

(Aus der Prosektur des City-Hospitals, New York, N. Y.)

Das venerische Granulom.

Von

Prof. Dr. M. Goldzieher und Dr. S. M. Peck.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. September 1925.)

Das venerische Granulom oder Granuloma inguinale ist eine jener infektiösen Erkrankungen, welche den europäischen Pathologen infolge ihrer Seltenheit weniger bekannt sind. Immerhin ist es eine in Ostindien, den holländischen Kolonien, den Inseln des Stillen Ozeans und Amerika ziemlich verbreitete Krankheit, deren Vorkommen anscheinend eher im Zunehmen begriffen ist.

Es handelt sich dabei um eine chronische Infektionskrankheit, welche mit der Bildung von Granulationen und Ulcerationen in der Geschlechts- und Leistengegend einhergeht und von dort auf die Haut der Schenkel und der Glutaen übergreifen kann. Die erste richtige Beschreibung des klinischen Bildes verdanken wir *Conyers* und *Daniels* (1896) und dann *Galloway* (1897). Die Beschreibungen der späteren Autoren, wie *Maitland*, *Aragao* und *Vianna, de Souza Araujo, Pijper, Goodman, Schochet* usw. konnten nichts wesentlich Neues mehr beitragen.

Die erste Beschreibung der Pathohistologie stammt gleichfalls von *Galloway*, der ein chronisch-entzündliches Granulationsgewebe beschreibt welches von Leukocyten durchsetzt ist, dabei üppige Gefäßneubildung und schließlich narbige Heilungsvorgänge erkennen lässt. Dieser ganz zutreffenden Beschreibung haben die zahlreichen Nachuntersucher, mit *Flus* Ausnahme, nichts Wesentliches zufügen können. *Flus* ist der erste Forscher, der das Granulom als ein Plasmom spezifiziert, in welchem nebst den Plasmazellen in großer Zahl große, wabige, intracellulär Mikroorganismen beherbergende Zellen, ähnlich den Mikulicz'schen Zellen des Rhinoskleroms enthalten sind.

Untersuchungen zur Klärung der Ursache des Leidens liegen in großer Zahl vor. In einer ganz kurzen Mitteilung erwähnt schon *Donovan*, daß er beim venerischen Granulom „in Epithelzellen Parasiten gesehen hat, welche anscheinend zu den Gregarininen gehörenden Protozoen entsprechen“. Seither sind diese sog. *Donovanschen* Körper verschiedent-

lich gesehen worden, jedoch ist *Donovans* Deutung der fraglichen Gebilde nur von vereinzelten Forschern (*Carter*, *Symmers*, *Pijper*) angenommen worden, während die Mehrzahl der Untersucher die Infektion auf einen zur Gruppe der Kapselbacillen gehörenden Mikroorganismen zurückführt (*Siebert*, *Flu*, *Aragao* und *Vianna*, *de Souza Araujo*, *Walker*, *Campbell*, *Hoffmann*, *Randall*, *Small* und *Belk* usw.). Nur der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß verschiedentlich auch Spirochäten (*Wise*, *Maitland*) oder Sporotrichon Schenkii (*Rabello*) als Erreger herangezogen worden sind, während ältere Untersucher noch an Beziehungen zur Tuberkulose gedacht haben (*Le Dantec*).

Die widersprechenden Angaben der Literatur lassen nur so viel mit Bestimmtheit entnehmen, daß in der Flora des exulcerierten Granuloms die verschiedenen Untersucher anscheinend denselben eigenartigen Mikroorganismus gesehen haben. Die fraglichen Mikroorganismen sind teils extra- teils intracellulär gelagert. *Siebert* und später *Flu* beschreiben sie recht bestimmt, glauben aber, daß es sich um einen Kapselbacillus der Friedländergruppe handelt, dessen ursächliche Bedeutung zumindest unsicher ist. Die späteren Untersuchungen von *Aragao* und *Vianna*, *de Souza Araujo*, *Bonne* und *Verhogen*, *Walker*, *Hofmann*, *Lynch*, *Gage* usw. kommen im Wesen zu dem gleichen Ergebnis. *Martini* beschreibt denselben Mikroorganismus, nennt ihn aber *Diplococcus histolyticus*, während *Carter*, sowie *Symmers* und *Frost* dieselben Gebilde als Protozoen deuten. Ob *Donovans* Körper mit denselben wirklich identisch sind, läßt sich an der Hand von *Donovans* kurzer Originalmitteilung kaum entscheiden, da er von intraepithelialen Zelleinschlüssen spricht, die beim Granulom aber nicht vorkommen. Möglicherweise beobachtete *Donovan* eine ganz andere Erkrankung.

Die Züchtung des fraglichen Mikroorganismus ist angeblich verschiedenen Untersuchern gelungen; als erstem anscheinend *Flu*, dann *Aragao* und *Vianna*, *de Souza Araujo*, *Walker*, *Martini*, *Lynch*, *Randall*, *Small* und *Belk* und anderen. Fraglich bleibt es jedoch, ob tatsächlich Reinkulturen desselben Mikroorganismus vorgelegen sind, da die Beschreibungen der verschiedenen Untersucher Widersprüche aufweisen. Ein Teil der Forscher hat zweifellos Stämme vor sich gehabt, die den Friedländerschen Kapselbacillus entsprachen, oder zumindest mit Kapselbacillen verunreinigt waren (*Randall*, *Small* und *Belk*), während die Arbeit von *Aragao* und *Vianna* Zweifel aufkommen läßt, ob alle beschriebenen Befunde tatsächlich zum Formenkreis des fraglichen Mikroorganismus gehören.

Tierversuche sind zuerst von *Walker* gemacht worden, dem es gelang, Kaninchen subcutan zu infizieren. Hierbei bildeten sich kleine Knötchen, welche später vereiterten. Innerhalb des durch den Versuch erzeugten Herdes fand *Walker* große Mononucleäre, Zelleinschlüsse enthaltend,

die er als Donovansche Körper bezeichnet. Im übrigen verhielt sich der von *Walker* gezüchtete Bacillus wie ein echter Friedländerscher Kapselbacillus, insbesondere bei Einspritzung in die Bauchhöhle von Meerschweinchen, die innerhalb 24 Stunden starben. *Walkers* Stämme waren für Menschen und Affen nicht infektiös.

Der Verlauf des venerischen Granuloms ist außerordentlich chronisch. Seit Einführung der Behandlung mittels intravenöser Einspritzungen von Tartarus emeticus (*Aragao und Vianna*) ist vielfach über gute Heilerfolge berichtet worden, so daß dieses Mittel als Specificum angesehen wird; jedoch kommen Rückfälle, wahrscheinlich infolge ungenügender Behandlung, nicht selten vor.

Unsere eigenen Untersuchungen beziehen sich auf 7 Fälle von venerischem Granulom und zwar 2 Frauen und 5 Männer, alle Farbige. Unser jüngster Fall gab eine Krankheitsdauer von 3 Monaten, der älteste eine solche von 26 Jahren an. Die charakteristische Entwicklung des Krankheitsbildes ließ sich in unserem frischsten Falle besonders gut studieren.

Die Veränderung begann, nach einer etwa 3 wöchigen Inkubationszeit, als kleine, nicht schmerzende Verhärtung der Subcutis, welche sodann immer deutlicher eine knötchenförmige Gestalt annahm, bis es endlich zur Exulceration und zum Hervortreten des Granuloms über das Niveau



Abb. 1. N. T., 46jähr. Typisches inguinale Granulom.



Abb. 2. N. N., 30jähr. Serpiginöses, perianales Granulom.

der Haut kam. Der Prozeß breitete sich sodann nach allen Seiten aus, bis er nach 3 monatigem Verlauf die Ausdehnung eines Handtellers gewonnen hatte und sich beiderseits der Mittellinie gleichmäßig auf den rückwärtigen Teil der Labia majora und des Perineums erstreckte. Anschließend bestand ein weiterer kleinerer Herd auf der Innenfläche des rechten kleinen Labiums. Der Prozeß setzt sich bis zum Scheideneingang fort und scheint auch den untersten Teil der hinteren Scheidenwand mit einzubeziehen. Auffallend war auch das starre Ödem der erkrankten Gebiete, insbesondere der Labien.

Das Granulom stellt ein flach erhabenes Infiltrat dar, welches sich mit gewelltem Rand ziemlich scharf gegen die umgebende Haut absetzt. Der Rand selbst ist deutlich infiltriert und fällt steil gegen die Umgebung ab; die Ränder sind weißlich, was anscheinend einem verdickten Epithelsaum entspricht. Das Infiltrat selbst ist derb, rötlich, feucht, von dünnflüssigem, übelriechendem Sekret bedeckt. Das Sekret ist leicht abstreifbar, ohne daß ein Belag zurückbleibt. Die Oberfläche des Granuloms ist grobhöckerig, dabei aber auch fein chagriniert und sehr leicht blutend. Einzelne peripher gelegene Höcker tragen auf ihrer Kuppe deutliche Reste eines weißen Epithelbelages.

Der spätere Verlauf dieses Falles, sowie unsere übrigen Fälle zeigten uns, daß der Prozeß gewöhnlich in einer oder nach mehreren Richtungen serpiginös fortschreitet, während allfällige Heilungsvorgänge meist von einem der Ränder aus ihren Ausgang nehmen, wobei es zur Abflachung und später zur Vernarbung des Infiltrates kommt. Bei weiterem Fortschreiten hingegen kann der Prozeß auch viel üppigere Granulationen hervorbringen, die wohl auch einen tumorartigen Eindruck erwecken können.

Der primäre Herd scheint zumeist am Geschlechtsteile selbst aufzutreten, von wo er sich direkt weiter verbreitet. Sekundäre Herde werden jedenfalls auch durch Implantation auf gegenüberliegende Haut- oder Schleimhautflächen hervorgerufen. Wahrscheinlich schreitet der Prozeß auch auf dem Lymphwege fort; zu dieser Annahme bewegt uns unter anderem der Befund von typischen Zelleinschlüssen in einem benachbarten Lymphknoten, die wir in einem unserer Fälle herausnehmen konnten. Solange das Granulom nicht vereitert, ist es schmerzlos; nach erfolgter Exulceration ist es bei Berührung der freiliegenden Granulationen außerordentlich empfindlich, sonst aber nicht schmerhaft. Die benachbarten Lymphknoten sind nicht vergrößert.

Ausstriche von der Oberfläche des sorgfältig gereinigten Granuloms zeigen nebst vielen Erythrocyten, Leukocyten in großer Zahl. Zumeist sind es Neutrophile, doch kommen auch nicht selten Eosinophile vor. Sodann finden sich in geringer Zahl Plasmazellen, häufiger Lymphocyten in wechselnder Zahl, endlich vereinzelt große Mononucleäre mit großem, rundem, ovalem oder bohnenförmigem Kern.

Zwischen diesen Zellen finden sich, oft in großer Menge, meist charakteristische Gruppen formend, zarte Kokkobacillen oder Stäbchen, mit deutlicher bipolarer Zeichnung. Manchmal ist der Nachweis dieser Mikroorganismen schwierig und erfordert langwieriges Suchen, zumeist kann der Geübte sie ohne viel Mühe finden. Oft sind die fraglichen Formen die einzigen Mikroorganismen, die in den Ausstrichen der gut gereinigten Granulomoberfläche zu sehen sind; jedenfalls überwiegen sie aber an Zahl alle anderen allfälligen Beimischungen.

Die fraglichen Gebilde, die wir von nun an kurz Granulombacillen nennen wollen, sind stets auch intracellulär zu finden. Kleinere oder größere Mengen der Kokken oder Stäbchenformen finden sich phagocytiert in den polynukleären Leukocyten. Ganz eigenartige Formen sehen wir in den großen Mononukleären. Neben bipolar gefärbten Stäbchen und Diplokokkenformen finden sich Bacillen, deren Leib stärker aufgetrieben und ungewöhnlich blaß gefärbt ist, während sich die stark gefärbten bipolaren Körnchen wie Kerne von Cytoplasma abheben. Manchmal quillt der Bacillus so auf, daß er wie ein Riesenkokkus aussieht, in welchem 1—2 Kerne eingeschlossen sind. Diese Formen, welche schon *Flu* genau beschreibt und welche wohl von den meisten Nachuntersuchern gesehen worden sind, wurden zumeist als Kapselbildung aufgefaßt. Jedoch ist diese vermeintliche Kapsel mit keiner der bekannten Kapselfärbungsverfahren elektiv darstellbar; sie färbt sich vielmehr nach *Giemsa* so wie der Zellkern selbst und es erscheinen auch die in diesen Gebilden eingeschlossenen Granula, falls überhaupt zu unterscheiden, in derselben Farbe. Manchmal finden wir in den großen Mononukleären, neben den oben beschriebenen Formen, auch viel größere schollige Gebilde, in welchen keine Struktur mehr zu erkennen ist und die sich ganz gleichmäßig tief violett nach *Giemsa* färben. Wir fanden Zellen, die ausschließlich mit solchen großen, homogenen Schollen angefüllt waren. Wir glauben, daß es sich dabei um eine Entwicklungs- oder Degenerationsform des Granulombacillus handelt, da wir in einzelnen dieser Schollen noch den zentralen Einschluß eines kokkenförmigen Gebildes sehen konnten. Sicherlich handelt es sich dabei nicht um Kernfragmente, trotz der annähernd gleichen Färbung, da wir diese Gebilde in Zellen mit vollkommen unversehrtem Kern angetroffen haben, noch dazu in solcher Menge, daß sie eine Vergrößerung des Zellvolums herbeiführte.

Ganz verschieden müssen hingegen eigenartige kugelige Gebilde ge deutet werden, die auch nicht selten in Mononukleären vorkommen. Diese homogenen Scheiben färben sich nach *Giemsa* hellblau, entwickeln sich im Cytoplasma und wachsen oft derart an, daß sie den größten Teil des Zelleibes in Anspruch nehmen. Dabei wird der Zellkern zur Seite geschoben, abgeplattet und zentral bohnenförmig eingedellt. Wir konn-

ten zwischen diesen, der Giemsafärbung nach als Plastinmassen anzusprechenden Gebilden und den Granulombacillen keine direkte Beziehung nachweisen. Wir fanden solche Plastinkugeln auch extracellulär; sie werden anscheinend nicht nur durch Zertrümmerung der Mutterzelle frei, sondern können auch von den Zellen ausgeschieden werden. Hierfür spricht der Befund von Zellen, welche der obigen Beschreibung entsprechen, jedoch statt der Plastinkugel eine entsprechend große Vakuole enthalten.

Ganz verschieden sind wiederum jene kugel-, oder kappenförmigen Gebilde, die sich in puncto Größe, Form und Lagerung wie Plastinkugeln

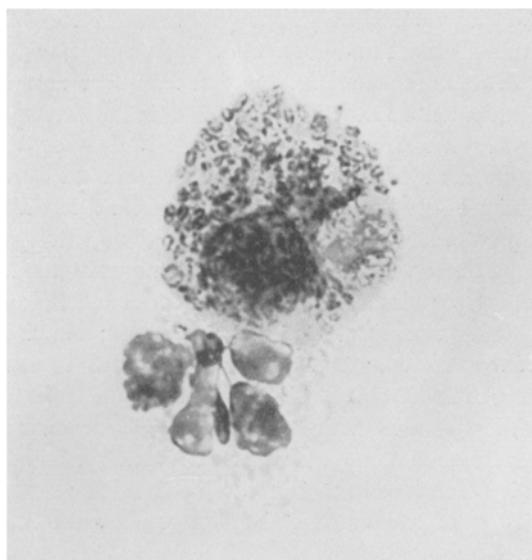


Abb. 3. Sekretausstrich; Giemsafärbung, Ölimmersion: Mononukleäre mit zahlreichen Organismen und kleiner Plastinkugel.

verhalten; jedoch färben sie sich in einem schmutzig grau-violetten Farbenton und lassen statt einer homogenen Struktur mehr oder minder deutliche Umrisse von kokken- oder stäbchenförmigen Einschlüssen erkennen. Diese Gebilde, welche schon *Flu*, sowie *Aragao* und *Vianna* gut beschrieben haben, fassen wir mit diesen Forschern als ein Stadium in der Entwicklung des Granulombacillus auf. Es wird dabei eine eigenartige Zoogloea gebildet, in welcher sich die Bacillen vom Zellprotoplasma abkapseln. Im Gegensatz zu dieser Entwicklungsform des Granulombacillus halten wir die Plastinkugeln für bloße Reaktionsprodukte, mit welchen die Zellen die Reizwirkung der Bacillen oder deren Stoffwechselprodukte beantworten.

Eine histologische Untersuchung an herausgeschnittenen Gewebsstückchen konnten wir in 6 Fällen vornehmen. Von diesen war der eine, nach mehrmaliger Behandlung mit Tartarus emet. schon in beginnender Heilung begriffen, so daß nur mehr der Ausgang des Prozesses in Vernarbung zu sehen war; das zu beschreibende Granulationsgewebe fand sich nur mehr in vereinzelten Inseln. In allen übrigen Fällen fanden wir ein

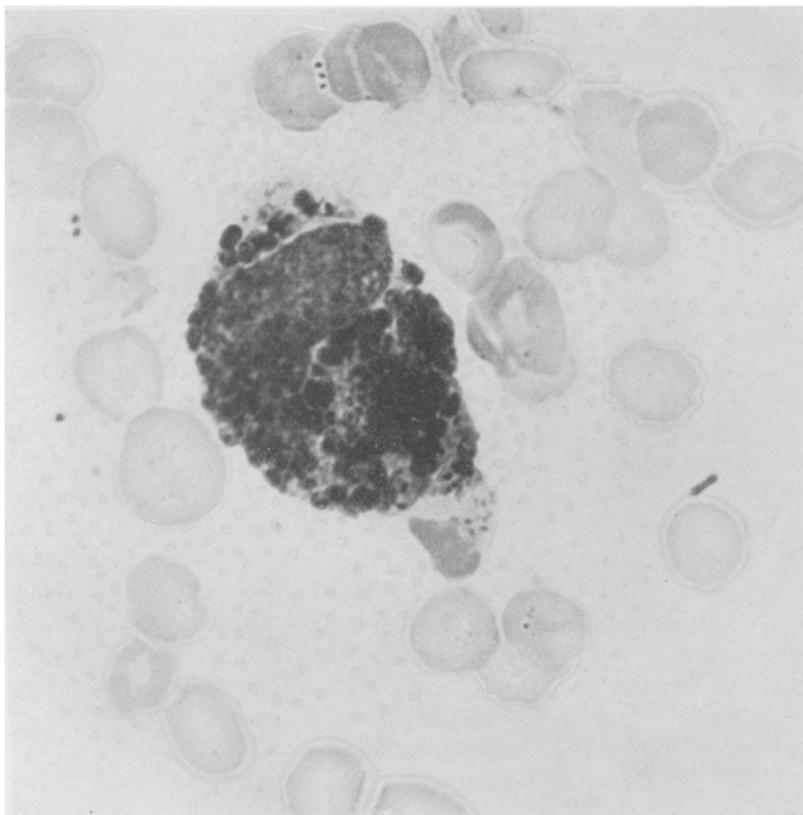


Abb. 4. Sekretausstrich; Giemsa-Färbung, gleiche Vergrößerung: Mononukleäre mit zahlreichen Organismen (Involutionsformen?).

diffuses Infiltrat, überwiegend aus Plasmazellen bestehend, zwischen welchen noch Lymphocyten und fixe Bindegewebszellen zu sehen sind. Das ganze Granulationsgewebe ist von zahllosen neugebildeten Capillaren durchsetzt, welche teils schon als wohlausgebildete Gefäße erscheinen, teils nur solide Endothelschläuche und Knospen bilden. Das oberflächlichere Gebiet des Granuloms ist hochgradig von polynukleären Leukocyten durchsetzt; die leukocytäre Infiltration läßt sich aber meist

in die tiefsten Schichten verfolgen, doch kommt es dabei niemals zur eiterigen Einschmelzung oder zur Bildung von umschriebenen Abscessen. Spezifisch für das Granulom ist die Anwesenheit großer, wabiger Zellen, die morphologisch den bekannten Mikulicz'schen Zellen des Rhinoskleroms entsprechen. Es handelt sich um Zellen, mit blassen, exzentrischen, meist ovalem Kern; in den Waben des nur blaß gefärbten Zellprotoplasmas finden sich stäbchen- oder kokkenförmige Einschlüsse in großer Zahl. Diese Einschlüsse können bei etwas stärkerer Färbung schon in Hämatoxylinpräparaten gesehen werden; besser werden sie mit Pyronin-Methylgrün, polychromen Methylenblau oder Giemsa dargestellt. Nach Gram färben sich die Einschlüsse nicht; ebensowenig läßt sich mit Kapselfärbungen eine die einzelnen Gebilde umgebende Kapsel nachweisen. Die fraglichen Zellen sind wohl ohne Zweifel identisch mit jenen, welche wir bereits in den Ausstrichen näher beschrieben haben. Der Ursprung dieser Zellen ist nicht mit Bestimmtheit anzugeben. Möglicherweise sind es Endothelzellen, doch kann ihre Abstammung von Plasmazellen, in Analogie zu den Mikulicz-Zellen auch nicht ausgeschlossen werden.

In älteren Infiltraten wird das Granulationsgewebe mehr und mehr von Zügen hyalinen Bindegewebes durchsetzt. In den Inseln, welche derart gebildet werden, zeigen die Plasmazellen eigenartige regressive Veränderungen, welche als Schwund des basophilen Cytoplasmas und gleichzeitige Verarmung des Kernes an Chromatin zusammengefaßt werden können. Dadurch entstehen zwischen den Plasmazellen und entsprechenden Übergangsformen große, blaßgefärbte Zellen mit bläschenförmigem Kerne. Das spärliche Cytoplasma dieser Zellen bildet baumartige Verzweigungen, welche wiederum mit einem feinen intercellulären Netzwerk zusammenhängen. Ähnliche Veränderungen der Plasmazellen hat der eine von uns (M. G.) im chronischen Stadium des trachomatösen Granulationsgewebes beschrieben.

Erwähnt sei noch, daß größere arterielle Gefäße, soweit sie inmitten des Granulationsgewebes angetroffen werden, zumeist schwere endarteriitische Veränderungen erkennen lassen, die sich jedoch durch nichts von den bei anderen chronisch-entzündlichen Prozessen gewohnten unterscheiden. Auch die an der Haut selbst wahrnehmbaren Veränderungen sind ganz unspezifisch; es handelt sich eben um einen infiltrierenden, chronisch entzündlichen Prozeß, der aus den tieferen Schichten gegen die Oberfläche zu hervorbricht, wobei der Papillarkörper sekundäre Veränderungen, teils mechanischer, teils entzündlicher Natur zeigt. Das Oberflächenepithel kann sich an diesen sekundären Vorgängen durch stärkere atypische Wucherung beteiligen, bis zu einem Ausmaße, das die Annahme eines präcancerösen Stadiums rechtfertigen könnte. Bei teilweiser Abheilung der Veränderung kommt es zu einer Überhäu-

tung vom gewucherten Epithel der Randpartien oder von epithelialen Inseln auf der Spitze von Granulationskuppen, welche ihren Ursprung von stehen gebliebenen epithelialen Gebilden der Haut (Drüsen, Haarwurzeln) hernehmen.

Die Kultur des Granulombacillus gelang uns 5 mal von 7 Fällen. Anscheinend gelingt es leichter, den Keim bei Männern als bei Frauen zu züchten, was wohl mit der größeren Verunreinigung der Granulomoberfläche bei letzteren zusammenhängt. Schwierigkeiten bereitet nur die Erstlingskultur, die uns oft erst nach vielen fruchtbaren Bemühungen gelang; wächst der Keim aber einmal auf den Nährböden, so bereitet die Weiterzüchtung keine schwere Aufgabe mehr.

Wir versuchten die Züchtung in Bouillon, Agar, Ascites Agar, N.N.N. Kaninchenblutagar, sowie anaërob; die besten Ergebnisse erhielten wir jedoch auf *Saboureaus Maltoseagar*. In den ersten 24 Stunden ist kein Wachstum sichtbar; meist sind die Erstlingskolonien erst nach 48 Stunden zu erkennen. Dann aber wächst der Granulombacillus üppig und auf jedem beliebigen Nährboden.

Der Bacillus ist fakultativ aërob. Auf Agar bildet er kleine, runde, durchscheinende, bläulich schillernde Scheiben, die in älteren Kulturen zusammenfließen. Das Zentrum der Kolonien ist fein granuliert, der Rand aber homogen und bei den älteren zusammenfließenden Kolonien gewellt. Im auffallenden Licht ist die Kolonie grau, doch wird in älteren Kulturen das Zentrum geblichweiß und undurchsichtig.

Der Bacillus verflüssigt Gelatine, bringt Milch zur Gerinnung, bildet Säure in Lakmusmolke und in zuckerhaltigen Nährböden und zeigt in letzteren wechselnde Gasbildung. Auf Kartoffeln wächst er als ein üppiger hellgrauer Belag, während die Kartoffel selbst nach längerer Dauer eine bräunliche Verfärbung zeigt. Die Kulturen auf festen Nährböden sind niemals schleimig oder fadenziehend. Das Wachstum in Bouillon geht mit Trübung des Mediums und Bildung eines flockigen Bodensatzes einher.

Mikroskopisch fanden wir einen unbeweglichen, gramnegativen, außerordentlich vielgestaltigen Bacillus, der den in den Ausstrichen gesehenen Formen vollkommen entsprach. Manchmal zeigte die Erstlingskultur kleine Stäbchen etwa von der Größe und Form von Kolibacillen, doch ließ schon die nächste Generation ein Verquellen des Bakterienleibes und das Auftreten bipolarer Körnchen erkennen. Es handelt sich dabei keinesfalls um metachromatische Granulationen, wie sie bei verschiedenen anderen Bakterien bekannt sind. Vielmehr findet eine Verdichtung der färberisch darstellbaren Bacillensubstanz in Form von zwei polar angeordneten Körnern statt, der sich oft die Bildung eines dritten, dazwischenliegenden Granuloms anschließt. Manchmal ist nur ein einziges Körnchen zu sehen, welches einen undeutlichen, schweif-

förmigen Fortsatz bemerken läßt. Auch zwischen den beiden „Polkörperchen“ ist manchmal eine dünne axiale Verbindung zu beobachten. Die Entwicklung dieser verschiedenen Formen kann am besten an jungen Kulturen auf *Sabourneaus* Agar studiert werden.

In etwas älteren Kulturen nimmt die Verquellung der Bacillen noch mehr zu und es kommt schließlich zur Bildung von Zoogloen. Schon bei Beginn der Verquellung konnte die schwache Färbbarkeit der Bacillen, im Gegensatz zu den intrabacillären Körnern auffallen. Die Zoogloea selbst nimmt fast gar keinen Farbstoff auf. Dagegen treten die aus

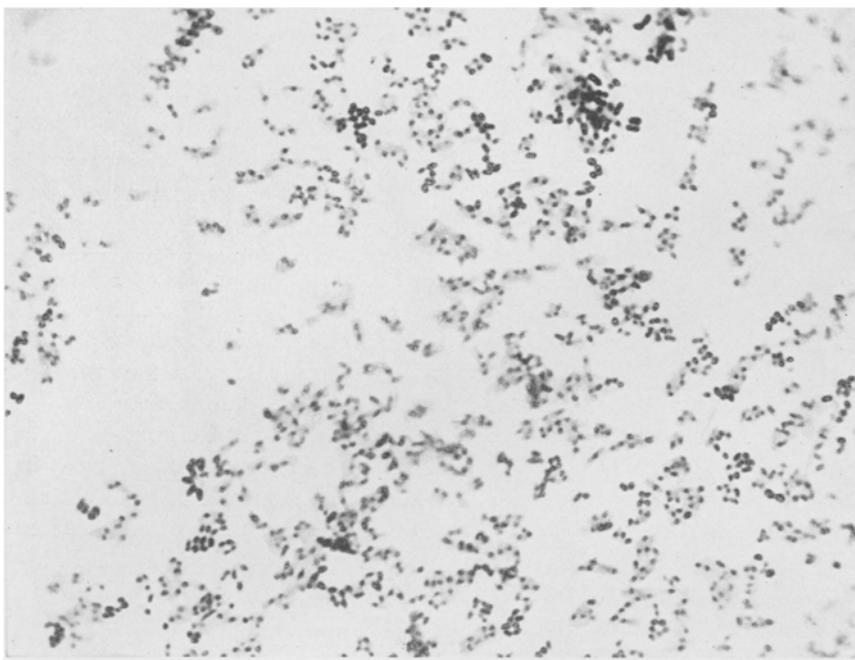


Abb. 5. Frische, 24stündige Kultur auf Sabourneaus Agar; Ausstrich, Methylenblau, gleiche Vergrößerung: blaß gefärbte Bacillen, mit stark gefärbten Körnern.

den verquellenden Bacillenleibern freiwerdenden, kokkenförmigen Körner durch starke Färbung hervor. Merkwürdigerweise lassen sich diese Kokkenformen überwiegend auch nach Gram färben, während doch der Bacillus selbst unbedingt gramnegativ ist.

Unter dem Einflusse der verschiedenen Nährböden zeigt der Granulombacillus einen reichhaltigen Formenkreis. Einmal stellt er einen Mikrokokkus dar, der auf den ersten Blick einem Staphylokokkus nicht so unähnlich ist; dann entwickelt er sich zu einem zarten Kokkenbacillus, der aber schon die unregelmäßige Färbung, d. h. stärker gefärbte Einschlüsse im schwächer färbbaren Leibe erkennen läßt. Die

nächste Form ist der kurze Bacillus, der auch als Diplobacillus oder in kurzen Ketten auftreten kann. Er enthält Granula in wechselnder Menge. In älteren Kulturen finden wir mitunter auch besonders lange Bacillen, die die gewohnte Form an Länge um das Dreifache übertreffen können. Manchmal sehen wir alle diese verschiedenen Formen in einer Kultur, doch gelingt es die einzelnen Formen rein zu züchten; allerdings gehen sie dann bei neuerlicher Überimpfung in eine andere oder in die gemischte Form über.

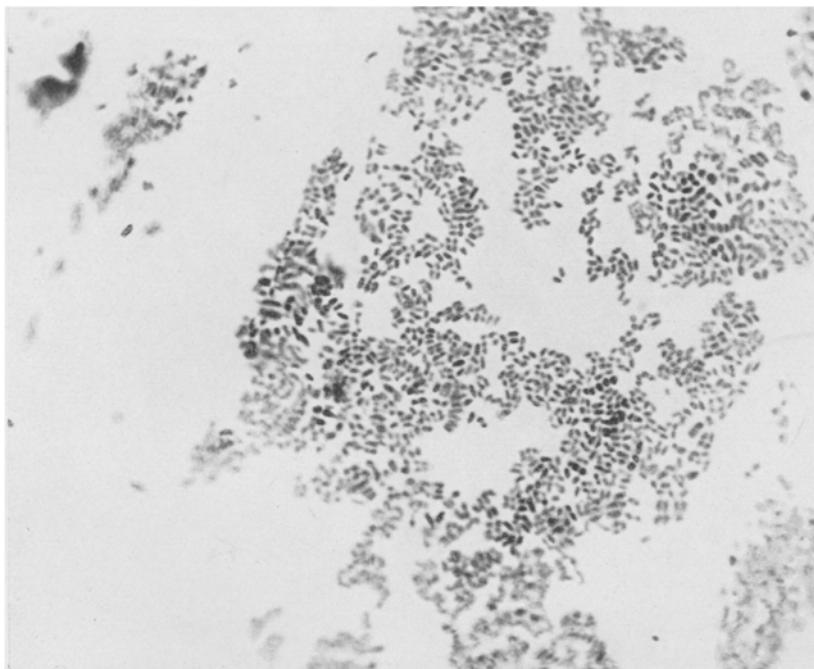


Abb. 6. Frische, 24stündige Agarkultur; Ausstrich, gleiche Färbung und Vergrößerung: Kokkobacillenform.

In älteren Kulturen sehen wir schließlich noch mitunter ein kolbiges Anschwellen der längeren Bacillenformen, welches vorerst an die Bildung von Sporen denken läßt; jedoch gelang es uns nicht, in solchen Kolben färberisch Sporen darzustellen.

Kapseln konnten wir an den Bacillen der Kulturen ebensowenig beobachten, wie an denjenigen der Granulomausstriche. Weder ließ sich im Nativpräparat eine Kapsel durch stärkere Lichtbrechung erkennen, noch ließ sich färberisch irgend etwas kapselartiges darstellen. Wir müssen deshalb annehmen, daß sofern frühere Untersucher denselben Mikroorganismus gesehen haben, sie die schwer färbare oder ungefärbt

bleibende Substanz des Bacillenleibes als Kapsel aufgefaßt haben, welche den kokkenförmigen Keim umgibt. Schon die obige Beschreibung läßt erkennen, daß diese Auffassung vollkommen irrig ist, nachdem sich hier nicht eine Kapsel um den Bacillus herum bildet, sondern im Bacillenleib ein neues Gebilde entsteht, während der Bacillenleib selbst einem regressiven Prozeß anheimfällt.

Der eigenartige Geruch der Kulturen, der an ranziges Fett, mehr noch an dekomponierten Schweiß erinnert und mit dem charakteristi-

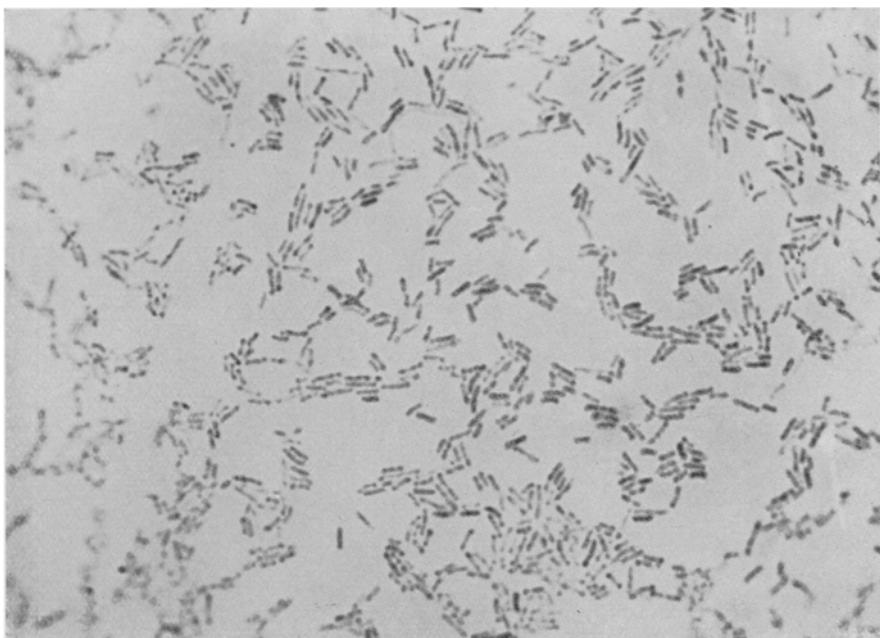


Abb. 7. Alte Kultur auf Saboureaus Agar; Ausstrich, gleiche Färbung und Vergrößerung: lange Bacillen mit Körnern.

schen Fetor der Patienten übereinstimmt, ließ uns daran denken, daß die Bacillen eine flüchtige, wahrscheinlich ungesättigte Fettsäure bilden. Vorerst dachten wir, daß diese Fettsubstanz in der Zoogloea enthalten ist, da wir uns überzeugt hatten, daß die Zoogloeamassen von den Ausstrichen mittels 95 proz. Alkohol oder Xylol, also fettlösenden Substanzen, entfernt werden können. Färbungen mit Nilblausulfat zeigten uns nun, daß nicht nur die Zoogloea aus Fettstoffen, bzw. Fettsäuren besteht, sondern daß der Bacillenleib selbst diffus mit denselben durchtränkt ist; die mit Nilblausulfat gefärbten Ausstriche zeigten nämlich, daß ein Großteil der Bacillen sich tief dunkelblau färbt, während die restlichen Bacillen die übliche blaßblaue Farbe zeigen. War das Prä-

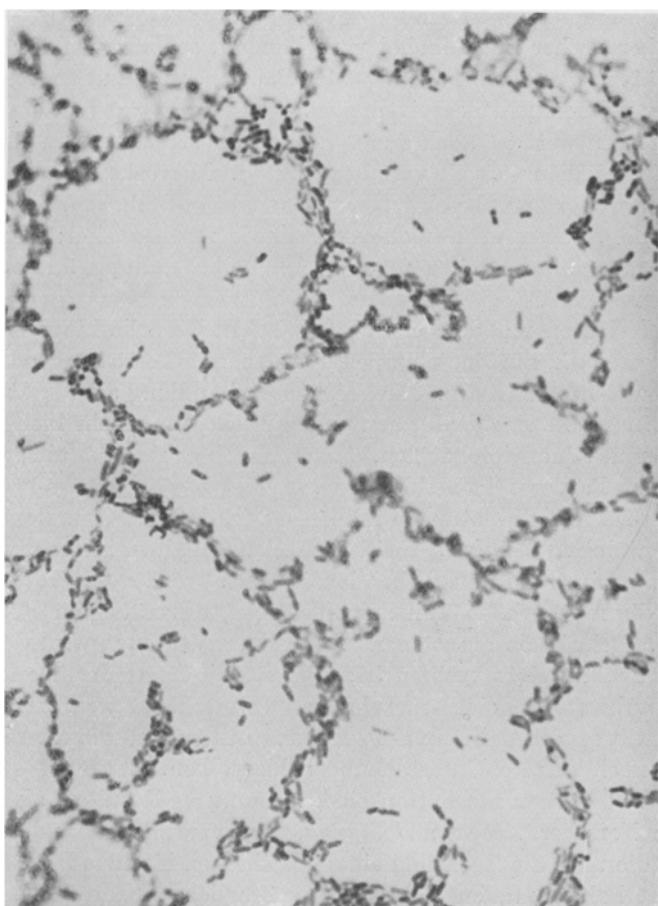


Abb. 8. Alte Kultur auf Agar; Ausstrich, gleiche Färbung und Vergrößerung: lange Bacillen, variable Färbbarkeit, Kokkenbildung.

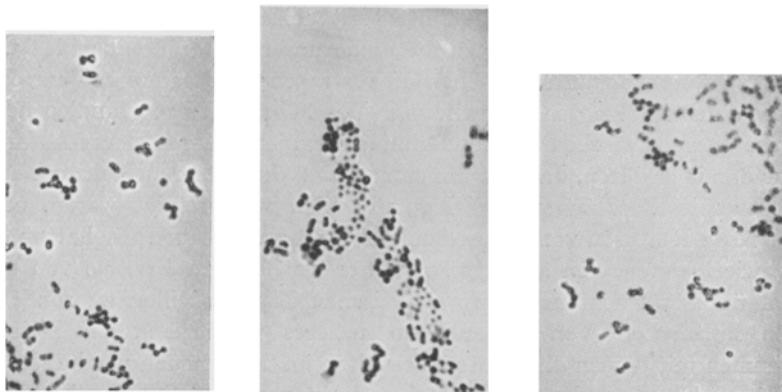


Abb. 9. Alte Agarkultur; Ausstrich, gleiche Färbung und Vergrößerung: Zoogloea mit Kokkenformen.

parat aber vorher mit Alkohol vorbehandelt, so bekamen wir nur die gleichmäßige blaßblaue Färbung aller Bacillen, während die Fettsäurereaktion vollkommen negativ ausfiel.

Bemerkenswert ist auch das verschiedene Verhalten von Kulturen, die den typischen Geruch vermissen lassen. Mikroskopisch finden wir dabei die weiter oben beschriebenen sehr langen Stäbchen, die ziemlich gleichmäßig, wenn auch nicht sehr stark färbar sind; Polfärbung oder interbacilliäre Körner fehlen. Alkoholbehandlung ändert nichts an diesem Bilde.

Die Kulturen mit dem charakteristischen Geruche hingegen zeigen überwiegend die kurzen, plumpen Formen mit Polfärbung oder 2 bis 3 intrabacillären Körnern. Nach Alkoholbehandlung solcher Präparate verschwinden die Bacillenformen und wir sehen nur mehr kleine Diplokokken und feine Diplobacillen, derart, als ob es sich um ein ganz verschiedenes Präparat handeln würde.

Aus diesen Beobachtungen schließen wir, daß der Granulombacillus sowohl während seines parasitischen Aufenthaltes im menschlichen Körper, als auch auf künstlichen Medien intrabacillär eine Fettsubstanz bildet, die zum großen Teil aus flüchtigen, ungesättigten Fettsäuren besteht. Bei diesem anscheinend regressiven Vergange wird der Großteil des Bacillenleibes verbraucht, während die Reste der überlebenden Bacillensubstanz in einer morphologisch verschiedenen Form hervortreten. Ob es sich dabei um die Bildung echter Dauerformen handelt, müssen noch weitere Untersuchungen klarstellen.

Unsere Tierversuche hatten ein ganz anderes Resultat, als das der früheren Forscher. *Aragao* und *Viana*, sowie verschiedene andere Untersucher, die über die Züchtung eines spezifischen Bacillus bei Granulom berichtet haben, fanden stets, daß die fraglichen Kulturen bei intraperitonealer Einspritzung Meerschweinchen oder Kaninchen in 24 Stunden töteten, demnach sich so wie die Bacillen der Friedländergruppe verhielten. Demgegenüber wurden intraperitoneale, sowohl wie intravenöse Injektionen von verschiedenen Stämmen unseres Granulombacillus von Meerschweinchen und Kaninchen gut vertragen, keines unserer Versuchstiere starb infolge der Einspritzung. Wir können diesen grundlegenden Widerspruch zwischen unseren Befunden und jenen der früheren Autoren nur damit erklären, daß wir annehmen, daß die früheren Kulturen entweder mit Friedländerischen Kapselbacillen verunreinigt waren, oder gar reine Kulturen von Kapselbacillen darstellten. Auch wir hatten oft Schwierigkeiten, den anfangs so schwer wachsenden Bacillus von den viel üppiger wachsenden saprophytischen Kapselbacillen zu sondern. Die kulturellen Verschiedenheiten unseres reingezüchteten Keimes stimmen mit dessen differenten Verhalten im Tierversuch wohl überein. Weitere Tierversuche an Kaninchen lehrten uns, daß bei subcutaner

Infektion von Kulturmateriale, nach wenigen Tagen schon ein gut umschriebener, abgekapselter Abscess gebildet wird, aus dessen Eiter der Granulombacillus stets weiter zu züchten war und bei neuerlicher Übertragung auf ein zweites Kaninchen dieselben Veränderungen hervorrief. Bei einem weiteren Kaninchen, welchem wir zwecks Immunisierung zum wiederholten Male lebende Kulturen in die Ohrvene eingespritzt hatten, entwickelte sich an der ersten Einspritzungsstelle 5 Tage später ein kleiner Knoten, der bald geschwürig zerfiel und sich nach allen Richtungen serpiginös ausbreitete. Als das Tier am 18. Tage getötet wurde, dehnte sich die Veränderung bereits über die halbe Ohroberfläche aus und war von einer leicht ablösbaren Kruste bedeckt. Unterhalb derselben floß ein dünner, charakteristisch riechender Eiter von der Geschwürsfläche, die, erhaben über das Niveau der Haut, sich mit abfallenden, unterminierten Rändern abgrenzte. Die Veränderung mit ihren leicht erhabenen, rötlichen Granulationen erinnert ungemein an das menschliche Granulom. Mikroskopisch fand sich ein mit Polynukleären durchsetztes Granulationsgewebe, in welchem nebst großen mononukleären Zellen mit basophilem Zellleib, große Bakterieneinschlüsse enthaltende Makrophagen auffallen, die durchaus jenen, im venerischen Granulom beschriebenen entsprechen. Ähnliche, jedoch kleinere Infiltrate fanden sich auch abseits der eigentlichen Veränderung, in der Subcutis der angrenzenden Haut. Auf Grund dieser Befunde glauben wir behaupten zu dürfen, daß es uns gelungen ist, mit Kulturmateriale durch Einimpfung in die Kaninchenhaut ein echtes Granulom dort hervorzurufen.

Trotzdem es uns auch noch gelungen war, den Granulombacillus in allen unseren 7 Fällen morphologisch im Ausstrich sowohl, als in den Schnittpräparaten nachzuweisen und trotz des Gelingens der Rein-Kultur in 5 Fällen, wobei der gezüchtete Keim morphologisch mit den in den Geweben gesehenen übereinstimmte, trachteten wir weitere Beweise für die Spezifität bzw. ursächliche Bedeutung unseres Bacillus zu finden. Wir versuchten zuerst die üblichen serologischen Verfahren, und zwar Agglutination und Komplementbindung. Zu diesen Versuchen standen uns im ganzen nur 4 Fälle zur Verfügung, darunter die Patientin mit dem ganz jungen Granulom, bei der alle serologischen Versuche negativ ausfielen.

Unsere Agglutinationsversuche waren vorerst negativ. Ein neuerlicher Versuch, bei welchem wir eine Bacillenemulsion verwendeten, die wir vorher 1 Stunde lang auf 80° erhitzt hatten, zeigte Agglutination durch die Patientenserum bis zu einer Verdünnung derselben von 1 : 200. Kontrollen fielen negativ aus.

Zur Komplementbindung verwendeten wir 3 verschiedene Antigene: eine 2 Stunden lang bei 60° erhitzte Bacillenemulsion, einen durch 48ständiges Schütteln und nachfolgendes Zentrifugieren hergestellten

Bacillenextrakt und schließlich eine Cholesterinverstärkung des vorwähnten Extraktes. Mit allen 3 Antigenen fiel die Komplementbindung mit den Patientenserien positiv aus. Alle kontrollhalber untersuchten fremden Sera waren durchaus negativ. Die verwendete Technik war die bei der Wassermannschen Reaktion übliche. Der Genauigkeit halber sei erwähnt, daß wir vor Anstellung des eigentlichen Versuches erst das Antigen auf Eigenhemmung genau austitrierten und $\frac{1}{4}$ der Antigenmenge verwendeten, welche keine Eigenhemmung mehr zeigte. Dann folgte eine genaue Titrierung des Komplements. Im eigentlichen Versuche selbst sorgten entsprechende Kontrollen für die Aufklärung eventueller Fehlerquellen, wie Eigenhemmung des Patientenserums oder Fehler in hämolytischem System.

Der positive Ausfall dieses Versuches scheint uns ein bindender Beweis für die Beziehung unseres Granulombacillus zum Krankheitsprozeß zu sein. Weiteren Untersuchungen muß es vorbehalten bleiben, die immunologischen Verhältnisse bei der fraglichen Erkrankung bis in Einzelheiten zu ergründen, insbesondere festzustellen, wie lange der Prozeß bestehen muß, bis die Seroreaktionen einen positiven Ausfall geben.

Wir stellten ferner durch wiederholte intravenöse Einspritzungen lebenden Kulturmaterialeinspritzungen ein Kaninchen-Immunserum dar, welches den eigenen Bacillenstamm gegenüber Komplementbindung bis zu einer Verdünnung von 1 : 200 gab. Die Komplementbindung fiel auch mit Antigenen, welche aus anderen Stämmen bereitet waren, positiv aus, doch schwankte die Höhe der verwendbaren Verdünnung von 1 : 25 bis 1 : 200. Mit Antigenen fremder Herkunft, so z. B. aus Bac. Friedländer-Kulturen hergestellten, gab das Serum auch unverdünnt keine Komplementbindung.

Schließlich trachteten wir, die spezifische Natur unseres Granulombacillus auch durch allergische Hautreaktionen darzutun. Wir überzeugten uns vorerst bei 15 Kontrollpatienten, d. h. nicht an Granulom leidenden Patienten, daß kleine Dosen einer Granulombacillenvaccine intracutan und subcutan reaktionslos vertragen werden, namentlich keinerlei Temperaturanstieg zeigen. Auch Kratzproben der Haut, wie im Pirquetschen Versuch fielen bei nicht Granulomkranken durchweg negativ aus. Unsere sämtlichen daraufhin untersuchten Granulomfälle, 3 an der Zahl, darunter auch die serologisch negative frische Patientin, reagierten mit plötzlichem Temperaturanstieg bis 39–40°, dem nach einigen Stunden ein ebenso steiler Temperaturabfall bis zur Norm folgte. Bei subcutaner Injektion kam es an der Injektionsstelle zu schmerhaften Infiltraten, die aber in längstens 2 Tagen resorbiert waren. Intracutane Injektionen verursachten die Entstehung von Quaddeln, bis zur Größe eines Markstückes, während an der Stelle des „Pirquet“-Versuches eine linsengroße oder größere Rötung und flache

Schwellung auftrat, die bis zum zweitnächsten Tag bestehen blieb. Bemerkenswert ist endlich, daß die Patienten ungefragt über ein unbehagliches Gefühl, ja Schmerzen im Krankheitsherd klagten, die einige Stunden nach den Einspritzungen auftraten. In einem Falle, in welchem aus gewissen Gründen eine höhere Vaccinedosis gegeben wurde, kam es zu stürmischen Reaktionen von seiten des Krankheitsherdes: Penis und Scrotum, Sitz des bereits in Heilung begriffenen Granuloms, schwollen durch ein akutes Ödem auf ein mehrfaches ihres früheren Umfanges an; die schmerzhafte ödematóse Schwellung ging binnen 2 Tagen vollkommen zurück. Im übrigen scheinen systematische Einspritzungen von Vaccine, bei entsprechend vorsichtiger Dosierung, einen günstigen Heilerfolg zu erzielen, den wir hier nur kurz, der Vollständigkeit halber erwähnen wollen; wir behalten uns einen ausführlichen Bericht über die Ergebnisse der Vaccinetherapie an anderer Stelle vor.

Die Resultate unserer Versuche mit Hautallergie und Vaccinebehandlung sind derart, daß Zweifel an der spezifischen Bedeutung des von uns beschriebenen Granulombacillus nicht mehr bestehen können. Wir glauben daher berechtigterweise erklären zu können, daß der von uns aus dem Granuloma venereum gezüchtete und oben genau beschriebene Mikroorganismus der Erreger des venerischen Granuloms ist und unsere Bezeichnung desselben als „Granulombacillus“ voll verdient.

Zum Schluß unserer Ausführungen wollen wir noch kurz die Stellung des Granulombacillus im System zur Sprache bringen.

Es ergibt sich schon aus unseren bisherigen Ausführungen, daß der fragliche Mikroorganismus kein Protozoon ist und auch nichts mit den seinerzeit von *Donovan* erwähnten intraepithelialen Gregarinen (*Donovanschen Körperchen*) zu tun hat. Wir haben auch schon wiederholt darauf hingewiesen, daß der Granulombacillus nicht zu der Gruppe der Friedländerschen Kapselbacillen gehört. Der Bacillus bildet weder in Kulturen, noch im menschlichen Organismus, soweit er nicht intracellular schmarotzt, Kapseln, während er durch sein Parasitieren in den mononukleären Zellen allerdings mantelartige Zellreaktionsprodukte hervorruft und dadurch an Chlamydozoen erinnert. Auch seine Kulturen die niemals schleimig, fädenziehend sind und das verschiedne Verhalten derselben im Tierversuche, unterscheiden den Granulombacillus von den Bacillen der Friedländergruppe. Auch ist der Granulombacillus morphologisch verschieden, ungleich polymorpher, bildet intrabacilliäre Kokkenformen, dagegen keine metachromatischen Polkörper, wie die Kapselbacillen (*Babes*) und unterscheidet sich insbesondere durch die ganz eigenartige Fettsäurebildung von allen bisher bekannten Bakterienarten.

Wohl besteht eine gewisse Ähnlichkeit zwischen der Histologie des Granuloms und dem Rhinosklerom, doch ist dieselbe nicht so weitgehend. Übereinstimmend ist bei beiden Krankheitsprozessen die Entstehung von

Mikuliczschen Zellen, sowie die Bildung von Zellreaktionsprodukten. Während aber beim Rhinosklerom teils hyaline Kugeln aus den Plasmazellen entstehen und intracelluläre Schleimmassen gebildet werden, in welchen die Bacillen nach Gram gefärbt und die Kapseln mit Saffranin dargestellt werden können (*Alvarez*), bilden sich beim Granulom Plastinmassen und läßt sich der Granulombacillus nach Gram nicht färben, noch lassen sich Kapseln darstellen. Den größten Unterschied sehen wir aber im klinischen und anatomischen Bilde der beiden Erkrankungen. Im Gegensatz zu dem serpiginös fortschreitenden, stets geschwürigen Hautprozeß des Granuloms, sehen wir das Rhinosklerom als ein außerordentlich chronisches, niemals exulcerierendes Leiden der Schleimhäute, welches vom Anbeginn sklerosierendes Bindegewebe bildet. Beim Granulom aber tritt die Eiterung in den Vordergrund und bedeutet allfällige Vernarbung ein Abheilen des Krankheitsprozesses.

Auf Grund all dieser Erwägungen müssen wir auch die von *Flu* hervorgehobenen Beziehungen zum Sklerom als belanglos bezeichnen und die Sonderstellung des Granulombacillus als eigene Art in der Familie der Bacteriaceen nachdrücklichst betonen.

Zusammenfassung: Das venerische Granulom ist ein plasmocelluläres chronisch entzündliches Granulationsgewebe, in welchem der spezifische Erreger intracellulär schmarotzt.

Der Erreger des Granuloms ist der Granulombacillus, dessen morphologische und kulturelle Eigenschaften vorstehend beschrieben sind.

Die Spezifität des Granulombacillus ist durch den Tierversuch durch serologische Reaktionen (Agglutination, Komplementbindung), sowie durch allergische Versuche an Patienten, schließlich durch den Einfluß der Vaccinebehandlung auf das Granulom sichergestellt.

Der Granulombacillus stellt eine neue, bisher unbekannte Bakterienart dar.

Literaturverzeichnis.

- 1) *Aragao, H. de B.*, und *G. Vianna*, Untersuchungen über das Granuloma venereum. Mem. do inst. Oswaldo Cruz **5**, 211. 1913. — 2) *Aragao, H. de B.*, Notes on granuloma venereum. New Orleans med. a. surg. journ. **70**, 369. 1917. — 3) *Aragao, H. de B.*, Microbe of venereal granuloma. Brazil-med. **33**, 74; **72**, 169 1919. — 4) *Alvarez*, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1886. — 5) *Araujo, De Souza, H. C.*, Estudo clinico do granulomo venereo; Casos observados no Brazil, Uruguay e Argentina. Rio de Janeiro. Typ. do jornal do commercio 1915. — 6) *Babes*, Das Rhinosklerom. Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. G. Fischer, Jena 1912. — 7) *Beatti*, Venereal granuloma. Semana med. **231**, 281. 1916. — 8) *Besson, B. B.*, Granuloma inguinale with lesion on lower lip; report of case. Arch. of dermatol. a. syphilol. **6**, 342—343. — 9) *Bonne, C. en Verhogen, A.*, Ein geval von venerisch granulum in het gelaat; therapie mit tartarus emeticus. Geneesk. tijdschr. v. Nederlandsch Ind. **58**. 1918. — 10) *Bonni, C.*, Tartar emetic in 3 cases of venereal granuloma. Journ. of trop. med. **20**, 109. 1917. — 11) *Camp-*

- bell, M. F.*, Granuloma inguinale. Journ. of the Americ. med. assoc. **76**, 648. 1921.
 — ¹²⁾ *Carter, M.*, Ulcerating granuloma of the pudenda and protozoal disease. Lancet 1910, Nr. 1228. — ¹³⁾ *Clossen, H. L.*, Granuloma inguinale. Ohio state med. journ. **18**, 685. — ¹⁴⁾ *Conyers, J. H.*, and *C. W. Daniels*, The lupoid form of the so-called groin ulceration of this colony. Brit. Guiana med. annual. — ¹⁵⁾ *Cornwall, L. H.*, and *S. M. Peck*, Granuloma inguinale. Arch. of dermatol. a. syphilol. 1925. — ¹⁶⁾ *Cornwall, L. H.*, and *S. M. Peck*, Read before the N. Y. Path. Society. 12. III. 1925. Proc. of the New York pathol. soc. — ¹⁷⁾ *Cumming, H. L.*, Ulcerating granuloma of pudenda cured by intramuscular injection of antimony tartarate. Brit. med. journ. **2**, 775. — ¹⁸⁾ *Curjel, D. F.*, Ulcerating granuloma of pudenda. Indian med. gaz. **52**, 305. 1917. — ¹⁹⁾ *Daniels, C. W.*, Granuloma in Allbut and Rolleston system of medicine. Bd. II. S. 708. Teil II. 1907. — ²⁰⁾ *Donovan*, Ulcerating granuloma of the pudenda. Indian med. gaz. **40**, 414. 1905. — ²¹⁾ *Ehrich, W. S.*, Granuloma Inguinale. Surg., gynecol. a. obstetr. **40**, 107. 1925. — ²²⁾ *Flu, P. C.*, Die Ätiologie des Granuloma venereum. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **15**, Beih. 9, S. 481. — ²³⁾ *Frank, R. T.*, Granuloma inguinale, report of case. Southwestern med. journ. **7**, 401—403. 1923. — ²⁴⁾ *Fraser, A. R.*, Granuloma inguinale, including series of cases illustrating some points in prognosis and treatment. Brit. journ. of dermatol. **37**, 14—29. 1925 u. Journ. of neurol. **13**, 227—246. 1925. — ²⁵⁾ *Gage, J. M.*, Granuloma inguinale. Arch. of dermatol. a. syphilol. **7**, 303—325. 1923. — ²⁶⁾ *Galloway, J.*, Ulcerating granuloma of pudendum. Brit. journ. of dermatol. **9**, 133. 1897. — ²⁷⁾ *Gennereue, W.*, Die Beziehungen zwischen Ulcus molle serpiginosum und Granuloma venereum. Dermatol. Wochenschr. **57**, 1195 u. 1230. 1913. — ²⁸⁾ *Giblin, W. E.*, Tartar emetic for venereal granuloma. Brit. med. journ. **1**, 932. — ²⁹⁾ *Giuliani, S.*, Calymmatobacterium granulomatis. Bol. assoc. med. de Puerto Rico **15**, 170. 1921. — ³⁰⁾ *Goldzieher, M.*, und *Neuber*, Untersuchungen über das Rhinosklerom. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. 1, Orig. **51**, H. 2. 1909. — ³¹⁾ *Goldzieher, M.*, Die pathologische Histologie des Trachoms. Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. **14**, 193. 1910. — ³²⁾ *Goodman, H.*, Granuloma, ulcerating of pudenda, review of literature with bibliography and some observations of disaese as seen in Porto Rico. Arch. of dermatol. a. syphilol. **1**, 101. 1920. — ³³⁾ *Goodman, H.*, Ulcerating granuloma. Journ. of the Americ. med. assoc. **79**, 815—819. 1922. — ³⁴⁾ *Gouillet, O. M.*, Granuloma inguinale. Americ. journ. of trop. med. **3**, 289—295. — ³⁵⁾ *Guilioni, S.*: Ulcerating granuloma of genital organs. Bol. assoc. med. de Puerto Rico **13**, 53; **73**, 365. 1919. — ³⁶⁾ *Grinden*, Journ. of cut. dermatol. **31**, 326. 1913. — ³⁷⁾ *Hoffman, W. H.*, Granuloma venereum. Münch. med. Wochenschr. **27**, 496. 1920. — ³⁸⁾ *Horwitz, M. L.*, Granuloma inguinale. Med. journ. a. record 1924. — ³⁹⁾ *Lew and Nowham*, Venereal granuloma. Brit. med. journ. **2**, 387. 1916. — ⁴⁰⁾ *Lynch, K. M.*, Tartar emetic in treatment of granuloma inguinale and other granulomata and granulating ulcers. Southern med. journ. **15**, 688—692. 1922. — ⁴¹⁾ *Maitland, J.*, On chronic venereal sores or ulcerating granuloma with an illustrative case. Lancet **1**, 1625. 1899. — ⁴²⁾ *Maplestone, P. A.*, Notes on ulcerative granuloma. Ann. of trop. med. **15**, 413, 415. 1921. — ⁴³⁾ *Martini*, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 2378. — ⁴⁴⁾ *Matta, A. A. da*, Ulcerating granuloma, cure under intravenous injection of tartarate of antimony and potassium. Brazil-med. **30**, 378. 1916. — ⁴⁵⁾ *Matta, A. A. da*, Clinical form of granulomatosis. Brazil-med. **33**, 249. 1919. — ⁴⁶⁾ *Matta, A. A. da*, Ulcerating granulomatosis. Semana med. **27**, 496. 1920; **76**, 213. 1921. — ⁴⁷⁾ *McRae, J. C.*: Granuloma inguinale and syphilis; report of a case exhibiting both infections. Journ. of the Americ. med. assoc. **84**, 512. 1925. — ⁴⁸⁾ *Oetgen, C. J.*, Granuloma inguinale. — Journ. of the Florida med. assoc. **9**, 84—89. 1922. — ⁴⁹⁾ *Parounagian, M. B.*, and *H. Goodman*, A report of a rare example of this

disease (Granuloma inguinale) in a syphilitic patient. Arch. of dermatol. a. syphil. **5**, 597—601. 1922. — ⁵⁰⁾ *Pordo, V.*, Ulcerating granuloma of pudenda, two cases. Journ. of cut. dis. **36**, 206. 1918. — ⁵¹⁾ *Pijper, A.*, On the aetiology of granuloma venereum. South African med. record **16**, 20. 1918. — ⁵²⁾ *Randall, A.*, Therapeutic value of two new synthetic antimony compounds in cases of granuloma inguinale. Journ. of urol. **9**, 491—504. 1923. — ⁵³⁾ *Reed and Wolf*, New Orleans med. a. surg. journ. **74**, 25. 1921. — ⁵⁴⁾ *Randall, A. Small, J. C. and W. P. Belk*, Tropical inguinal granuloma in Eastern U. S. Journ. of urol. **5**, 539. 1921. — ⁵⁵⁾ *Raffo, A. H., and J. A. Farini*, Venereal papillomatous form of venereal granuloma. Rev. asoc. med. Argent. **26**, 550. 1917. — ⁵⁶⁾ *Ross, C. F.*: Granuloma inguinale. Virginia med. Monthly **48**, 579—582. 1922. — ⁵⁷⁾ *Schochet, S. S.*, Granuloma inguinale. Surg., gynecol. a. obstetr. **1924**, S. 759—766. — ⁵⁸⁾ *Schlomovitz, B. H.*, Ulcerating infectious granuloma. Wisconsin med. journ. **21**, 112—114. 1922. — ⁵⁹⁾ *Siebert, W.*, Zur Ätiologie des venerischen Granuloma. Arch. f. Schiffs- u. Tropenheilk. **12**, H. 12. — ⁶⁰⁾ *Shattuck, G. C.*, Granuloma inguinale in Boston. Boston med. a. surg. journ. **188**, 530—532. 1923. — ⁶¹⁾ *Small, J. C., and L. A. Juhaneli*, Biological and serological studies of bacillus mucosus group; comparison of strains from granuloma inguinale with strains from respiratory tract. Journ. of infect. dis. **32**, 456, 470. — ⁶²⁾ *Symmers, D., and A. D. Forst*, Granuloma inguinale in A. S. Journ. of the Americ. med. assoc. **74**, 1304. 1920. — ⁶³⁾ *Thorp, G. G.*, Granuloma pudendi. Med. journ. of Australia **2**, 4. 1917. — ⁶⁴⁾ *Unna*, Histopathologis of the diseases of the skin. Maximilian & Co., New York 1896. S. 483. — ⁶⁵⁾ *Walker, E. L.*, Granuloma-inguinale. Aetiology of. Journ. of metabolic research **37**, 427. 1918. — ⁶⁶⁾ *Weinberg, W.*, Granuloma inguinale. Journ. of urol. **9**, 505—517. 1923. — ⁶⁷⁾ *Winfield, J. M., and L. D. Hoppe jr.*, Cases of so-called tropical granuloma observed in Kings County Hospital. Med. record **10**, 57—60. 1922.