

liegen also der Wand nicht nur an, sondern hängen mit ihr kontinuierlich zusammen. Hier hatte offenbar schon der Thrombus zur Verlegung des Lumens geführt. Aber diese Erfahrungen über die enge Beziehung der Phlebolithen zur Venenwand sind mehr nebensächliche Ergebnisse. Das wesentlichste Interesse meiner Untersuchungen liegt in der Feststellung, daß die Venensteine vorwiegend aus Fibrinabscheidung hervorgegangene, dann konzentrisch organisierte und darauf verkalkte Thromben sind. Nur in den zentralen Teilen findet die Kalkablagerung nach unvollständiger Organisation in die durch Verschmelzung der Thrombusbestandteile gebildeten homogenen Massen statt.

## XVIII.

### Zur pathologischen Anatomie der Amöbendysenterie.

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Kopenhagen.)

Von

Privatdozent Dr. med. D. R. Christoffersen,  
ehemaligem 1. Assistenten am Institute.

(Hierzu Taf. XI und 3 Textfiguren.)

Während Infektion mit *Entamoeba histolytica* als die Ätiologie der endemischen TROPENDYSENTERIE jetzt allgemein betrachtet wird, harren noch mehrere Einzelheiten der pathologischen Vorgänge bei dieser Krankheit, besonders die Frage vom ersten Anfang des anatomischen Prozesses, auf ihre entgeltliche Beantwortung. Dies hängt sicher damit zusammen, daß die Untersuchungen über die bei Amöbendysenterie auftretenden Darmveränderungen nur in geringerem Maße an einwandfreiem Material angestellt worden sind. Die frühesten Anfangsstadien sind im wesentlichen an experimentell infizierten Katzen und sehr selten an Menschen untersucht worden, und liegen zwar zahlreiche Beobachtungen von voll entwickelten oder weiter vorgeschrittenen Prozessen bei der Amöbendysenterie des Menschen vor, handelt es sich fast immer um Fälle, in denen der Einfluß postmortalen Veränderungen nicht auszuschließen ist. Daß die Nichtübereinstimmungen der Auffassungen schon hierdurch erklärt werden können, ist von Hara hervor-  
gehoben worden.

Es wird allgemein anerkannt, daß die größeren, chronisch verlaufenden Darmgeschwüre sowie die zikatriziellen Vorgänge vorwiegend in der Submukosa lokalisiert und hier besonders ausgesprochen sind, inwieweit aber die Mukosa oder die Submukosa vom Prozesse zuerst ergriffen wird, oder welche Wege die Amöben bei der Invasion der Darmwand benutzen, ist noch zweifelhaft.

Bekanntlich hat Kartulis die Amöben und deren Bedeutung bei der Tropendysenterie zuerst nachgewiesen. Seine frühesten Arbeiten stammen aus den Jahren 1885—1891 und enthalten die ersten Mitteilungen von Übertragung der Amöbendysenterie auf Katzen. Kartulis unterwarf das Darmleiden der experimentell infizierten Katzen einer mikroskopischen Untersuchung und stellte die auf diese Weise erzielten Befunde mit den bei Menschendysenterie vorkommenden zusammen. Seinen Untersuchungen gemäß gestaltet sich die Infektion der Darmschleimhaut bei Katzen folgendermaßen: Die Amöben wandern nach Zerstörung des Oberflächenepithels zwischen die Tubuli der Drüsen hinein; wo größere Anhäufungen von Parasiten vorhanden sind, werden die Drüsenepithelien abgestoßen und Ulzerationen gebildet, die jedoch nie bis an die Muscularis mucosae gelangen; dies widerspricht den Verhältnissen bei Menschendysenterie, wo die Ulzerationen in ausgesprochenen Fällen eben die Submukosa ergreifen und hier am meisten entwickelt sind.

Aus den folgenden Jahren datieren zahlreiche Arbeiten (Councilmann und Lafleur, Kovács, Schuberg, Quinke und Roos, Kruse und Pasquale, Roos, Boas und Janowski); diese Verfasser konnten alle die von Kartulis nachgewiesene Nichtübereinstimmung der Befunde bei der Katzendysenterie mit denjenigen der Menschendysenterie bestätigen. Councilmann und Lafleur waren ferner der Ansicht, daß die Amöben, zwischen den Epithelzellen der Oberfläche sich vordrängend die Submukosa, wo die Ulzerationen ihren Anfang nehmen, invadieren. Kruse und Pasquale nahmen an, daß nur ein Zusammenwirken der Amöben mit Bakterien die Ulzerationen hervorrufe; dieser Anschauung schloß sich auch Kovács an, während Roos sich eher der Auffassung zuneigte, daß die Amöben durch eigenes Vermögen imstande seien, das Darmepithel und den oberen Teil der Drüsen zu zerstören.

Auf Grundlage der erwähnten Arbeiten erschien später eine von Kartulis (in Nothnagels Hdb. 1900) veröffentlichte Gesamtdarstellung der Erkrankung. Über die Pathogenese sprach sich aber Kartulis ziemlich vorbehalten aus; so sagt er z. B.: „Es ist indes noch nicht mit Sicherheit anzugeben, wie die Amöben in das Darmgewebe vordringen. Auch der Tierversuch bietet hier keinen genügenden Aufschluß.“

Ein paar Jahre später (1902) wurde von Jürgens eine Reihe von Untersuchungen über die Katzendysenterie veröffentlicht, infolge welcher die Nekrose in der Mukosa zuerst entsteht, am häufigsten nur an begrenzten Stellen, so daß nur 2—3 Drüsenschläuche angegriffen werden, während die benachbarten Drü-

sen ganz normal erscheinen können; dagegen sind die betroffenen Drüsen in ihrem ganzen Umfang, und zwar von der Oberfläche bis zum Boden, der Nekrose anheimgefallen. Nach Jürgens Auffassung geht der Prozeß dann folgendermaßen vor sich: Die Amöben wandern zuerst in die gesunden Drüsen, die dadurch zum Nekrotisieren gebracht werden, und dringen dann durch die auf diese Weise gebildeten Defekte in das Gewebe der Schleimhaut.

Auch Dopter hat einen wertvollen Beitrag zur Lösung der Frage geleistet, indem er zwei Fälle akut entwickelter, frischer Amöbendysenterie beim Menschen untersuchte. Es gelang ihm, beim Studium des von diesem Patienten herrührenden Materials im oberen Teil der Mukosa kleine Nekrosen, nebst zahlreichen Amöben, nachzuweisen; unterhalb der Nekrosen konnte er noch die blinden Enden der Drüsen erkennen, in und um welche Parasiten ganz bis an die *Muscularis mucosae* vorgegangen waren, ohne letztere zu durchbrechen. Die Amöben mußten demnach die Mukosa zuerst angreifen, was mit Jürgens' Beobachtungen bei experimenteller Katzendysenterie sehr gut übereinstimmte. Es fanden sich allerdings stellenweise kleine, nekrotische, amöbenhaltige Gebiete in der Submukosa, oberhalb welcher die Mukosa vollständig unverletzt war. Es gelang Dopter, mittels Serienschnitten nachzuweisen, daß die Submukosaveränderungen, die *Muscularis mucosae* durchsetzend, mit einer die ganze Dicke der Mukosa einnehmenden Nekrose in Zusammenhang waren, so daß die Veränderungen in toto das Aussehen eines „bouton de chemise“ darboten. Die Prozesse waren aber zu entwickelt, um eine Feststellung der Invasionsweise der Amöben in die Mukosa zu ermöglichen. Dopter nahm dann zu der experimentellen Katzendysenterie seine Zuflucht. Gleichwie Jürgens konnte er in den frühesten Stadien der Krankheit, die überhaupt zu seiner Untersuchung kamen, zahlreiche Amöben in den Lieberkühnschen Drüsen nachweisen. Er fand aber zugleich kleine Häufchen von Parasiten in dem oberflächlichen Teil des Stroma selbst, gerade unter dem Oberflächenepithel, und mittels Serienschnitten gelang es ihm, kleine, den amöbenhaltigen Gebieten entsprechende Defekte im Oberflächenepithel festzustellen. Hiervon ausgehend, fand er die Amöben im Stroma gleichmäßig verteilt. In den tiefen Schichten der Mukosa hatten sie sich zugleich zwischen die *Membrana propria* der Drüsen und die Epithelzellen eingenistet, indem letztere weggedrängt waren und zum Teil das Lumen der Drüsen ausfüllten, ohne sonst degenerative Veränderungen darzubieten. Hieraus folgerte er, daß die Amöben durch das Oberflächenepithel in das Stroma einwanderten und erst nachher die Drüsen von außen angriffen, und daß ferner der Prozeß immer als eine Nekrose der Mukosa anfängt, um sich nachher durch die *Muscularis mucosae* in die Submukosa zu verbreiten. Dagegen schien ihm das „strömende“ Drüsensekret die Einwanderung der Amöben direkt in die Drüsen zu hindern.

Die Nichtübereinstimmung der anatomischen Bilder bei Katzendysenterie mit denjenigen bei Menschendysenterie scheint demnach nach Dopters Untersuchung

darauf zu beruhen, daß das früher untersuchte Sektionsmaterial ältere Fälle umfaßt hatte.

Hara (1910) gelang es, nachzuweisen, daß die post mortem entstehenden Veränderungen der Schleimhaut von Veränderungen und Verschwinden der Amöben begleitet sind, indem die Parasiten bei Untersuchung 9—12 Stunden nach dem Tode überhaupt nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Nach Verlauf von nur 3 Stunden waren noch viele Amöben vorhanden, ließen sich aber kennbar schwieriger färben. Hara schlug deshalb vor — ohne die Faber-Blochsche Konservierungsmethode zu kennen —, Sektionsmaterial zu untersuchen, welches unmittelbar nach dem Tode durch Formalineinspritzung per anum konserviert war, und sprach als seine Überzeugung aus, daß man dann aus der Menschenleiche Präparate wie aus Katzenkadavern erzielen können werde. Es stand indessen Hara selbst kein derartiges Material zur Verfügung. Übrigens sind — seiner Ansicht nach — die Amöben selbst nicht imstande, das Darmepithel zu durchbrechen, es muß daselbe erst durch vorausgehenden Katarrh abgeschwächt sein.

Größere Darstellungen von der pathologischen Anatomie und Pathogenese der Amöbendysenterie sind ferner von Ruge (Menses Handbuch der Tropenkrankheiten) und von Kartulis (Kolle u. Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen 1913) geliefert; beide Verfasser schließen sich am ehesten Jürgens' Auffassung der Pathogenese an. Ebenso Huber, dessen Untersuchungen an experimentell infizierten Kaninchen angestellt wurden. Dagegen ist Tanaka zu der Anschauung gelangt, daß die Amöben als keine Urheber der Gewebszerstörung der Darmwand, sondern als sekundäre Parasiten aufzufassen sind. Er fand nämlich nur Amöben in den Ulzerationen, wenn dieselben in die Submukosa hinabreichten, sein Material umfaßte aber 10 Sektionsfälle, in denen die Anwesenheit postmortalen Veränderungen nicht auszuschließen ist. Tanakas Anschauung wird noch 1914 von Mühlmann vertreten. In demselben Jahre wird von Izar behauptet, daß der nekrotische Prozeß in der Submukosa entsteht — Jürgens' und Dopters Untersuchungen ungeachtet —, während die Veränderungen in der Mukosa, nach Izars Überzeugung, durch ischämische und nekrotische Vorgänge sowie durch bakterielle Infektion aus dem Darmlumen herbeigeführt werden.

Es dürfte aus dem oben Angeführten genügend deutlich hervorgehen, daß unsere Kenntnis zu der Pathogenese der Amöbendysenterie auf ziemlich spärlichen einwandfreien Untersuchungen fußt, und zwar vorwiegend auf solchen, die — was die frühesten Stadien der Krankheit betrifft — beinahe alle an Katzen angestellt worden sind. Es ist durch diese Untersuchungen gelungen, Amöben in normalen und degenerierten Drüsen sowie gerade unterhalb des Oberflächenepithels nebst entsprechenden kleinen Defekten im letzteren nachzuweisen.

Wenn Sektion unmittelbar nach dem Tode untersagt ist, können die leichteren Veränderungen des Darmes nur in gegen Fäulnis präserviertem Material in ungeschädigtem Zustand erhalten werden. Um dysenterische Därme zu konservieren,

hat Hara, wie erwähnt, vorgeschlagen, unmittelbar nach dem Tode Formalinlösung per anum zu injizieren. Die schon im Jahre 1899 von Faber und Bloch angegebene vorzügliche Konservierungsmethode, Nord. Med. Arkiv 1899, Formalinlösung in die Peritonäalhöhle einzuspritzen, ist aber vorzuziehen, weil diese Methode eine gleichzeitige Konservierung sämtlicher Abdominalorgane ermöglicht. In dem hier zu besprechenden Falle wurde diese Methode zur Anwendung gebracht<sup>1)</sup> und, wie man ersehen wird, mit vollauf befriedigendem Erfolge.

Der Pat. war ein 35jähriger Mann, welcher mit 26 Jahren eine Dysenterie durchgemacht hatte. Er war zuerst im Jahre 1905 im Krankenhaus zu Shanghai behandelt worden. Während späterer Rezidive wurde er im Odense-Krankenhaus, in der Abt. B des Rigshospitals in Kopenhagen, wiederholentlich (1906, 1912, 1913) sowie in der Abt. D desselben Hospitals behandelt. In der zuletzt genannten Abteilung wurde Appendikostomie vorgenommen, um das Darmleiden durch die etablierte Öffnung mit Ausspülungen behandeln zu können; der Zustand verschlechterte sich aber immer mehr, und Pat. starb am 15. Januar 1914 in der Abt. B unter zunehmendem Marasmus und peritonäalen Symptomen. Die Diagnose wurde durch Nachweis von lebenden Amöben in den Stuhlausleerungen gestellt (Abt. B). Gleich nach dem Eintreten des Todes wurde Formalinlösung ins Abdomen injiziert. Die am 16. 1. 1914 vorgenommene Sektion ergab:

Eine stark emazierte männliche Leiche. In Reg. sacralis findet sich eine zweipfennigstückgroße Dekubitusulzeration, und in Reg. fossa iliaca ein bleistiftdicke Appendikostomieöffnung, durch welche etwas Darminhalt ausfließt. Die Bauchhöhle enthält eine fahle, trübe Flüssigkeit von reichlichem Formalininhalt. Peritonäum an zahlreichen Stellen von fibrinösen Auflagerungen gedeckt. Der Magen ist gut konserviert. An der Vorder- und Hinterwand finden sich zwei ungefähr gleiche und kongruent gelagerte Ulzerationen, deren Schleimhaut fehlt und deren Boden schwarz hämorrhagisch, die Ränder dagegen unregelmäßig gezackt sind. Die Ulzerationen fangen bei der kleinen Kurvatur an, ca. 5 cm vom Pylorus, und erstrecken sich in einer Breite von  $\frac{1}{2}$ —1 cm und in einer Länge von 11—14 cm auf bzw. der Vorder- und Hinterwand schrägwärts nach unten und links, wo sie an der großen Kurvatur enden. Es gelingt nicht, größere Thromben in den Gefäßen des Ventrikels nachzuweisen. Die Drüsen an der kleinen Kurvatur sind nicht vergrößert. Der lymphatische Apparat des Dünndarms tritt ziemlich stark hervor, sonst findet sich aber in diesem Teil des Darms nichts Pathologisches.

Die Wand des gut fixierten Dickdarms überall verdickt, mißt 2—5 mm. Die Serosafläche mit feinen, um die Ileozökalkstelle zugleich hämorrhagischen Fibrinschichten bekleidet. Hie und da fibröse Adhärenzen. Die Innenseite des Darms von Valv. Bauhini bis zum Anus von kleinen, unregelmäßigen Substanzverlusten (Hirse Korn- bis Bohnengröße) durchsetzt, die bisweilen konfluieren und dann größere, stark unregelmäßige Ulzerationen bilden; die großen, zackigen Formen, die häufig als eine bei Amöbendysenterie typische Erscheinung bezeichnet werden, sind nicht vorhanden. Keine größeren Zikatrizen, keine hypertrophische Proliferation. Ulzerationen finden sich an der zökalen Seite der Ileozökalklappe, während die dem Dünndarm zugekehrte Fläche normal scheint. Appendix zwischen Zökum und der Appendikostomieöffnung sehr stramm ausgespannt, weit und klaffend, mit griffeldickem Lumen. Die angehörigen Lymphdrüsen klein, weich, ohne andere sichtbare Veränderungen als eine schwache Hyperplasie.

In dem reichlichen Fett enthaltenden Mesenterium liegt eine pflaumengroße, in harte, verkalkte und kittartige Massen umgebildete, von einer fibrösen Kapsel umgebene Lymphdrüse, daneben eine Menge bohngroße, weiche Drüsen. Die Leber von normaler Größe, an der Ober-

<sup>1)</sup> Für die Überlassung der Krankengeschichte möchte ich auch an dieser Stelle dem Direktor der medizinischen Klinik der Universität Kopenhagen, Herrn Prof. Dr. K. Faber, Chefarzt der Abt. B des Rigshospitals, meinen Dank aussprechen.

fläche mit fibrinösen Auflagerungen bekleidet. Abszesse sind nicht nachzuweisen, an Schnittflächen findet sich außer 4 erbsengroßen, verkalkten, zerstreut gelagerten Foci nichts Pathologisches. Die Hiluslymphdrüsen stark geschwollen. Linksseitige frische, fibrinöse Pleuritis. Die übrigen Organe bieten nichts Pathologisches dar, speziell keine Zeichen von frischer oder alter Tuberkulose. Das Zentralnervensystem nicht untersucht.

Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden im Dickdarm zahlreiche, mit ziemlich kleinen Zwischenräumen gelagerte Ulzerationen (Fig. 1, Taf. XI) nachgewiesen, die durch die



Fig. 1. Alte, bis an die Submukosa hinabreichende Ulzeration mit invertierten Rändern. Dilatierte Gefäße in Submukosa. Rundzellige Infiltration um die Gefäße.

Mukosa, die Muscularis mucosae und ungleich tief in die Submukosa hinab gelangten. Die Ränder dieser Ulzerationen sind oft invertiert, was zusehends durch die fibröse Umwandlung der Submukosa bedingt ist. Die Ulzerationen werden hierdurch ziemlich schmal und tief; ihr Boden und die Wände sind von einer ungleich dicken Schicht von nekrotischem Gewebe und Fibrin aufgebaut, in welcher zahlreiche, so dicht aneinander gelagerte Amöben vorkommen, daß sie Steinen eines Pflasters ähnlich sehen. Peripherisch von solchen Bezirken findet sich eine Schicht von zellreichem Granulationsgewebe mit großen Mengen von Lymphozyten und zahlreichen dichtgestellten,

weiten Kapillaren. Das Granulationsgewebe ist von sehr ungleicher Dicke, bisweilen scheint es ganz zu fehlen, und die nekrotische Schicht geht dann in das normale Gewebe fast direkt über. Die Übergangszone enthält überall erweiterte Kapillare und mitunter größere Hämorrhagien. Die Amöben lassen sich oft in das gesunde Gewebe hinein verfolgen, wenn auch nicht in so großen Mengen wie in den nekrotischen Gebieten.

Außer diesen älteren, zum Teil zikatriziell umgebildeten Ulzerationen werden einige Ulzerationen von einem ganz andern Typus und dem Anscheine nach von neuem Datum vorgefunden. Diese Ulzerationen (Fig. 2, Taf. XI) gelangen mehr

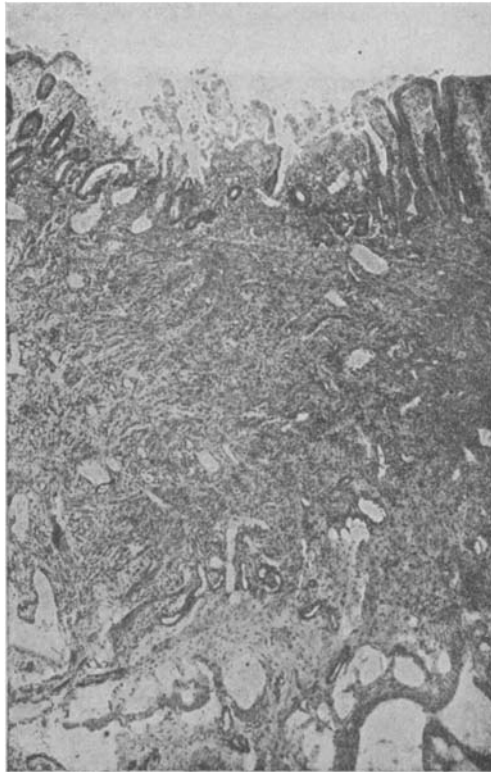


Fig. 2. Fläche, die Mukosa nicht durchbrechende Ulzeration von jüngerem Datum. Unterhalb derselben werden noch Reste der Drüsenschläuche wahrgenommen. Links ist das oberflächliche Epithel zum Teil durch Amöben losgemacht.

oder weniger tief in die Mukosa hinab, überschreiten aber nie die Grenzen dieser Schicht; Muscularis mucosae ist als eine zusammenhängende Schicht deutlich vorhanden, und am häufigsten findet man zugleich wohlerhaltene, zwischen dem Boden der Ulzeration und Muscularis mucosae gelagerte Überbleibsel der tieferen Drüsenteile. Diese Ulzerationen sind flach und schalenförmig, der nicht invertierte Rand geht ganz schlicht in die umgebende Darmoberfläche über. Zikatrizielle Veränderungen werden nirgends vorgefunden dagegen in den oberen Teilen der Sub-

mukosa eine rundzellige Infiltration, die selbst in Fällen, wo die Ulzerationen nicht bis an die *Muscularis mucosae* hinabreichen, nie fehlt. Die Amöben sind in ziemlich großen Mengen in den Rändern der Ulzerationen gelagert, sie kommen sogar außerhalb der Grenzen der Geschwüre nach allen Richtungen hin in dem nicht-nekrotischen Gewebe vor. Sie finden sich sowohl im Stroma als auch in den Drüsen, und zwar nicht nur in degenerierten Gebieten, sondern auch im gesunden Gewebe, worauf ich später zurückkommen werde. An Serienschnitten kann man sich leicht überzeugen, daß diese Ulzerationen nirgends die *Muscularis mucosae* durchdringen.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die zuerst erwähnten Ulzerationen ältere und mehr chronische Prozesse sind, mit zikatrizieller Schrumpfung des umgebenden Gewebes, besonders desjenigen der Submukosa, dem Befunde bei chronischer Dysenterie ganz und gar entsprechend. Die mehr oberflächlich gelagerten Geschwüre, an welchen die Submukosa nicht beteiligt ist, sind dagegen sicher von jüngerem Datum und durch ein neues Rezidiv herbeigeführt. Sie scheinen mit den bei der experimentellen Katzendysenterie vorgefundenen Veränderungen der Schleimhaut sehr gut übereinzustimmen. Beim Menschen sind — wie oben erwähnt — solche Ulzerationen bisher nur von Dopter nachgewiesen worden.

Die Ulzerationen im Dickdarm treten in so dichter Lagerung auf, daß nur kurze Strecken übrigbleiben, auf welchen das Oberflächenepithel normal ist. Daß aber überhaupt solche Gebiete nachzuweisen sind, verdanken wir der Formalinkonservierung. Die Mukosa ist indessen hier der Sitz einer sehr ausgesprochenen Hyperämie mit zahlreichen, stark erweiterten Kapillargefäßen, stellenweise kommen auch Blutaustritte vor, Entzündungserscheinungen anderer Art werden aber nicht vorgefunden.

Die Beziehung der Amöben zu dem die frischen Ulzerationen in der Mukosa umgebenden Gewebe möchte ich näher besprechen. Man kann die Parasiten von den Rändern des Geschwürs in die Maschen des Stroma verfolgen, und zwar in kleinerer Menge, je nachdem man sich von der Ulzeration entfernt. Die Randpartien, gleichwie das meist periphere, stark hyperämische, von kleinen Hämorrhagien durchsetzte Gewebe enthalten nur vereinzelte Amöben. Nekrotische Veränderungen werden in den Umgebungen dieser zerstreut gelagerten Amöben nicht vorgefunden. Wo ein Geschwür sich in das Darmlumen öffnet, hat sich häufig das Oberflächenepithel in einer zusammenhängenden Verbrämung von dem Stroma gelockert; zwischen diesem gelockerten Gebiet und dem Stroma liegen dann Amöben, wie in der Fig. 3, Taf. XI, abgebildet ist.

Die in unmittelbarer Nähe von Geschwüren gelagerten Drüsen weisen höchst verschiedene Veränderungen auf, die übrigens mit den von Kartulis, Jürgens und Dopter beim Menschen und bei Katzen nachgewiesenen gut übereinstimmen. Scheinbar normale Drüsen (Fig. 2 u. 3, Taf. XI) können ganz dicht an den Ulzerationen gelagert sein. Ferner findet man Drüsen, deren Lumen ein oder zwei Amöben



enthält, was eine mäßige Abplattung der sonst nicht degenerierten Drüsenzellen herbeigeführt hat. Auch können die Drüsenzellen in einer zusammenhängenden Schicht von ihrer Basalmembran gelockert sein, und in dem auf diese Weise entstandenen Raum haben sich dann die Parasiten eingenistet. Oder die Zellen weisen Degenerationerscheinungen und mitunter vollständige Zerstörung auf, so daß die Basalmembran die Begrenzung eines von Amöben und den Resten der zugrunde gegangenen Epithelien ausgefüllten Hohlraumes bildet. Schließlich finden sich Gebiete, wo jede Spur von den Drüsen in die gemeinsame Nekrose verschwunden ist. Sämtliche hier beschriebenen Veränderungen sind aber nur in Verbindung

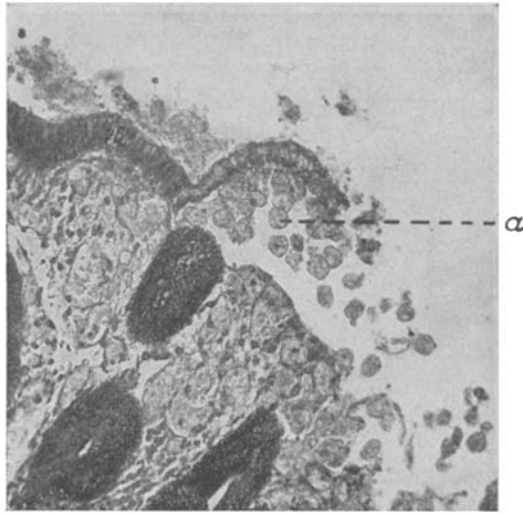


Fig. 3. Eine Partie der an Fig. 2 abgebildeten Ulzeration, starke Vergrößerung. *a* Amöbe unterhalb des gelockerten Epithels gelagert. Amöben werden noch in dem das Geschwür umgebenden Gewebe vorgefunden.

mit Ulzerationen nachzuweisen, während sie an Stellen, wo keine Ulzerationen gebildet sind, fehlen.

Die Kapillargefäße sind — wie besprochen — sehr erweitert und geschlängelt und stellenweise, selbst in normal aussehendem Stromagewebe, von Hämorrhagien umgeben. Einige Gefäße enthalten Amöben, in der Mukosa bisweilen in so großen Mengen, daß das Lumen wie von einem Thrombus ausgefüllt scheint. In der Submukosa habe ich einzelne Parasiten in den Gefäßen vorgefunden, nie aber in der Muscularis mucosae, wo Melchior in einem neulich veröffentlichten Fall amöbenhaltige Blutgefäße beobachtet hat.

Das Einwandern der Amöben in die Darmschleimhaut sowie die Entstehung der jüngsten und kleinsten Ulzerationen muß — wie schon erwähnt — auf eine der

folgenden Weisen stattfinden: entweder kriechen die Parasiten durch das Oberflächenepithel und ergreifen mittels ihrer nekrotisierenden Eigenschaften das Stroma, oder sie invadieren die gesunden Drüsen, zerstören die Zellen derselben und wandern in das Stroma hinaus. Als dritte Möglichkeit liegt natürlich das Eindringen beide Invasionswege entlang vor.

Die erste Anschauung wurde besonders von Dopter verfochten, während sich Jürgens der zweiten anschloß. Beide Verfasser haben aber ihre Untersuchungen an Katzen angestellt. Um nun wo möglich das Verhältnis beim Menschen näher zu erforschen, habe ich in Serienschnitte zerlegte Darmstücke untersucht. Wenn man hoffen dürfte, die Amöben in ungeschädigten Drüsen oder im Epithel der Oberfläche nachweisen zu können, waren selbstverständlich die zwischen den Ulzerationen gelagerten, nicht veränderten Schleimhautgebiete in erster Reihe zu untersuchen. Diese Gebiete waren aber sehr klein. Auch an einem andern Punkte legten mir diese Untersuchungen Schwierigkeiten in den Weg. Am fixierten Präparat färben sich die Amöben besonders gut mit Hämatoxylin und treten demnach im Stroma und in dem nekrotischen Gewebe sehr deutlich hervor, während sie gegen Epithelzellen weniger gut kontrastieren. Es war deshalb nicht leicht, die Beziehung der Amöben zum Epithel ganz genau festzustellen, selbst wenn das Auffinden derselben an und für sich keine Schwierigkeiten darbietet. In den beigefügten Zeichnungen sind die Konturen der Parasiten ein wenig zu scharf wiedergegeben.

Bei der Durchmusterung des Oberflächenepithels gelang es mir, die an der Fig. 4, Taf. XI, abgebildete Stelle zu finden. Das Epithel hat sich hier an einem Punkte von der Basalmembran losgemacht, so daß zwischen derselben und dem Epithel ein kleiner Raum entstanden ist, in welchen sich eine Amöbe eingenistet hat. Das Stroma weist unterhalb der Amöbe die gewöhnliche Hyperämie auf, scheint aber sonst nicht verändert, und die Basalmembran tritt ebenso scharf wie anderswo hervor. Dagegen ist das gelockerte Epithel entschieden geschädigt. Die Kerne sind klein, dunkel und pyknotisch, die Zellen ebenfalls klein und undeutlich, ihr Protoplasma aufgefasert. Die mittleren Zellen an dem Gipfel des erwähnten Epithelgebietes scheinen nekrotisch, so daß eine Art von Eingangstür, durch welche die Amöben eingewandert sein können, gebildet zu sein scheint. An den folgenden Serienschnitten läßt die Degeneration noch an einer Stelle im Epithel sich verfolgen; es kehrt aber dasselbe dann zu seinem alten Aussehen und seiner normalen Lage an der Basalmembran zurück. Auch an der andern Seite nimmt das Epithel bald ihren Platz an der Membran wieder ein (nur eine Amöbe wurde nachgewiesen), aber die schwach entwickelte Degeneration einzelner Zellen bleibt noch an einigen Schnitten sichtbar, ohne daß Amöben irgendwo zu spüren sind. Schließlich gehen die degenerierten Zellen in den Rand einer Ulzeration über, und hier ist eine ganze Menge Parasiten vorhanden.

Es ist demnach von der Möglichkeit nicht abzusehen, daß die hier nachge-

wiesene Amöbe von dem Geschwür herrühre, und unterhalb des Epithels bis zur Stelle, wo sie jetzt beobachtet wird, gewandert sei, stets von einer Gewebszerstörung des überliegenden Epithels begleitet. Es liegt aber ebenso nahe, anzunehmen, daß die Amöbe, das Oberflächenepithel zerstörend, durch dasselbe hineingedrungen ist. Und letztere Auffassung scheint mir wahrscheinlicher als die erstere.

Es gelang mir, an einer andern Stelle der Schleimhaut die in der Fig. 5, Taf. XI abgebildeten Phänomene nachzuweisen. Hier zeigt sich die Epithelreihe an einem Punkte gebrochen, um einer eben im Epithel gelagerten Amöbe Platz zu geben. Die umliegenden Epithelzellen bieten leichte degenerative Erscheinungen ähnlicher Natur wie die besprochenen dar. Das Stroma ist gleichfalls hyperämisch, enthält aber sonst keine Entzündungserscheinungen. Es liegt nahe, anzunehmen, daß auch diese Amöbe im Begriff ist, das Epithel zu durchdringen, um in die tieferen Schichten einzuwandern. Eine Untersuchung der vorausgehenden und nachfolgenden Serienschnitte ergibt, daß auch hier schwache Degenerationserscheinungen einiger weniger Zellen von der Stelle aus, wo nur die eine Amöbe sichtbar war und bis zu einer Ulzeration, vorhanden sind. Dies Bild scheint aber noch mehr als das vorige auf einen von Amöben bedingten Durchbruch des Epithels zu deuten. Ähnliche Bilder habe ich mehrmals in den untersuchten Präparaten gefunden, nirgends aber so deutlich wie in den beschriebenen, die meiner Ansicht nach daraufhin deuten, daß die Amöben wirklich imstande sind, das Oberflächenepithel zu durchdringen und die Anfangsstadien der Ulzerationen hervorzurufen.

Die Beziehung der Amöben zu den Drüsen wurde danach in derselben Weise untersucht. Es gelang mir aber nicht, Amöben in absolut normalen Drüsen nachzuweisen. Zwar fand ich sie in Drüsen, die mehr oder weniger ausgesprochene Degenerationserscheinungen darboten, sowie auch in Drüsen, die anscheinend völlig unverletzt waren. In den Serienschnitten zeigten sich die Drüsen aber immer mit schon entwickelten Ulzerationen in Verbindung stehend. Es ist mir demnach nicht möglich, zu entscheiden, inwieweit die Amöben imstande seien, die Schleimhaut durch die Drüsen anzugreifen — wie es von Jürgens behauptet worden ist.

Die übrige mikroskopische Untersuchung bot nichts Neues von Interesse dar. In Gebieten, wo größere Geschwüre vorhanden waren, zeigte sich die *Muscularis mucosae* zugrunde gegangen. Wo kleinere Ulzerationen gegen die *Muscularis mucosae* hinabstrebten, waren die Muskelzellen derselben von Amöben und rundzelligen Infiltrationen zersplittert. Die größten Ulzerationen erstreckten sich — wie erwähnt — in die Submukosa hinab; Abszesse fanden sich nie, was wahrscheinlicherweise darauf beruht, daß der Fall einen chronischen Verlauf gehabt hatte, warum die Submukosa vorwiegend zikatrizielle Prozesse enthielt. Außerdem wurden stellenweise an einem kleineren Gebiete der Submukosa kleine Anhäufungen von Rundzellen, selbst außerhalb der Ulzerationen, nachgewiesen, und zwar am häufigsten um die Gefäße; Amöben enthielten aber diese Infiltrate nicht. Die chronischen Veränderungen der Submukosa bestanden teils in fibröser Umwand-

lung, teils in 2- bis 3facher Verdickung des Bindegewebes. Die Venen und Lymphgefäße des fibrös verdickten Gewebes waren beträchtlich erweitert, was der Submukosa ein charakteristisches Aussehen verlieh, indem es Gebiete gab, wo das Bild — der Zusammendrängung der Gefäße wegen — beinahe angiomatöse Umwandlung vorspiegeln konnte. Die Gefäßwand schien übrigens normal, und die Erweiterung ist wohl ausschließlich der Schrumpfung des fibrösen Bindegewebes zuzuschreiben. In der Muskularis fand sich ebenfalls dann und wann rundzellige Infiltration um die Gefäße, Amöben wurden aber im Gegensatz zu der von Lauritz Melchior neuerdings gemachten Beobachtung nicht nachgewiesen. Die Endothelauskleidung der Serosa war in großem Umfange zugrunde gegangen, gleichzeitig fanden sich Fibrinauflagerungen und Entzündungserscheinungen mit Blutungen in die Subserosa hinabreichend.

Die Schleimhaut des Dünndarms enthielt weder Ulzerationen noch Amöben: auf der Valvula Bauhinii wurden an der dem Dickdarm zugekehrten Seite Geschwüre nachgewiesen, die andere Seite war dagegen normal. Die Submukosa enthielt nur sehr wenige dilatierte Gefäße. An der peritonäalen Fläche wurden Fibrinexsudation, Granulationsgewebe und Hämorrhagien vorgefunden. Der Appendix war mit einem abgeplatteten Epithel bekleidet, und es fanden sich hier leichte Entzündungserscheinungen, dagegen weder Ulzerationen noch Amöben.

Die Gefäße des Mesenteriums waren nicht erweitert und enthielten keine Amöben. Die kleinen, angeschwollenen Lymphdrüsen waren etwas hyperämisch und hyperplastisch, aber ohne Zeichen von Amöbeninfektion. Die besprochene größere Verkalkung bestand nur aus nekrotischem Gewebe, das mit Kalk fest inkrustiert und von einer fibrösen Kapsel umgeben war. Die Kapsel bot keine Entzündungserscheinungen und keine Anhaltspunkte einer Genese dar; es fand sich nichts, was einen tuberkulösen Ursprung des Prozesses darlegen konnte.

Die erwähnten Hämorrhagien des Ventrikels erwiesen sich bei der mikroskopischen Untersuchung als hämorrhagische Nekrosen, die in die Submukosa hinabreichten, stellenweise von einer demarkierenden Entzündung begrenzt. Schnitte aus der kleinen Kurvatur enthielten in dem hämorrhagischen Gebiete eine kleine, thrombosierte Arterie; an einer andern Stelle wurde ein in purulentem Zerfall begriffener Thrombus in einer Arterie nachgewiesen. Amöben waren nicht festzustellen.

Die Leber enthielt — wie schon erwähnt — einige verkalkte Foci, die bei der mikroskopischen Untersuchung ganz dieselben Befunde wie die verkalkte Mesenterialdrüse darboten. Keine Zeichen von Tuberkulose. Das eigentliche Lebergewebe war normal und ohne Entzündungserscheinungen.

Da es sich um einen Fall handelt, dessen Dauer eine mehrjährige gewesen ist, findet man hier — wie schon zu erwarten war — ältere zikatrizede Veränderungen, die jedoch kein spezielles Interesse darbieten. Außerdem wurden jüngere, nur auf die oberflächlichen Schichten der Mukosa beschränkte Ulzerationen vorgefunden, und da postmortale Veränderungen — der guten Konservierung des Materials wegen — auszuschließen sind, ist demnach hiermit festgestellt, daß die Amöbendysenterie auch beim Menschen wie bei Katzen Ulzerationen hervorrufen kann, welche in den meist oberflächlichen Schichten der Mukosa entstehen, um sich nach und nach gegen die Muscularis mucosae hinab zu verbreiten. Meine Befunde stimmen hier nicht nur mit den von Dopter beobachteten, sondern auch mit den von Jürgens

und andern Verfassern erzielten Ergebnissen bei Katzendysenterie überein. Auch habe ich zahlreiche Amöben in der Mukosa nachweisen können, was mit dem Befunde bei der experimentellen Katzendysenterie gut übereinstimmt. In früheren Untersuchungen sind oftmals nur einzelne Parasiten in der Mukosa bei der Menschendysenterie vorgefunden worden, während bei infizierten Katzen eine große Anzahl vorkam, und diese abweichenden Befunde haben mehrere Verfasser veranlaßt, davor zu warnen, aus den Verhältnissen der Amöbendysenterie bei Katzen zu denen der menschlichen Schlüsse zu ziehen; ein Verfasser (Schuberg) hat sogar dies als ganz unzulässig bezeichnet, andere (Tanaka) haben behauptet, daß die Amöbe erst, nachdem die Ulzerationen gebildet sind, das Gewebe angreife, weil man keine Parasiten in der Mukosa vorfand. Es ist indessen schon von Hara festgestellt worden, daß die Amöben in der Schleimhaut kurz nach dem Tode zugrunde gehen, und es dürfte aus meinem hier mitgeteilten Falle deutlich hervorgehen, daß die Nichtübereinstimmung der Befunde bei der Menschendysenterie mit denen bei der experimentellen Katzendysenterie wegfällt, wenn man, durch eine unmittelbar nach dem Tode bewerkstelligte Konservierung nach der von Faber-Bloch angegebenen Methode das Material vor postmortalen Veränderungen schützt.

Wie besprochen, ist es mir ferner gelungen, sowohl im Darmepithel selbst als auch gerade unterhalb des Epithels gelagerte Amöben nachzuweisen. Im Epithel fand sich dann ein kleiner Defekt oberhalb der Amöbe (Fig. 4, Taf. XI). Ich betrachte dies als einen Anhaltspunkt der übrigens ganz natürlichen Annahme, daß die Amöben tatsächlich imstande sind, die Schleimhaut durch das Oberflächenepithel anzugreifen, allein — einwandfrei ist diese Annahme nicht, stimmt sie zwar mit der Dopters gut überein.

Daß ich die Passage der Amöben durch das Epithel nicht mit Sicherheit habe feststellen können, beruht wahrscheinlicherweise darauf, daß der von mir untersuchte Fall von chronischer Dauer war; es fanden sich zu viele zikatrizielle Veränderungen, eine zu dichte Lagerung der Ulzerationen, und zu wenig gesundes Gewebe, in welchem der Durchbruch des Epithels hätte nachgewiesen werden können.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

- Fig. 4. *a* eine unterhalb des oberflächlichen Epithels gelagerte Amöbe; *b* eine im Darmlumen gelagerte Amöbe; *c* das in Zerfall begriffene Epithel oberhalb der Amöbe, wahrscheinlich als der Invasionsweg derselben anzusehen.
- Fig. 5. *a* eine im Epithel gelagerte Amöbe, wahrscheinlich im Begriffe, dasselbe zu durchbrechen; *b* ein im Epithel entstandener, im Präparate keine Amöbe enthaltender Defekt. Die Konturen der Amöbe treten etwas schärfer in der Zeichnung als in der Wirklichkeit hervor.

## Literatur.

Albu, Zur Kenntnis der sporadischen, einheimischen Dysenterie. *Ztschr. f. klin. Med.* 56, 1905. — Amos, Recent work of Dysentery. *Journ. of Path. VIII*, 1902. — Boas, Amöbenenteritis. *D. med. Wschr.* 1896, S. 214. — Councilman et Lafleur, The John Hopkin's Hosp. Reports 1891. Nach Janowski zit. — Craig, *Journ. of med. Sc.*, July 1904. — Dopfer, *Annales de l'Inst. Pasteur*. Juli 1905. — Derselbe, *Arch. de méd. exper.* 1. Ser., Bd. 19, 1907. — Flexner, *Ztlbl. f. Bakt.* 28, 1900. — Hara, *Frankf. Ztschr. f. Path. u. path. Anat.* LV, 1910. — Harris, *Virch. Arch.* 166, 1901. — Hartmann, *Kolle u. Wassermanns Hdb. d. pathog. Mikroorganismen VII*, 1913. — Huber, *Ztschr. f. klin. Med.* 67, 1909. Nach *Ztlbl. f. Bakt.*, zit. Ref. Bd. 45, 1910. — Izar, *Refer. in Ztlbl. f. allg. Path.* 1914. — Janowski, *Ztlbl. f. Bakt.* Bd. 21, 1897. — Jürgens, *Veröffentl. a. d. Geb. d. Militär-Sanitätswesen* 1902. Nach Kartulis in *Kolle-Wassermanns Hdb.* 1913 zit. — Derselbe, *Ztlbl. f. Bakt.* Ref. Bd. 42, 1909. — Kartulis, *Virch. Arch.* 1885, 1886, 1887, 1889. — Derselbe, *Ztlbl. f. Bakt.* 1891. — Derselbe, *Nothnagels spez. Path. u. Ther.* Bd. V, III, 1900. — Derselbe, *Kolle u. Wassermanns Hdb. d. pathogenen Mikroorganismen VII*, 1913. — Rob. Koch, *Arbeit a. d. Kais. Gesundheitsamt* 1887. Nach Janowski zit. — Kovács, Nach Janowski zit. — Kruse u. Pasquale, nach Janowski zit. — Kuenen, *Ztlbl. f. Bakt.* Ref. Bd. 47, 1910. — Kuenen u. Swellengrebel, *Ztlbl. Bakt.* Bd. 71, 1913. — Lehmann, *Ztlbl. f. Bakt.* Bd. 62, 1912. — Loesch, *Virch. Arch.* d. 65, 1875. — Marshall, *Brit. med. Journ.* vol. 1, 1899. — Melchior, *Ugeskrift f. Laeger*. Nr. 36, 1916. — Mühlmann, *Zieglers Beitr.* Bd. 57, 1914. — Quinke u. Roos, *Berl. klin. Wschr.* Bd. 45, 1893. — Roos, Nach Janowski zit. — Ruge, *Amöbenruhr. Menses Hdb. d. Tropenkrankheiten III*, 1906. — Ruge u. Esau, *Ztlbl. f. Bakt.* Bd. 71, 1913. — Schuberg, nach Janowski zit. — Shirota, *Ztlbl. f. Bakt.* Ref. Bd. 56, 1913. — Tanaka, *Maüneh. med. Wschr.* 1910 u. *Ztlbl. f. Bakt.* Ref. Bd. 37. — Walker and Sellards, *Ref. aus Ztlbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* 1914.

## XIX.

# Ein Fall von komplettem Pseudohermaphroditismus masculinus.

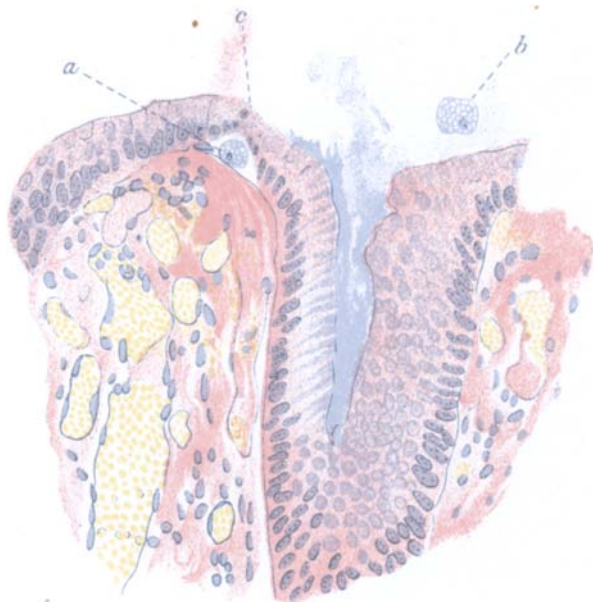
(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Kopenhagen.)

Von

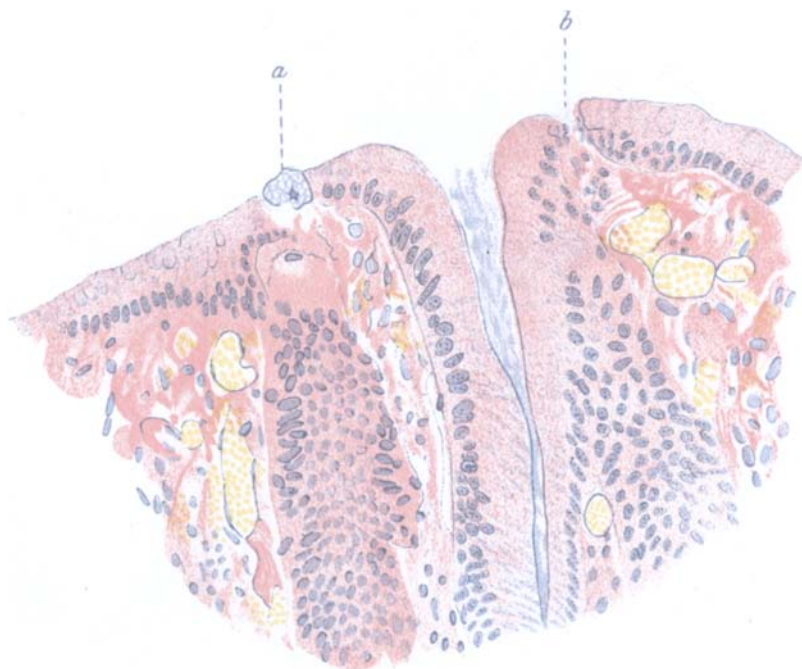
Poul Møller, 1. Prosektor.

(Hierzu 6 Textabbildungen.)

Wie in den Lehr- und Handbüchern allgemein angegeben wird, ist der männliche Pseudohermaphroditismus bei weitem häufiger als der weibliche. Die große Häufigkeit dieser Mißbildung wird indessen ganz überwiegend durch die zahlreichen Fälle von mehr oder minder weitgehender Hypospadie bedingt, die mit oder ohne Kryptorchismus, im übrigen aber mit normalen männlichen Genitalia interna vor-



*Fig. 4.*



*Fig. 5.*