefe her wieder aufbrachen, um wenige Tropfen von angestaute Eiter zu entleeren, in dem sich die Hefen in grosser Zahl vorfanden. Auch hier heilte der Prozess schliesslich aus unter Hinterlassung einer knötchenartigen Verdickung des Knorpels, in der sich aber z. B. nach 5 Monaten keine der Parasiten mehr nachweisen liessen.

Dass die auf den Nährböden gezüchteten Hefen thatsächlich identisch mit den in den Erkrankungsheerden der Frau Kapp gefundenen Parasiten waren, ging aus den Veränderungen, die dieselben im Thierkörper erlitten, zur Evidenz hervor. Nach Einimpfungen auch junger Hefeculturen zeigen die im Gewebe befindlichen Organismen sammt und sonders einmal den doppelten Contour und zum anderen findet sich ein heller homogener Hof, der sie von dem Thierprotoplasma trennt und wie eine Kapsel umgibt, genau so, wie wir dies in den Präparaten z. B. der Abscesswände gefunden haben. Dieser homogene Saum, den wir in keiner der Culturen antreffen, tritt allemal erst auf, wenn die Organismen wieder in den Thierkörper eingeführt sind. Woraus er besteht, wie er chemisch zusammengesetzt ist, ob er vom Wirth oder von Parasiten geliefert wird, habe ich nicht entscheiden können. Gerade dieser helle Hof verleiht den Parasiten ein ausserordentlich charakteristisches Aussehen und lässt ihre Aehnlichkeit mit den Zelleinschlüssen, die z. B. bei der Paget's disease der Brustwarze von Wickham und Darier u. A.

beobachtet und abgebildet wurden, besonders deutlich hervortreten.

Nicht unerwähnt möchte ich lassen, dass bei einem Hunde, dem ich von dem Eiter aus der Lunge etwas unter das Periost der Tibia impfte, zur Zeit noch, d. h. 2 Monate nach der Infection, eine über wallnussgrosse, sehr weiche, aber solide Geschwulst besteht, die langsam gewachsen ist und anscheinend noch zunimmt. Histologisch besteht sie aus einem sehr weichen, sehr blutgefäßreichen, stark ödematischen Granulationsgewebe mit grösseren und kleineren verfetteten Stellen. Hefen habe ich bis jetzt aber nur in dem Secrete der Wunde, nicht aber in dem Geschwulstgewebe selbst nachweisen können.

Auch nach subcutanen Injectionen grösserer Mengen von Hefen aus Bouillonculturen haben sich bei Hunden nur entzündliche Verdickungen gebildet, die aber nach einigen Wochen spontan zurückgingen. Auch intravenöse Injectionen riefen bei Hunden und Kaninchen keine Allgemeinerkrankungen hervor.

Dagegen starben weisse Mäuse, denen ich Schwemmculturen von  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  ccm Menge in die Musculatur des Rückens injicirte im Zeitraum von 4—10 Tagen. An der Injectionsstelle fanden sich neben degenerativen Veränderungen, wie sie sich in umfangreicher Fettmetamorphose des Muskels zu erkennen gab, auch entzündliche Prozesse, bestehend in einer erheblichen Kernvermehrung, und ganze Colonien der Hefen. Auch im Blut waren massenhafte Hefen vorhanden und besonders enthielten die Gefässe der Niere und Lunge zahlreiche Anhäufungen derselben, wieder umgeben von dem homogenen Hof. In der Lunge waren auch Hämorrhagien in der Umgebung dieser so angefüllten Blutgefässer erkennbar. Fig. 4 auf Tafel II stellt ein gefärbtes Schnittpräparat einer 4 Tage nach der Infection verendeten weissen Maus und Fig. 13 auf Tafel I einen mit Natronlauge behandelten Schnitt desselben Objectes dar, in welchem die so charakteristischen homogenen Höfe deutlich hervortreten. In dieser Zeichnung sieht man auch innerhalb der Nierenepithelien einzelne in Gruppen zusammenliegende, kleine, hellglänzende Punkte, die ich für abgestorbene, theilweise zerfallene Hefen halte.

Wir kommen zum Schluss. Aus dem Angeführten ist ersichtlich, dass wir es in dem vorliegenden Fall mit einer bisher

noch nicht beobachteten Krankheit zu thun haben, die sich unter dem Bilde der chronischen Pyämie darstellt und der Actinomykose von allen bekannten Krankheitsformen am meisten ähnelt. Als der Erreger dieser eigenartigen Erkrankung hat sich eine Hefearth herausgestellt, die theils intracellulär, theils extracellulär in dem Gewebe, das sie zerstört, lebt. Wir haben deshalb in bewusster Anlehnung an den Namen Actinomycosis wegen der Aehnlichkeit des Krankheitsbildes und in Anbetracht der Thatsache, dass dies der bisher einzig dastehende Fall ist, in dem durch eine Hefearth eine Gewebskrankheit hervorgerufen wurde, für unser Krankheitsbild den Namen „Saccharomycosis“ gewählt und wir sind der festen Ueberzeugung, dass es nach Bekanntwerden dieses Falles und nachdem einmal die Aufmerksamkeit auf diesen Punkt gelenkt ist, künftighin noch öfter, vielleicht schon sehr bald gelingen wird, Hefen als die Ursache derartiger chronischer Erkrankungen aufzufinden. Das Haupterforderniss für erfolgreiches Suchen nach diesen Parasiten erscheint mir allerdings die Untersuchung des frischen, ungefärbten, eventuell mit Natronlauge aufgehellten Präparates. Nur auf diese Weise wird man sicher sein, die Parasiten nicht zu übersehen.

#### Schlussfolgerungen.

Wir lernen unter dem Namen Saccharomykose eine unter dem Bilde chronischer Pyämie verlaufende, durch eine pathogene Hefearth hervorgerufene Infektionskrankheit kennen, bei der sich eitige Zerstörungen der Haut, der Cornea, der Knochen, Lungen, Nieren und der Milz vorgefunden haben.

Die Hefepilze liegen entweder in den Zellen als sogenannte „Zelleinschlüsse“ oder aber ausserhalb der Zellen in den Spalten des Gewebes, theils nackt, theils von einem homogenen Saum, wie von einer Kapsel umgeben.

Die meisten der Parasiten lassen innerhalb der Kapsel ein doppelt contourirtes Centrum mit einem oder mehreren glänzenden Körpern erkennen. Die Gestalt der Gebilde ist meist kreisrund, die Grösse schwankt zwischen der eines grossen Kernkörperchens und der einer Leberzelle.

Die Hefen lassen sich in Bouillon, auf Gelatine, Agar, Blutserum, Glycerinagar, Kartoffeln und saurem Pflaumendecocat

züchten. Die Culturen auf den meisten Nährböden haben eine weisse Farbe und wachsen bei Temperaturen zwischen 10—38° C.

In jungen Culturen zeigen die einzelnen Organismen einen einfachen Contour, erst nach mehreren Tagen lassen sie eine deutliche Membran erkennen.

Die Hefen erregen in Pflaumendecocyt und Traubenzuckerbouillon eine bedeutende Gährung, deren Produkt Alkohol und Kohlensäure ist.

Die Hefen lassen sich auf Thierkörper übertragen und hier zur Vermehrung bringen, sie bewirken eine locale, eventuell zur Eiterung führende, aber allmählich verheilende Entzündung.

Bei weissen Mäusen führen sie den Tod herbei und sind dann in grosser Menge im Blute zu finden.

---

### Erklärung der Abbildungen.

#### Tafel I.

- Fig. 1. Riesenzelle aus dem Abscess der Tibia mit zahlreichen Hefezellen in ihrem Innern.
- Fig. 2. Ebendaher; stellt kleinere Sprossverbände, die von einem gemeinschaftlichen homogenen Hof umgeben sind, dar.
- Fig. 3. Dasselbe.
- Fig. 4. Extracellulär gelegene Hefezelle mit sehr breiter homogener Zone. a Eiterzelle.
- Fig. 5 und 6. Gruppen von Hefen mit gemeinschaftlicher Kapsel.
- Fig. 7. Grössere runde Zelle mit mehreren Parasiten in ihrem Innern, aus dem Eiter des Ulnaabscesses. Um die Zelle liegen gewöhnliche Eiterkörperchen.
- Fig. 8. Junge Hefen aus eintägiger Kartoffelcultur in allen Stadien der Sprossung.
- Fig. 9. Kleinere Sprossverbände aus 3 Tage alter Bouilloncultur. Im Innern der Zellen sind schon vielfach die hellglänzenden Körperchen vorhanden. a zeigt zwei Hefen, deren Zellleib noch mit einander in Verbindung steht.
- Fig. 10. Einzelne Zellen und grössere Sprossverbände aus einer 3tägigen Bouilloncultur.
- Fig. 11 und 12. Grosses wahrscheinlich degenerierte Hefezellen mit sehr dicken, theilweise geschichteten Membranen aus einer 6 Monate alten Cultur in flüssigem Backpflaumendecocyt.
- Fig. 1—12 sämmtlich bei Zeiss apochrom. Oelimmersion Apert. 1,30, Ocul. 4.

Fig. 13. Schnitt aus der Niere einer mit Hefen infizirten Maus mit 1prozentiger Natronlaugelösung aufgehellt. Die Hefen liegen theils im Glomerulus, theils zwischen den einzelnen gewundenen Harnkanälchen. In den Epithelien derselben kleine hellglänzende Punkte, wahrscheinlich Zerfallsprodukte von degenerirten Hefen darstellend.

Fig. 14. Schnitt aus der Abscesswand der Tibia in Wasser ohne jeden Zusatz untersucht. Zahlreiche Hefen innerhalb und ausserhalb der Riesenzellen. Rechts unten eine Gruppe degenerirter Hefen. Zeiss, apochrom. Trockensystem Apert. 0,95, Aequivalent Brennweite 3 mm, Ocul. 4.

#### Tafel II.

Fig. 1. Schnitt aus der Wand des Abscesses an der Tibia. Rechts derbes fibröses Gewebe, das nach links allmählich zellenreicher wird. Innerhalb der Riesenzellen sieht man zahlreiche roth gefärbte Parasiten. Links oben grosse Formen in degenerirtem Gewebe, darunter ein Haufen blauer Gebilde, die wohl nur zum Theil aus Gewebskernen, zum grösseren Theil aber aus Hefen bestehen. Schnittpräparat mit Hämalaun und Carbolfuchsin gefärbt, in Kanabalsam eingebettet.

Fig. 2 zeigt eine Stelle aus dem entzündeten Lungengewebe. Gefärbt wie Fig. 1.

Fig. 3. Hefen aus einer 3 Tage alten Kartoffelcultur. Die Kerne sind nach der im Text angegebenen Methode blau gefärbt. Zeiss, apochromat. Oelimmersion Apert. 1,30, Ocul. 8.

Fig. 4. Schnittpräparat aus der Niere einer an Saccharomykose verstorbenen weissen Maus, gefärbt wie Fig. 1 und 2. Viele Hefen in den Capillaren der Glomeruli und zwischen den gewundenen Harnkanälchen.

Fig. 1, 2 und 4 gezeichnet bei Zeiss, apochrom. Trockensystem, Apert. 0,95, Aequival. Brennweite 3 mm.

Fig. 1.

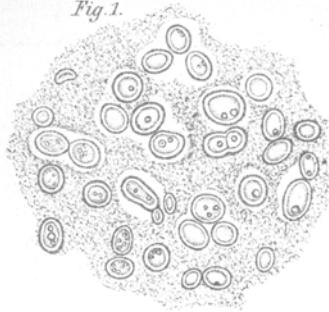


Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.



Fig. 6.



Fig. 8.



Fig. 7.



Fig. 11.



Fig. 9.

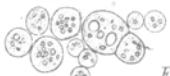
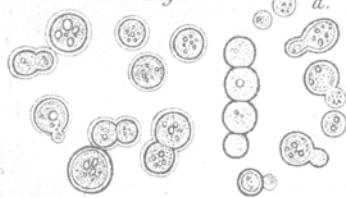


Fig. 10.

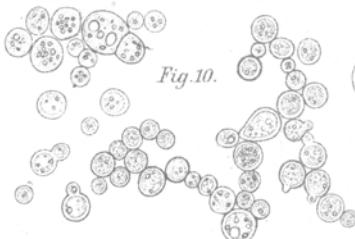


Fig. 12.



Fig. 13.

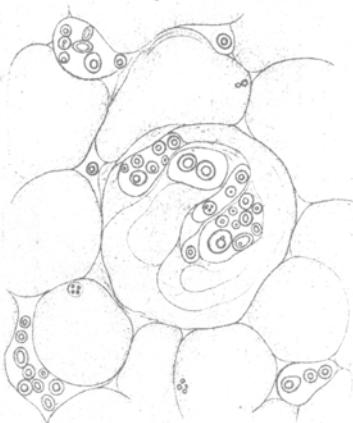
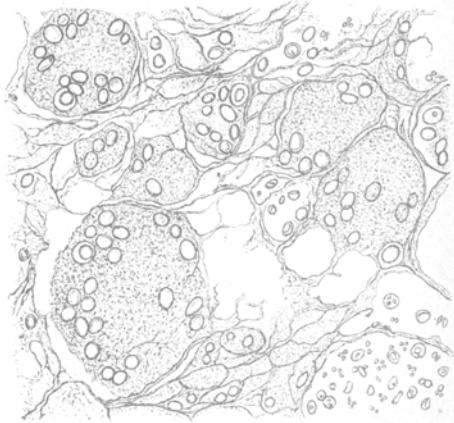


Fig. 14.



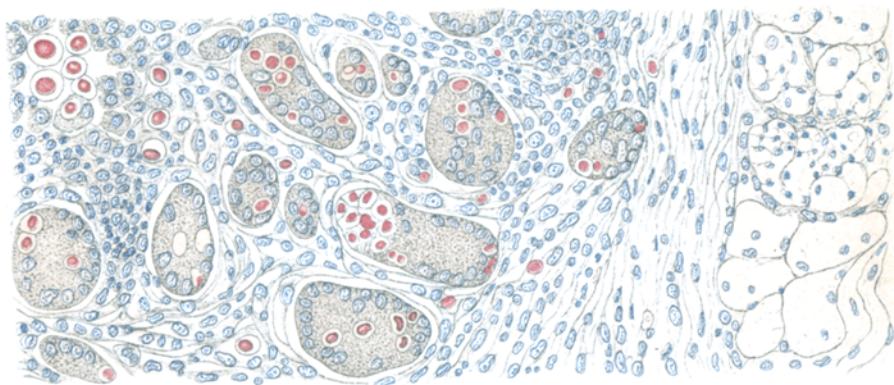


Fig. 2.

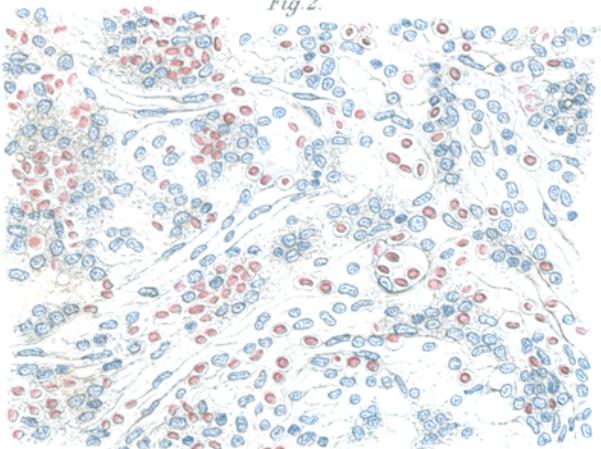


Fig. 3.



Fig. 4.

