

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität
Wien [Vorstand: Hofrat Professor Dr. R. Paltauf].)

Über die experimentelle Infektion des Meerschweinchens mit dem Bac. melitensis (Bruce) und dem Bac. abortus (Bang).

Von

Dr. R. Hermann Jaffé,
Assistent des Instituts.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Januar 1922.)

Die nahe Verwandtschaft, die nach neueren Untersuchungen zwischen dem Bac. melitensis und dem Bac. abortus besteht und die selbst eine sichere serologische Trennung unmöglich macht, läßt die Frage berechtigt erscheinen, ob den zweifellos vorhandenen Unterschieden in der Pathogenität auch Unterschiede in den geweblichen Reaktionen eines für beide Bakterienarten empfänglichen Versuchstieres entsprechen. Die Unterschiede in der Pathogenität kommen vor allem darin zum Ausdruck, daß nach unseren bisherigen Erfahrungen nur der Bac. melitensis für den Menschen virulent ist¹⁾.

Die meisten Versuchstiere sind für den Erreger des menschlichen Maltafiebers wenig empfänglich. Die infizierten Tiere beherbergen die Bacillen längere Zeit in ihrem Körper, zeigen aber keine oder nur unbedeutende Symptome, wie es ja in erster Linie von den Ziegen bekannt ist, die bei der Verbreitung des Maltafiebers die wichtigste Rolle spielen. Nur durch die Infektion mit sehr großen Bakterienmengen oder durch die Steigerung der Virulenz mit Hilfe mehrfacher Tierpassagen gelingt es, bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen eine schwere, selbst tödliche Infektion zu setzen. Kaninchen gehen nach der subduralen, intraspinalen oder intravenösen Injektion sehr großer Bakterienmengen im Verlaufe von Wochen und Monaten unter Fieber, Abmagerung

1) In jüngster Zeit erörterten Klimmer und Haupt (Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 5) die Frage, ob der Bac. abort. infect. für Menschen pathogen ist. Sie wiesen dabei auf die an verschiedenen Orten gemachten Beobachtungen hin, daß bei ganz gesunden Landwirtschaftsfrauen ohne ersichtliche Ursache Fehlgeburten vorkamen und zwar in Gegenden, in denen die Rinderbestände mit ansteckendem Verkalben infiziert waren. Ähnliche Mitteilungen aus Österreich, wo in den letzten Jahren infektiöser Abortus der Rinder recht häufig war, sind mir bisher nicht bekannt geworden.

rung, Krämpfen und Lähmungen zugrunde. Im Zentralnervensystem dieser Tiere finden sich nach de Nunno¹⁾ Auflockerung und Degeneration der Gefäßwände, perivasculäre Infiltrate und degenerative Veränderungen verschiedener Art an den spezifischen Nervenzellen.

Meerschweinchen sind gegen Maltabacillen sehr resistent. Um so interessanter ist es, daß bei ihnen eine spontane Infektion beobachtet wurde, und zwar bei Tieren, die aus Malta stammten und in Ziegenställen gehalten wurden [Nicolle und Conseil²⁾]. Doch bestand bei diesen Tieren das einzige Symptom in der agglutinierenden Kraft ihres Serums für Maltabacillen und aus den Organen der getöteten Tiere wurden die Bacillen kultiviert. Für Nager hochvirulente Kulturen erhielten Durham³⁾ und W. H. Eyre⁴⁾ durch die mehrfache intrakranielle Passage großer Infektionsdosen. Die Tiere, die mit mittelgroßen Mengen dieser Kulturen behandelt worden waren, gingen in wenigen Tagen zugrunde. Sie fraßen nicht, magerten rasch ab, beim Berühren traten Krämpfe auf und dem Stadium der Erregung folgte der Tod im Koma. Die Sektion bot die Erscheinungen einer akuten Septicämie. Bei männlichen Tieren fand sich nach intraperitonealer Injektion purulente Vaginalitis und Schwellung der Hoden. Bei geringerer Dosierung des Infektionsmaterials entwickelte sich eine chronische Infektion, die die Tiere um 100—200 Tage überlebten. Unter fortschreitender Abmagerung erfolgte der Tod. — Über den Erfolg der intratestikulären Impfung wird weiter unten die Rede sein.

Der Bacillus des seuchenhaften Abortierens der Rinder verursacht auch beim Meerschweinchen Verwerfen [Novak⁵⁾, Mc Neal und Kerr⁶⁾ u. a.]. Außerdem wurde aber von Th. Smith und M. Fabyan^{7), 8)} die Beobachtung gemacht, daß der Bac. abortus nach subcutaner und intraperitonealer Injektion bei Meerschweinchen eine schleichende Erkrankung hervorruft, die in ca. 8—20% der Fälle tödlich endigt. Dieser Infektion entsprechen charakteristische anatomische Läsionen, wie Milzvergrößerung (in 98%), allgemeine Lymphdrüsenschwellungen (in 95%) und Knochenaufreibungen (in 27%). Ferner betont M. Fabyan die auffallende Häufigkeit von Hodenschädigungen. Die histo-

¹⁾ de Nunno, Dtsch. Archiv f. klin. Med. **116**, 275. 1914.

²⁾ Nicolle und Conseil, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **66**, 503. 1909.

³⁾ Durham, Journ. of Path. and Bact. **5**, 377. 1908.

⁴⁾ W. H. Eyre, Mittelmeerfeber in Kolle-Wassermann. II. Aufl. Bd. 4, S. 421. 1912.

⁵⁾ Novak, Ann. de l'inst. Pasteur **22**, 541. 1908.

⁶⁾ Mc. Neal und Kerr, Journ. of infect. dis. **7**, 469. 1910.

⁷⁾ Th. Smith und M. Fabyan, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., I. Abt. Orig. **61**, 549. 1912.

⁸⁾ M. Fabyan, Journ. of med. research. **26**, 441. 1912.

logischen Veränderungen bestehen in knötchenförmigen Entzündungs-herden in der Milz, in der Leber und in verschiedenen anderen Organen, die sich aus epitheloiden Zellen mit ovalen, chromatinarmen Kernen und aus Riesenzellen zusammensetzen und große Ähnlichkeit mit Tuberkeln bieten. Der kulturelle Nachweis der Erreger in den erkrankten Organen, namentlich in der Milz, gelingt leicht, und es wurde daher die Meerschweinchenpassage empfohlen, um aus stark verunreinigtem oder verfaultem Untersuchungsmaterial die Bacillen zu gewinnen [E. W. Smillie¹⁾]. Ähnliche Veränderungen, wie sie Fabian beschrieb, erzielte Schroeder²⁾ bei Meerschweinchen durch Injektion roher Kuhmilch [vgl. ferner E. C. Fleischner und K. F. Meyer³⁾].

Über die histologischen Organveränderungen bei der experimentellen Melitensis-Infektion habe ich in der mir zugänglichen Literatur nur wenig gefunden. Die wichtigsten Angaben stammen von K. F. Meyer, E. C. Fleischner und E. B. Shaw⁴⁾. Diese Autoren führten sehr sorgfältige bakteriologische und serologische Untersuchungen durch, um die Beziehungen zwischen Bac. melitensis und abortus zu klären. Sie prüften auch die Virulenz ihrer Stämme für Meerschweinchen und fanden keinen Unterschied zwischen Abortus- und Maltabacillen. Nach der intratestikulären Injektion von Maltabacillen entwickelte sich ein Krankheitsbild, das ganz der Abortusinfektion glich. Es kam zu Lymphdrüsenschwellungen, Milzvergrößerungen und zu Lungen- und Leberläsionen mit Entwicklung von epitheloiden Zellen.

Aus den zitierten Arbeiten ergibt sich, daß beide Bakterienarten eine deutliche Affinität zum Hoden besitzen. Beim menschlichen Malta-fieber soll die Orchitis keine seltene Komplikation darstellen, und auch bei infizierten Böcken wurde sie öfters beobachtet. Es ist ferner bekannt, daß die Durchseuchung von Ziegenherden häufig durch eingeführte Böcke erfolgt [vgl. Knuth und du Toit⁵⁾]. In Rinderbeständen, die stark mit Abortus verseucht waren, wurden bisweilen bei Stieren Hoden-entzündungen festgestellt [vgl. Boxstroem⁶⁾]. Auch im Verlaufe meiner an Meerschweinchen angestellten Versuche trat die Affinität der Malta- und Abortusbacillen zum Hoden deutlich zutage, und bei

¹⁾ E. W. Smillie, Journ. of exp. med. **28**, 585. 1918.

²⁾ Schroeder, Proc. of Amer. Ass. of amb. Milz Conn. Philad. 1911, S. 131. Zit. nach M. Fabian.

³⁾ E. C. Fleischner und K. F. Meyer, Amerie. journ. of dis. of childr. **14**, 157. 1917.

⁴⁾ K. F. Meyer, E. C. Fleischner und E. B. Shaw, Abstract., Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. **16**, 152. 1919.

⁵⁾ Knuth und du Toit in Menses Handbuch der Tropenkrankheiten **6**, 701. 1921.

⁶⁾ Boxstroem, zit. nach Hutyra und Marek, Spez. Path. u. Ther. d. Haustiere. VI. Aufl. 1920.

langer Versuchsdauer war oft der Hoden das einzige Organ, das noch Veränderungen aufwies. Da vor allem die Maltainfektion im Hoden des Meerschweinchens am besten haftet (vgl. Meyer, Fleischner und Shaw, l. c.), so will ich zunächst zum Vergleich der lokalen Gewebsreaktionen, zeitlich gesondert, die Veränderungen schildern, die sich in diesem Organ nach direkter Einbringung des Infektionsmaterials abspielen. Von den Allgemeinreaktionen soll dann eine zusammenfassende Übersicht gegeben werden. Zur Verwendung gelangten je vier verschiedene Kulturen von *Bac. melitensis* und *abortus*¹⁾. Tierpassagen zur Steigerung der Virulenz habe ich nicht vorgenommen, um den ursprünglichen Charakter des Stammes nicht zu ändern. Um Wiederholungen zu vermeiden, gebe ich nur einige Versuche aus jeder Gruppe wieder.

A) Intratestikuläre Injektion.

1. Maltabacillen.

Meerschweinchen Nr. 1. Injektion von $1/10$ Schrägagarkultur Stamm Nr. I in den linken Hoden. Nach 29 Tagen getötet. Kultur aus dem linken Hoden und aus der Milz positiv, aus der Leber und der Niere negativ.

Linker Hoden: Die Hodenkanälchen sind mit polymorphkernigen Leukozyten und mit großen, hellen Zellen angefüllt. Die hellen Zellen, die chromatinarme, verschieden geformte Kerne besitzen und deren Protoplasma feine Fetttröpfchen enthält, wandern, wie man verfolgen kann, aus dem Interstitium in die Kanälchen ein, wodurch die Abgrenzung der Kanälchen gegen die Umgebung oft undeutlich wird. Von dem ursprünglichen Kanälchenepithel sind in größerer Zahl nur die Sertolischen Zellen erhalten, erkennbar an den pyramidenförmigen Kernen mit den großen Nucleoli. Spermatogonien und Spermocyten finden sich nur vereinzelt. Sie haben meist pyknotische Kerne. Spermien werden vermisst. — Auch in dem stark verbreiterten, von Rundzellen und Plasmazellen durchsetzten Interstitium trifft man die großen, hellen Zellen an. Oft sieht man hier ihren Kern in mitotischer Teilung begriffen. Die Zwischenzellen treten bei der Fettfärbung deutlich hervor als Gruppen von Zellen, die mit größeren Fetttröpfchen beladen sind.

Den Inhalt der stark erweiterten Kanälchen des linken Nebenhodens bildet ein Exsudat, das sich aus polymorphkernigen Leukocyten, Erythrocyten und spärlicheren, großen, mononucleären Zellen zusammensetzt. Letztere enthalten in ihrem Zelleib feine, rundliche Einschlüsse, die nur bei der Fuchsinfärbung deutlich zur Darstellung gelangen, bei Thioninfärbung sich verwaschen tingieren und bei anderen Färbungen unsichtbar sind. Sie liegen in kleinen Gruppen oder diffus im Protoplasma verstreut und stellen wohl phagocytierte Maltabacillen dar. — Zellreiches Exsudat durchsetzt das Interstitium. Es besteht aus lymphoiden Rundzellen und aus meist sich zu Gruppen sammelnden, hellen Zellen mit blassen Kernen, die durch Einknickungen und Auszerrungen oft eigenartige Formen annehmen. An manchen Stellen bemerkt man zwischen den Zellen ein zartes Fibrinnetz.

In den Kanälchen des rechten Hodens bilden die Sertolischen Zellen die einzige, zusammenhängende Zellage. Die anderen Elemente des Hodenepithels

1) Die Kulturen entstammen der Kralschen Sammlung des Herrn Prof. Pribram.

sind zum größten Teil von der Wand abgelöst, ihre Kerne sind pyknotisch und ihr Protoplasma zerfällt zu einem körnig-scholligen Detritus. Manche Zellen sind groß und enthalten mehrere dunkle Kerne. Nur in wenigen Kanälchen findet man einzelne reife Spermien. Das interstitielle Gewebe ist unverändert. Die Zwischenzellen sind spärlich, auffallend klein mit dunklen Kernen. — In den Kanälchen des rechten Nebenhodens sieht man nur lockere Gerinnsel und einige runde Zellen mit pyknotischen Kernen.

Meerschweinchen Nr. 2. Injektion von $1/10$ Schrägagarkultur Stamm 3 in den linken Hoden. Nach 43 Tagen getötet. Kultur aus dem Hoden positiv. Das Serum agglutiniert Maltabacillen bis $1 \cdot 1280$ komplett, Abortusbacillen bis $1 : 1280$ inkomplett.

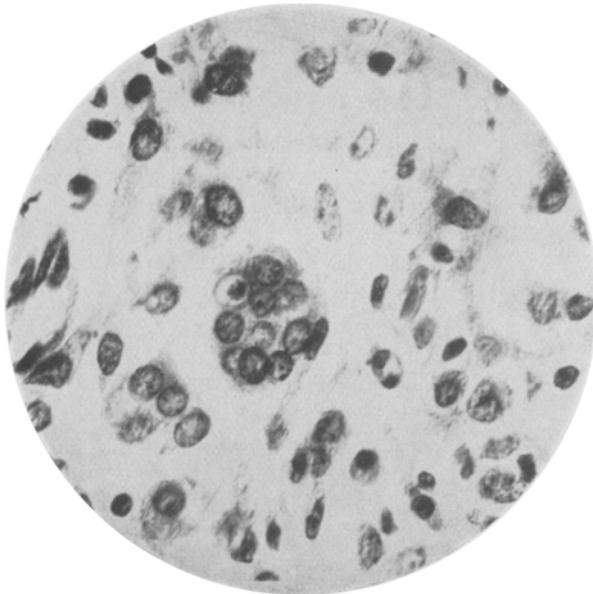


Abb. 1. Mehrkernige Zelle am Rande eines Granulationsherdes, Hoden (Melitensis-tier Nr. II). Zeiss $1/12$ homogene Immersion. Proj. Ocul. 4.

Die Kanälchen des linken Hodens, besonders aber die des linken Nebenhodens werden durch ein zellreiches Granulationsgewebe auseinandergedrängt, das vorwiegend aus großen, hellen, protoplasmareichen Zellen mit runden oder ovalen, chromatinarmen Kernen besteht. Einige Zellen enthalten mehrere Kerne, die meist eng beisammen liegen (vgl. Abb. 1), seltener Randstellung einnehmen. Gegenüber den hellen Zellen treten die anderen Elemente in den Hintergrund. Es finden sich zwischen ihnen einzelne Lymphocyten, Plasmazellen und Fibroblasten.

Die hellen Zellen ordnen sich an manchen Stellen zu knötchenförmigen Anhäufungen, die sich sehr deutlich gegen die von dunkelkernigen Rundzellen und Plasmazellen durchsetzte Umgebung abheben (vgl. Abb. 2). Die Zellen sind meist ziemlich gut erhalten, zeigen aber bereits hier und da Neigung zum Zerfall. Bei der Methylgrün-Pyroninfärbung erscheint ihr Zelleib hellrot, feinwabig. In den blaugrünen Kernen erkennt man bei dieser Färbung ein oder mehrere rote Nucleoli.

Die Hodenkanälchen besitzen eine einreihige Epithelauskleidung. Die Kerne der Epithelien sind basalständig und weisen große Kernkörperchen auf, das Protoplasma ist zerfasert. Zwischen diesen Zellen liegen spärliche Zellen mit dunklen, strukturlosen Kernen und hyalinem Protoplasma. Letztere Zellform findet sich neben einzelnen Riesenzellen mit randständigen Kernen auch im Lumen, das von lockeren, faserigen Gerinnseln durchzogen wird.

Die Kanälchen des Nebenhodens sind unverändert, ihre Epithelauskleidung ist durchweg intakt. Ab und zu bilden kleine Haufen zusammengeballter Leukozyten ihren Inhalt. Über das Interstitium des Nebenhodens ist noch nachzutragen, daß in ihm kleine, umschriebene, eitrige Einschmelzungsherde vorkommen. Sie liegen inmitten der großzelligen Granulationen.

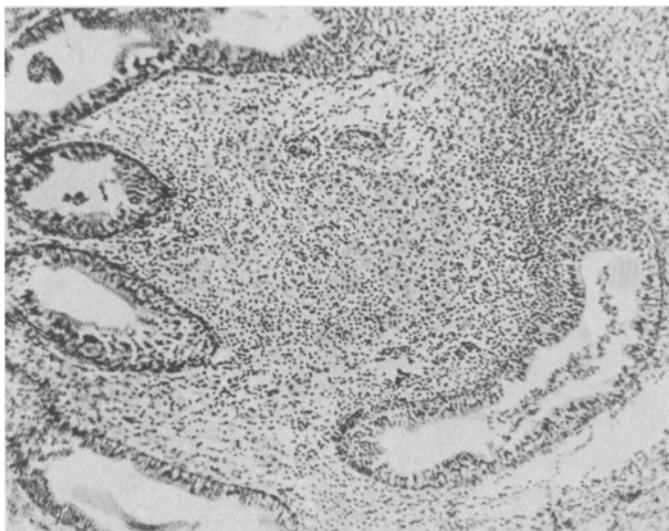


Abb. 2. Hellzelliges Knötchen im Nebenhoden (Melitensistier No. II). Zeiss Obj. A. Proj. Ocul. 4.

Rechter Hoden; Vom Kanälchenepithel sind nur die Sertolischen Zellen intakt. Die übrigen Epithelien sind zumeist schwer geschädigt und von der Wand losgelöst. Spermien findet man nur ganz vereinzelt. Im unveränderten Interstitium bemerkt man spärliche, typische Zwischenzellen.

Meerschweinchen Nr. 4. Injektion von $\frac{1}{10}$ Schrägagarkultur Stamm 3 in den linken Hoden. Nach 113 Tagen getötet. Kultur aus dem Hoden und aus der Milz negativ. Agglutinationstiter des Serums für Maltabacillen 1:640 komplett, für Abortusbacillen 1:320 komplett.

Linker Hoden; Die Hodenkanälchen werden von einer einfachen Zellage ausgekleidet, die aus den Sertolischen Zellen besteht. Ihre Kerne sind groß, hell und etwas unregelmäßig geformt. Den Kanälcheninhalt bilden zarte, faserige Gerinnsele. Das interstitielle Bindegewebe ist verbreitert, locker und kernarm. Zwischenzellen finden sich reichlich und sie bilden meist größere, zusammenhängende, perivasculäre Ansammlungen.

Linker Nebenhoden; Die Kanälchen sind unverändert, ihr Lumen ist leer. In dem stark verbreiterten, lockeren Zwischengewebe liegen kleine, aus Lymphocyten und Plasmazellen bestehende Infiltrate.

Rechter Hoden; Reichliche Spermiogenese. In den Feldern zwischen den Kanälchen erkennt man größere Inseln von Zwischenzellen. Die Kanälchen des rechten Nebenhodens sind mit reifen Spermien angefüllt.

2. Abortusbacillen.

Meerschweinchen Nr. 1. Injektion von $1/10$ Schrägagarkultur Stamm 2 in den linken Hoden. Nach 29 Tagen getötet. Kultur aus dem linken Hoden aus der Milz und Leber positiv. Agglutination: Abortus 1 : 800 komplett, 1 : 160-inkomplett, Melitensis : 1 : 400 komplett, 1 : 800 inkomplett.

Der linke Hoden weist ziemlich umfangreiche, interstitielle Infiltrate auf, die vorwiegend aus Rundzellen und aus einzelnen großen Zellen mit hellen, ovalen Kernen bestehen. In den meisten Kanälchen ist das Epithel desquamiert und in Zerfall begriffen. Häufig trifft man im Lumen auf Riesenzellen mit randständigen Kernen. Die Zwischenzellen sind klein und dunkelkernig.

Linker Nebenhoden: Das interstitielle Gewebe ist mit Lymphozyten und polymorphekernigen Leukocyten dicht durchsetzt. Auch in den Kanälchen finden sich reichlich zusammen gesinterte Leukocyten. An einer Stelle des Nebenhodenkopfes ist es zur Einschmelzung des Gewebes gekommen. Außer Leukocyten bilden große, helle, mit Leukocytentrümmern beladene Zellen den Inhalt des Abscesses. Gegen seinen Rand zu werden die großen Zellen immer zahlreicher und es folgt eine Zone, die fast nur aus ihnen besteht. Starke Fuchsinfärbung bringt in den großen Zellen Gruppen von feinen, runden Einschlüssen zur Darstellung.

Im rechten Hoden typische Spermiogenese.

Meerschweinchen Nr. 3. Injektion von $1/10$ Schrägagarkultur Stamm 3 in den linken Hoden. Nach 50 Tagen getötet. Kultur aus dem linken Hoden und aus der Milz positiv. Agglutination des Serums für Abortus 1 : 1280 komplett, für Melitensis 1 : 320 komplett.

Im linken Hoden und Nebenhoden hat sich reichlich Granulationsgewebe entwickelt und die Kanälchen erscheinen dadurch weit auseinandergerückt. Die vorherrschende Zellform in dem Granulationsgewebe bilden große, helle Zellen. Ihr Protoplasma ist zart, bei Methylgrün-Pyroninfärbung rosa, bei Giemsafärbung rötlichviolett und enthält öfters kleine, dunkel tingierte Einschlüsse. Ihre Kerne sind rund oder oval, chromatinarm mit mehreren deutlichen Nucleoli. Auch Zellen mit mehreren Kernen kommen vor und manche unter ihnen zeigen den Typus der Langhansschen Riesenzellen (vgl. Abb. 3). Die hellen Zellen liegen locker aneinander gereiht und bilden unscharf abgegrenzte Anhäufungen. Das dazwischen liegende Gewebe ist zellärmer, es enthält Fibroblasten, Lympho-

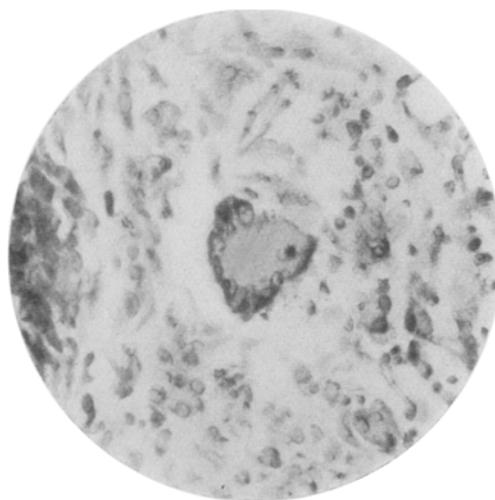


Abb. 3. Riesenzelle von Langhanschem Typus aus einem Granulationsherd im Hoden Abortustier No. 3. Zeiss Apochromat 4 mm. Proj. Ocul. 4.

cyten und Plasmazellen. Hier und da bricht das Granulationsgewebe in die Hodenkanälchen ein, die von den Sertolischen Zellen und von einzelnen, kleineren Zellen mit dunkleren Kernen ausgekleidet werden. Die Kanälchen des linken Nebenhodens enthalten stellenweise polymorphe Leukocyten. In einigen Kanälchen ist das Epithel geschwunden und die leukocytäre Infiltration greift auf die Umgebung über.

Der rechte Nebenhoden bietet das gleiche Bild, auch in ihm ist das Interstitium in ein an hellen Zellen reiches Granulationsgewebe verwandelt.

Rechter Hoden; Das Epithel der Hodenkanälchen ist stark reduziert und es sind nur wenige Mitosen vorhanden. Spermien werden vermisst. Im Interstitium vereinzelte kleine perivasculäre Infiltrate.

Meerschweinchen Nr. 6. Injektion von $1/10$ Schrägagarkultur Stamm 3 in den linken Hoden. Getötet nach 121 Tagen. Kultur aus dem Abscess im linken Nebenhodenkopf: positiv. Milz und Leber negativ. Agglutination des Serums für Abortus 1 : 640 komplett, für Melitensis 1 : 320 komplett.

Linker Hoden; Reichliche Spermienogenese. Spärliche typische Zwischenzellen.

Im Kopf des linken Nebenhodens findet sich ein großer Abscess, umgeben von einer schmalen, bindegewebigen Kapsel. Sein Inhalt besteht aus Leukozyten, amorphem Detritus und aus zahlreichen Spermatozoen. Am Rand der Abscesshöhle liegen große, aufgequollene Zellen, die phagocytierte Kerentrümmer und mitunter gut erkennbare Spermienköpfe umschließen. Das interstitielle Gewebe ist etwas verbreitert, zumeist kernarm bis auf kleine, lockere Infiltrate aus lymphoiden Elementen und Plasmazellen. In den Kanälchen viele Spermien, zu dichten Garben zusammengelagert.

Rechter Hoden; Reichliche Spermienogenese.

Unter den pathologisch-histologischen Veränderungen, die sich im Hoden des Meerschweinchens nach der Injektion von Abortus- und Maltabacillen abspielen, interessieren in erster Linie die aus großen, hellen Zellen zusammengesetzten Infiltrate. Sie sind ungefähr 6—8 Wochen nach der Injektion am deutlichsten ausgesprochen, zu einer Zeit, wenn die sich an die Infektion unmittelbar anschließenden, akut entzündlichen Erscheinungen bereits abgeklungen sind. Die hellen Zellen, die von rundlich-ovaler Form sind, durchsetzen mitunter diffus das interstitielle Gewebe und brechen auch in Hodenkanälchen ein. An vielen Stellen erscheinen sie deutlich in umschriebenen, lockeren Herden versammelt. Das Protoplasma der Zellen ist zart, feinkörnig, öfters umschließt es kleine Vakuolen und dunkel tingierte Reste phagocytiert Zellen. Die runden Kerne, die nicht selten in der Mehrzahl vorhanden sind, erscheinen blau, chromatinarm. In das spärliche Chromatinnetz sind ein oder mehrere, ziemlich große Nucleoli eingefügt. In jüngeren Herden finden sich einzelne gequollene Zellen, in deren schaumigem Protoplasma sich bei geeigneter Färbung Bakterien darstellen lassen. In Abb. 4 ist eine Maltabacille enthaltende Zelle bei 1800facher Vergrößerung wiedergegeben. Fabyan (l. c.) bildet in seiner Arbeit über die Abortusinfektion des Meerschweinchens ganz ähnliche Zellen ab, die phagocytierte Abortusbacillen aufweisen. Was

die Genese der hellen Zellen betrifft, so glaube ich, daß sie sich von endothelialen und perithelialen Elementen herleiten. Beziehungen zu kleinen Blutgefäßen sind namentlich in den jüngeren Stadien gut erkennbar.

Die geschilderten Infiltrate sind für die Melitensis- und Abortusinfektion des Meerschweinchens sehr charakteristisch und vor allem ist zu betonen, daß sie bei beiden Infektionen ein vollkommen gleiches Aussehen bieten. Gegenüber tuberkulösen Veränderungen bestehen

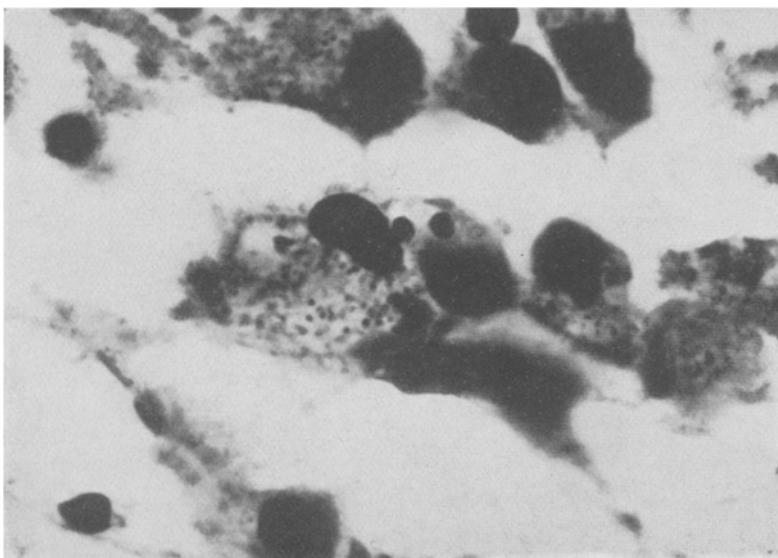


Abb. 4. Zelle mit phagocytierten Maltabacillen (Protrahierte Carbolfuchsinfärbung).
Zeiss Apochromat 1.5 mm. Proj. Ocul. 4.

Unterschiede. Die epitheloiden Zellen des Tuberkels sind kompakter, nehmen die verschiedenen Farbstoffe intensiver an und lassen sich daher besser umgrenzen wie die zarten Zellen in den Melitensis- und Abortusknötchen. Die Zellen liegen in letzteren lockerer beieinander als in den tuberkulösen Granulationen (vgl. Abb. 5). Vor allem fehlt aber die zentrale Verkäsung. Die Zellen schwinden, ohne daß eine eigentliche Nekrose vorausgeht, die Kerne blassen ab und das helle Protoplasma zerfällt (vgl. Abb. 6). Das Fehlen der Nekrosen bildet auch ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegen Pseudotuberkulose, bei der die regressiven Veränderungen in der Regel noch stärker in den Vordergrund treten als bei der echten Tuberkulose.

Manche Ähnlichkeit bieten dagegen die uns hier beschäftigenden Zellen mit den beim Typhus beobachteten histiocytären Reaktions-

formen, mit den sog. Typhuszellen. Beiden gemeinsam ist das zarte, feinkörnige Protoplasma, das die Zelle nur wenig deutlich von der Umgebung sich abheben läßt, der blasse, chromatinarme Kern, die große Hinfälligkeit der Zelle, die bedingt, daß gut erhaltene Exemplare verhältnismäßig selten zu sehen sind.

Untersucht man die Hoden der Meerschweinchen 3—4 Monate nach der Injektion der Bacillen, so ist von den hellen Zellen nichts mehr zu finden. An ihre Stelle ist ein lockeres, kernarmes Bindegewebe

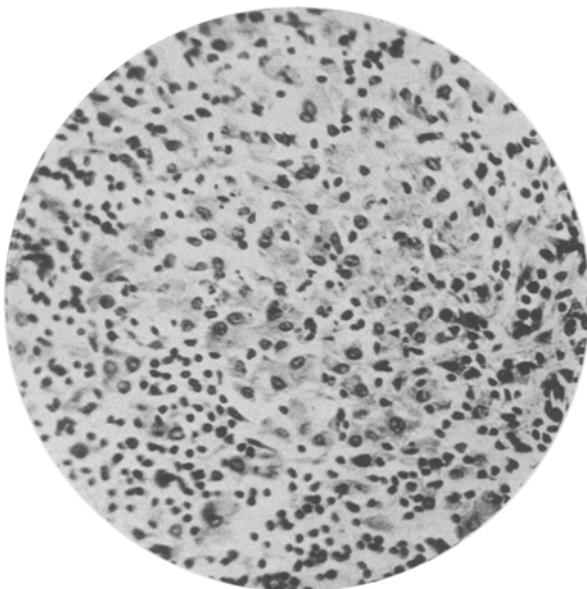


Abb. 5. Melitensisknötchen im Hoden (Melitensis-tier No. II). Zeiss Obj. D. Proj. Ocul. 4.

getreten, das ab und zu von kleinen Rundzelleninfiltraten durchsetzt wird. — Bei den Abortusinfektionen waren um diese Zeit und auch später noch konstant Abscesse im Kopf des Nebenhodens vorhanden, in deren bröckeligem, hellgelbem Eiter der Nachweis der Erreger meist ohne Mühe gelang. Bei der Maltainfektion habe ich diese Abscesse nach längerer Versuchsdauer nie gefunden. Die eitrigen Einschmelzungs-herde im Nebenhoden resorbieren sich in diesen Fällen schon innerhalb weniger Wochen und nach dem Verschwinden der spezifischen Granulome ist der Nachweis der Erreger nicht mehr möglich.

Es erübrigts sich noch eine Besprechung der an den Hodenkanälchen erhobenen Befunde. Daß die hellen Zellen auch in ihr Inneres eindringen und bisweilen in den jüngeren Stadien ihr Lumen erfüllen, wurde bereits erwähnt. Das Kanälchenepithel ist zunächst stets schwer geschädigt.

Es ist aufgelockert, Spermiozyten und Spermatiden liegen frei im Lumen und gelangen in die Kanälchen des Nebenhodens, wo sie zugrunde gehen. Häufig sintern die samenbildenden Epithelien zu Riesenzellen zusammen, wie sie besonders nach Unterbindungsversuchen am Vas deferens beschrieben worden sind, oder sie zerfallen unter Pyknose der Kerne. Reife Spermien sind nicht zu finden und bis auf vereinzelte Spermatogonien scheinen nur die Sertolischen Zellen die Infektion zu überstehen. Wenn die entzündlichen Veränderungen abklingen, dann setzen regenerative Prozesse ein. Die Spermatogonien nehmen an Zahl zu, Mitosen treten auf, es bilden sich wieder Spermiozyten und Spermatiden, und zuerst nur in einigen peripheren Kanälchen, später in der überwiegenden Mehrzahl derselben entwickelt sich wieder die normale Spermatogenese. Aus den verschiedenen Versuchen habe ich den Eindruck gewonnen, daß die Schädigung des Hodenparenchyms durch den *Bac. melitensis* schwerer und nachhaltender ist als die durch den *Bac. abortus*. Bei der Melitensisinfektion regeneriert sich nur der unbehandelte Hoden, der Hoden, der infiziert worden war, hat dagegen die Fähigkeit der Wiedererlangung seiner Funktion fast ganz verloren und bleibt zum größten Teil atrophisch. Er bietet, wenn wir die von Goette¹⁾ beim menschlichen Hoden aufgestellte Einteilung zugrunde legen, das Bild der Atrophie im III. Stadium. Die Kanälchen sind eng, ihr Lumen enthält lockere Gerinnsel und das Epithel besteht nur aus den vergrößerten Sertolischen Zellen. Die Membrana propria ist etwas verdickt. Im verbreiterten kernarmen Interstitium liegen in reichlicher Menge typische Zwischenzellen, die bei Beginn der regressiven Veränderungen mit Fettropfen reich beladen und gut erkennbar waren. Später schienen auch sie zu schrumpfen, bis sie im Stadium der abgeschlossenen Atrophie in großer Zahl wieder auftauchten. — Bei der Abortusinfektion erholt sich auch der infizierte Hoden vollkommen, obgleich im Nebenhoden die Abscesse fortbestehen. Dem Inhalte dieser Abscesse gesellen sich, wenn sie mit Nebenhodenkanälchen kommunizieren, Spermien bei, die hier nicht selten von großen mononukleären Zellen phagocytiert werden²⁾.

Die Obduktion der durch intratestikuläre Injektion infizierten und durch Nackenschlag getöteten Meerschweinchen ergab bei einer Versuchsdauer von 4—8 Wochen außer den Hodenveränderungen als hauptsächlichsten Befund eine merkliche Vergrößerung der Milz und

¹⁾ Goette, Beitrag zur Atrophie des menschlichen Hodens. Veröffentlichungen aus der Kriegs- und Konstitutionspathologie. 9. Heft. Jena 1921.

²⁾ Über Spermatophagie durch Histiocyten vgl. auch Tiedje, Die Unterbindung am Hoden usw. Veröffentlichungen aus der Kriegs- und Konstitutionspathologie, 8. Heft, Jena 1921 und Wegelin, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 17. 1917 und Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 69. 1921.

der Lymphdrüsen. Die Milz erreichte nicht selten das Dreifache ihrer normalen Größe. Ihre Kapsel war prall gespannt, die Pulpa verquollen

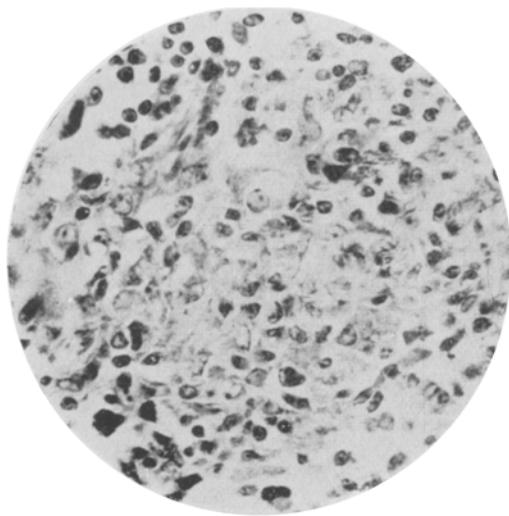


Abb. 6. Melitensis nodules in the spleen, in regression. Zeiss Obj. D. Proj. Ocul. 4.

und dunkelrot. Später nahm die Vergrößerung der Milz wieder ab, während die Schwellung der Lymphdrüsen länger bestehen blieb. Makroskopisch wahrnehmbare, knötchenförmige Einlagerungen in den inneren Organen, wie sie Fabyan (l. c.) und Smillie (l. c.) bei ihren Abortusversuchen namentlich an der Leber, Milz und Lunge beschrieben haben, konnte ich nicht finden. Auch die von Fabyan in 27% verzeichneten Knochenveränderungen vermißte ich.

Allerdings beobachtete Fabyan die Auftriebung der Rippen besonders nach einigen Meerschweinchennpassagen.

Unter den Ergebnissen der histologischen Organuntersuchung sind wieder in erster Linie die Ansammlungen heller Zellen zu nennen. Sie sind bei den Abortustieren in der Milz am deutlichsten ausgebildet und treten sowohl in der Pulpa wie in den Malpighischen Kör-

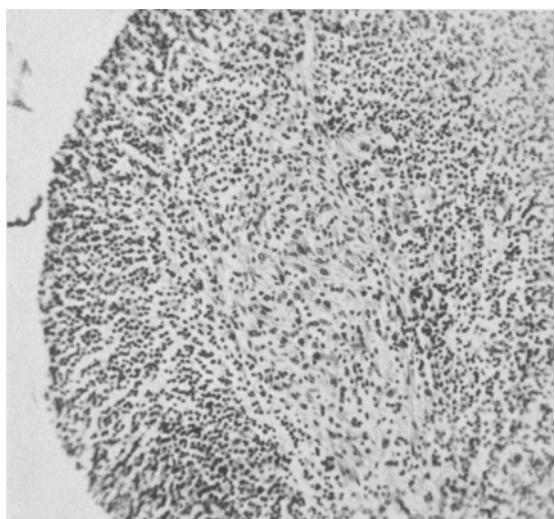


Abb. 7. Melitensis nodules in the lymph node. Zeiss Apochromat 8mm. Proj. Ocul. 4.

perchen auf. Ihre Abstammung von reticulo-endothelialen Elementen läßt sich leicht nachweisen. In der Pulpa findet man zwischen den Knötchen

einzelne Megakaryocyten, reichlich pseudoeosinophile und eosinophile Myelocyten und Normoblasten. Die Milzsinus sind stark erweitert, mit roten Blutkörperchen und Blutpigmentzellen angefüllt. Die Milz der Maltatiere zeigt die eben besprochenen Veränderungen in geringerem Grade (vgl. Abb. 6). — In den Lymphdrüsen liegen die hellen Zellen mehr diffus verstreut zwischen den Lymphocyten der verbreiterten Markstränge, doch kommen hier und in der Rinde öfters auch deutliche Knötchen vor (vgl. Abb. 7), und auch im periglandulären Fettgewebe kann man sie nachweisen. Außer den Knötchen ergibt die histologische Untersuchung der Lymphdrüsen Proliferation und Desquamation der Sinusendothelien und Nester pseudoeosinphiler Myelocyten im Mark. — In der Leber und in der Niere sah ich die Knötchen etwas seltener. Sie boten das typische Bild und lokalisierten sich in der Leber vorwiegend an der Peripherie der Acini, in der Niere fast ausschließlich in der Rinde. In der Lunge, im Pankreas, in der Nebenniere und im Zentralnervensystem habe ich sie vermißt.

Wie in den Granulationen des Hodens, so fehlt auch in den Knötchen der anderen Organe eine zentrale Nekrose oder Verkäsung. Die Zellen lösen sich in der Regel allmählich auf (vgl. Abb. 6) und machen einem sehr zarten, lockeren Bindegewebe Platz. Nicht selten schwinden sie, ohne irgendwelche dauernde Läsionen zu hinterlassen.

Die entzündlichen Zellwucherungen sind bei der Melitensis- und Abortusinfektion des Meerschweinchens in qualitativer Hinsicht einander vollkommen gleich. Dagegen bestehen in quantitativer Hinsicht insofern Unterschiede, daß die besprochenen Veränderungen bei der Abortusinfektion stets stärker ausgebildet sind. So wurde bereits angedeutet, daß die mit Melitensisbacillen behandelten Tiere in der Milz spärlichere und kleinere Knötchen aufwiesen als die Abortustiere, auch bildeten sich die Veränderungen rascher zurück. Das gleiche gilt von der Leber und von den Nieren, nur in den Lymphdrüsen war der Unterschied etwas weniger auffallend.

B. Intraovariale Injektion.

Um das Verhalten der weiblichen Keimdrüse bei der direkten Infektion mit Malta- und Abortusbacillen zu untersuchen, wurde eine Reihe von Meerschweinchen laparotomiert und in das vorgelagerte linke Ovarium mittels einer feinen Kanüle $1/10$ ccm einer dichten Bakterienaufschwemmung injiziert. An diese Injektion schlossen sich nur geringfügige lokale Reaktionen an in Form kleiner umschriebener Infiltrate aus Lymphocyten und spärlichen mononucleären Zellen. Die Infiltrate bildeten sich bald wieder zurück, ohne daß es zu einer Schädigung der Follikel oder zu einer Störung der Follikelreifung kam. Doch führte die intraovariale Infektion zu schweren Allgemein-

erkrankungen. Eines der mit Abortusbacillen gespritzten Tiere starb spontan nach 70tägiger Versuchsdauer an einer hämorhagisch-fibrinösen Peritonitis nach Ruptur der enorm vergrößerten Milz. Im Exsudat fanden sich spärliche Abortusbacillen. Die histologische Untersuchung ergab in diesem Falle die stärksten Organveränderungen, die ich beobachten konnte. Milz, Leber, Niere und Lymphdrüsen waren mit hellzelligen Knötchen übersät, und in diesem einzigen Falle waren geringfügige zentrale Nekrosen angedeutet. Im linken Uterushorn nahm an einer Stelle ein typischer Granulationsherd fast die Hälfte

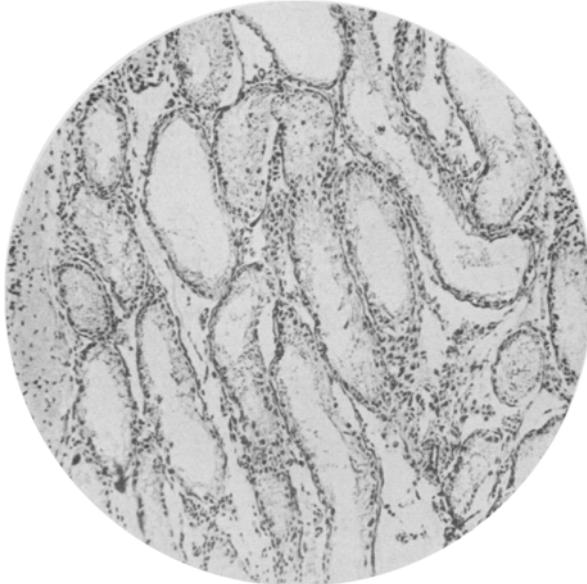


Abb. 8. Atrophischer Hoden eines mit Melitensisbacillen intraperitoneal infizierten Meerschweinchens. Versuchsdauer: 50 Tage. Zeiss Obj. A. Proj. Ocul. 4.

der Zirkumferenz ein. Er drängte die Muskelfasern weit auseinander und reichte bis in die Mucosa, deren sonst unveränderte Drüsen mit Leukocyten angefüllt waren. Das Melitensisstier, das zu gleicher Zeit getötet wurde, war stark abgemagert und seine Flanken waren beschmutzt. Die Milz erschien mäßig vergrößert; besonders auffallend war die succulente Schwellung aller Lymphdrüsen. Das Serum agglutinierte Maltabacillen bis zu einer Verdünnung von 1: 1280, Abortusbacillen bis 1: 640 komplett. Die hellzelligen Knötchen ließen sich aber nur in den Lymphdrüsen nachweisen.

C. Intraperitoneale und subcutane Injektion.

Die Versuche mit intraperitonealen und subcutanen Injektionen lieferten keine wesentlichen Ergänzungen zu dem bereits Mitgeteilten.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Veränderungen, namentlich bei den Melitensistieren geringer waren als nach der intratestikulären Einverleibung. Die Schwellung der Lymphdrüsen und der Milz erschien weniger auffallend und die hellzellen Knötchen waren klein und spärlich.

Fast regelmäßig fanden sich Läsionen am Hoden oder Nebenhoden¹⁾. Bei den mit Abortusbacillen behandelten Meerschweinchen bestanden diese Läsionen in Nebenhodenabscessen ohne Schädigung der Spermiogenese. Der dicke, cremefarbene Absczeßteiter setzte sich aus großen, mit Leukocytentrümmern beladenen Zellen zusammen und enthielt die Bacillen in Reinkultur. Auch Fabyan (l. c.) weist auf die Lokalisation der Abortuserkrankung im Hoden des Meerschweinchens nach intraperitonealer und subcutaner Injektion hin. Smillie (l. c.) beschreibt, daß sich bei seinen Abortusversuchen der Nebenhoden oft in eine verhärtete, zentral nekrotische Masse verwandelt hatte. Thomsen Axel²⁾ fand einmal einen Nebenhodenabsceß bei einem Meerschweinchen, das mit der Milch einer abortusverdächtigen Kuh geimpft worden war. Vielleicht spielt die Affinität der Abortusbacillen zur männlichen Keimdrüse bei der Verbreitung der Seuche eine größere Rolle als bisher angenommen wurde.

Nebenhodenabscesse wurden bei den Melitensistieren nach längerer Versuchsdauer vermißt. Dagegen waren bei ihnen schwere Schädigungen am samenzureitenden Epithel zu konstatieren. Die Hoden erschienen verkleinert, ihre Schnittfläche war glatt, transparent, von gelbgrauer Farbe. Die Hörner des Uterus masculinus waren fast leer. Der größte Teil der samenzureitenden Epithelien war geschwunden, nur die Sertolischen Zellen und wenige Spermatogonien kleideten die Kanälchen aus (vgl. Abb. 8). Interstitielle Veränderungen fanden sich nur im Nebenhoden in Form kleiner, lymphocytärer Infiltrate.

Der Nachweis der Erreger in der Milz gelang noch 80 Tage nach der Infektion. Die um diese Zeit vorgenommene Prüfung des Serums auf seinen Agglutinengehalt für beide Bakterienarten zeigte zwar meist eine etwas stärkere Flockung mit den homologen Stämmen, doch gab es auch Fälle, bei denen kein Unterschied vorhanden war. So agglutinierte das Serum eines mit Melitensisbacillen intraperitoneal ge-spritzten Meerschweinchens Melitensis- und Abortusbacillen bis zu einer Verdünnung 1 : 1280 (Versuchsdauer 60 Tage).

In der Einleitung wurde die Frage aufgeworfen, ob es möglich sei, durch den Tierversuch die beiden einander so nahe verwandten Bakterienarten zu unterscheiden. Wir konnten zeigen, daß die von

¹⁾ Es gelangten nur geschlechtsreife Tiere zur Verwendung.

²⁾ Thomson Axel, Maanedeschr. f. Dyrl. 27, 33. 1915; zit. nach Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., I. Ref. 1916.

Th. Smith und M. Fabyan für den *Bac. abortus* gefundene Eigen-schaft, im Körper des Meerschweinchens spezifische Granulationen zu erzeugen, auch dem *Bac. melitensis* zukommt. Eine mit diesem Befund übereinstimmende kurze Angabe findet sich in der zitierten Arbeit von K. F. Meyer, E. C. Fleischner und E. B. Shaw. Im Hoden ließ sich die Entwicklung der Granulome am besten verfolgen und sie war hier bei beiden Bakterien ganz gleich. Dagegen war in den anderen Organen doch ein Unterschied festzustellen. Dieser Unterschied betraf nur den Umfang und die Ausdehnung, nicht aber die zellige Zusammensetzung der Infiltrate, und zwar waren sie nach der Abortus-infektion stärker ausgebildet als nach der Melitensisinfektion. Soweit die mit je vier verschiedenen Stämmen gewonnenen Resultate einen Schluß gestatten, könnte man darin einen Ausdruck der verschiedenen Virulenz erblicken.

Kommt es auch bei der Melitensisinfektion des Menschen und der Ziege und bei der Abortusinfektion des Rindes zur Bildung der hell-zelligen Granulationsherde, die wir als charakteristisch für die Infektion des Meerschweinchens bezeichnet haben? Ich konnte bisher in der mir zugänglichen Literatur nichts darüber finden und es wäre daher wohl von Interesse, dieser Frage künftighin erhöhte Aufmerksamkeit zuzu-wenden. — Bei Rindern pflegen dem Verwerfen katarrhalische Erscheinungen der Geburtswege vorauszugehen. Auf der Oberfläche der geschwollenen Scheidenschleimhaut treten rötliche Knötchen auf, die lymphoider Natur sein sollen. Ähnliche Knötchen fand Reindl am Penis eines infizierten Stieres (zitiert nach Hutyra und Marek). — Bei den seltenen tödlichen Fällen von Maltafieber bestehen die patho-physiologisch-anatomischen Veränderungen in entzündlich-ulcerösen Er-scheinungen am Darm, in Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen und in einem oft sehr starken Milztumor (vgl. Eyre, Carbone u. a.). Barrett - Smith zitiert in dem Kapitel über Maltafieber in Menses Handbuch der Tropenkrankheiten eine Angabe von Bruce über Wüche-rung der Endothelien in der Milz bei Maltafieber. Barrett - Smith selbst beschreibt bei einem Fall Vermehrung des Bindegewebes und Ansammlung lymphoider Zellen in den Malpighischen Körperchen der Milz. Knötchenbildung erwähnt er nicht.