

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut zu Kiew [Ukraine]. — Direktor:
Professor *P. Kutscherenko*.)

Weitere Untersuchungen zur Frage nach dem Scharlacherreger¹⁾.

Von

Oberassistentin Dr. A. Smirnowa-Zamkowa.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Januar 1927.)

Die vorliegende Arbeit erscheint als unmittelbare Fortsetzung unserer früheren Arbeiten über den Scharlach.

Ehe wir aber an die Beschreibung unserer weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiete gehen, will ich erst noch die Frage nach der Ursache des Scharlachs näher berühren.

In der Frage nach den ursächlichen Einflüssen beim Scharlach kann man auf 2 Grundrichtungen hinweisen: einerseits die sog. unitaristische, die dem Streptokokkus die ganze Bedeutung beimißt. Als Vertreter dieser Ansicht sind *Fränkel*, *Freudenberg*, *Baginsky*, *Sommerfeld*, die amerikanischen Forscher — das Ehepaar *Dick*, *Dochez*, die französischen *Nicol* u. a. zu nennen. Andererseits aber, die dualistische, die die bedeutende Rolle des Streptokokkus im klinischen Bilde des Scharlachs anerkennt, aber dennoch annimmt, daß außer dem Streptokokkus noch ein spezifischer Scharlacherreger vorhanden ist. Ich möchte nun auf diese zweite Ansicht näher eingehen, der ich mich auch anschließe.

Prof. *Sabototny* sagt in seiner Rede auf der 10. Allrussischen Bakteriologentagung in Odessa im September 1926: „Eine große Bedeutung haben bei epidemischen Infektionen die ‚Mitarbeitermikroben‘, besonders bei Mischinfektionen. Es ist möglich, daß der Streptokokkus nur ein ständiger Mitarbeiter beim Scharlach ist, ein ‚Sympathogenent‘. Dieser Schädling spielt vielleicht keine ätiologische, aber zweifellos eine epidemische Rolle.“

Was die Frage nach dem spezifischen Scharlachvirus betrifft, so umfaßt dieselbe eine sehr reiche Literatur, ja man kann sagen, eine ganze Geschichte. Ich will die Grundelemente ihrer Entwicklung hervorzuheben suchen.

¹⁾ Vorgetragen in der Kiewer Abteilung der Ukrainischen Pathologen, am 10. XII. 1926.

Im Jahre 1904 beschrieb *Mallory* beim Scharlach Zelleinschlüsse in Gestalt granulärer Gebilde, welche späterhin eine alveolär-netzartige Struktur gewinnen und in Bildungen zerfallen, die von ihm „*Chrysanthema*“ genannt wurden. *Mallory* spricht diese Einschlüsse als Scharlacherreger an und nennt diesen „*Cicasterion-scarlatinae*“. Im Jahre 1905 beschrieb *Duval* ebensolche Zelleinschlüsse, indem er viele Abbildungen davon gab, er zählt sie den Protozoen zu. Im Jahre 1905 beobachtete *Prowazek* bei Scharlach extracelluläre freiliegende Körperchen, desgleichen aber auch intracelluläre. Diese Einschlüsse waren denjenigen *Mallorys* und *Duvals* ähnlich. *Prowazek* stellt eine neue Gruppe von Mikroorganismen fest, die Chlamydozoen, zu denen er auch den Scharlacherreger zählt. Im Jahre 1908 beschrieb *Gamaleia* unter dem Namen „*Synanthozoon*“ einen tierischen Parasiten, welcher seiner Meinung nach den Scharlachvirus darstellt. Er beobachtete ihn in Blut, Rachen, Haut, Milz und Niere in Gestalt von ganzen Kolonien, welche aus geometrisch regelmäßig umrissenen und ebenso regelmäßig angeordneten Kügelchen mit scharf umgrenzter Hülle und zentralem Nucleärkörperchen bestehen. Beim Zerfall dieser Bildungen ergeben sich Formen, welche den von *Prowazek* und *Mallory* als „*Chrysanthemen*“ und rosettenähnlich beschriebenen Formen ähnlich sind.

Der Autor nimmt auch die Möglichkeit des Übergangs der einen Formen in die anderen an, gewissermaßen einen Entwicklungszyklus, warnt aber davor, daß diese Bildungen in fixierten Präparaten leicht deformiert und sowohl für deformierte Leukocyten als auch für veränderte rote Blutkörperchen gehalten werden können.

Doehle beobachtete ebenfalls Zelleinschlüsse, welche sich nach *Giemsa* blau färben lassen und rund oder von unregelmäßiger Form sind.

Indem wir nun die Gewebe Scharlachkranker untersuchten und eine etwas eigenartige Färbung anwandten, nämlich 15proz. Eosinwasserlösung mit ergänzender Färbung nach *Giemsa-Schriddé*, konnten wir in den betreffenden Geweben das Vorhandensein von verschiedenartigen Körperchen nachweisen, die manchmal schon an der Grenze des Wahrnehmbaren standen, aber an Größe nicht $\frac{1}{4}$ vom Erythrocyten übertrafen. Diese Körperchen sind bald regelmäßig rund, bald leicht oval, bisweilen in Stäbchen- und Kommaform mit einem zugespitzten Ende, immer scharf umrissen und mehr oder weniger lichtbrechend. Die kleineren unter ihnen färbten sich ausgesprochen oxyphil, die größeren basophil und metachromatisch. In sehr großer Menge sahen wir sie an nekrotisierten Stellen, in den Mandeln, im Magen, in den Lungen und auch in den unverletzten Darmwänden.

Ich werde mich nicht länger bei dieser Periode der Untersuchung der Frage nach dem Scharlacherreger aufhalten, d. h. bei der Periode der Auffindung des Erregers in Geweben und Zellen. Die Bestimmtheit der beschriebenen Formen, die Übereinstimmung ihrer Morphologie bei verschiedenen Autoren, die Konstanz ihres Vorhandenseins in den Organen von Scharlachleichen bestätigt gewissermaßen die Richtigkeit des Gedankens an einen möglichen Zusammenhang dieser Einschlüsse mit dem Scharlacherreger, aber die Autoren selbst warnen vor der Möglichkeit einer Verwechslung der Formen des Virus mit denjenigen des Zerfalls der Zellelemente, sowohl der Leukocyten als auch der roten Blutkörperchen (*Gamaleia*), und solange der Mikroorganismus nicht in isolierter Zustand dargestellt wird, können immer Einwände gemacht werden.

Im Jahre 1914 isolierte *Cantacuzène* aus den Mesenterialdrüsen und der Zunge von Scharlachleichen einen sehr kleinen, polymorphen Mikroorganismus, welchen er in Reinkultur auf Blut- und Serumagar erhielt. Mit diesen Kulturen rief *Cantacuzène* bei Affen eine dem Scharlach sehr ähnliche Erkrankung hervor (Fieber, Polyadenitis, Hautxanthem, Nephritis) und konnte die Krankheit auch von Affe zu Affe übertragen.

Paschen (1914) sah in frischen Scharlachfällen, indem er Ausstrichpräparate aus den Mandeln, wo noch keine Mikroorganismenvermehrung stattgefunden hatte, herstellte, das Vorhandensein in den Ausstrichen einer großen Menge sehr kleiner oxyphiler Körperchen.

In einer Reihe von Arbeiten berichteten die italienischen Gelehrten Prof. *Caronia di Cristina* und *Sidoni* von der ihnen gelungenen Isolierung eines spezifischen Erregers aus Blut, Harn, Knochenmark und aus dem Sekret der Nasenrachengegend Scharlachkranker; dieser Erreger hat bei Tierversuchen und Kindern positive Ergebnisse, positive Agglutination und Komplementbindung mit erfolgreicher Prophylaxie mit Hilfe von Kulturen ergeben. Morphologisch ist er in Form von Diplokokkenkörperchen dargestellt, aber angesichts des Nachweises einer sehr geringen Menge dieses Erregers in den Kulturen nehmen die Verfasser das Vorhandensein unsichtbarer Formen an.

Im Jahre 1907 schied *Prowazek* eine besondere Gruppe von Mikroorganismen aus, die er Chlamydozoen benannte, und 1908 beschrieb *Lipschütz* einen eben solchen Mikroorganismus unter dem Namen Strongyloplasmen — eine Bezeichnung, die zu dem Begriff Chlamydozoon nicht im Widerspruch steht, da sie alle mikroskopisch sichtbaren, filtrierbaren Erreger in sich schließt, die in der Form kleiner runder Körperchen auftreten, und seither wurde diese Gruppe von Mikroorganismen unter dem Namen Chlamydozoen-Strongyloplasmen in die Literatur aufgenommen.

Zu den durch diese Gruppe hervorgerufenen Erkrankungen rechnet man unter anderen auch den Scharlach, und daher will ich mir erlauben, ein wenig genauer auf die Eigenschaften dieses Mikroorganismus einzugehen, insofern sie in solchen Erkrankungen wie Variolavaccine, Trachoma, Molluscum contagiosum, Lissa u. a. studiert worden sind.

Seiner Klassifizierung nach steht dieser Mikroorganismus zwischen Bakterien und Protozoa.

Das am häufigsten auftretende und am leichtesten zu untersuchende ist das Stadium der den Bakterienfilter passierenden Körperchen, die kleiner sind als alle bisher bekannten Bakterien, die sog. „Elementarkörperchen“. Sie erscheinen in Form von kleinen Körnern von runder Form und der Größe von $0,2-0,25\text{ }\mu$, die sich nach *Giemsa* stark rot färben, lichtbrechend sind, oft von einer hellen Zone (Hof) umgeben, in ungeheurer Menge im pathologischen Material beobachtet werden, sowohl im Ausstrich als auch in Schnitten, und die das Filter durchlaufen. *Prowazek*, *Borrel*, *Paschen*, *Burnet*, *Lipschütz*, *Rocha-Lima*, *Hartmann*, *Halberstädter*, *Noguchi*, *Volpino*, *Leber* u. a. glauben, daß wir im „Elementarkörperchen“ einen eigentlichen Erreger besitzen, welcher das niedrigste Mikrobenstadium darstellt, unbeweglich ist (einige Autoren — *Calmatt*, *Guerin*, *Volpino* u. a. erkennen seine selbständige Beweglichkeit an), keinerlei Struktur aufweist.

Von den Schizomyceten unterscheiden sie sich dadurch, daß sie sich nach *Giemsa* rot färben lassen. Im Unterschied zu den Bakterien machen sie einen Teil ihrer Entwicklung innerhalb der Zellen durch, indem sie eine spezifische Reaktion in ihnen hervorrufen, die sich in Form und Bildung spezifischer Reaktionsprodukte und Einschlüsse äußert, wie z. B. die Guarnerischen, Malloryschen, Negrischen Körperchen usw. Da die Zellen anfänglich nicht zerstört werden, so kann man von Symbiose sprechen. Viele Autoren weisen auf die Gegenwart von Chlamydozoen nicht nur im Protoplasma, sondern auch im Kern hin. *Leber* und *Lindner* beobachteten sie auch innerhalb der roten Blutkörperchen. Was die Besonderheiten der Teilung anbelangt, so teilen sich die Chlamydozoen häufiger, indem sie gewissermaßen Hantelform annehmen. Sie besitzen einen Entwicklungszyklus (Elementarkörperchen, Initialkörper, latentes Stadium), was sie den Pro-

tozoa nähert. Die Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Stadien sind nicht aufgeklärt, doch wird von allen Untersuchern der Dimorphismus in der Entwicklung anerkannt, ebenso auch intra- und extracelluläre Formen. *Casagrandi* spricht sogar von einem sexuellen Stadium, das ein ovales Körperchen mit einem Anhang „corpuscoli a spillo“ vertreten wird, während der asexuelle Zyklus im Elementarkörperchen dargestellt ist.

Kulturen auf Nährböden gelangen nur in seltenen Fällen. So erhielt *Proeschen* 1915 eine Kultur auf Ascites und auf Blutserum von Schafen und Meerschweinchen mit Organstückchen des Meerschweinchens als „azuophilen Diplokokkus“. *Leber*, *Noguchi* und *Cohen* bekamen 10 Generationen auf Serumboillou. Einige Autoren erhielten unsichtbare Kulturen auf Blutagar.

Die Chlamydozoen legen große Standhaftigkeit gegen Kälte, Austrocknen, Sauerstoffentziehung an den Tag, was sie den Bakterien nähert. Gegen Wärme sind sie standhafter als Protozoa.

Impfungen in die Kaninchencornea erscheinen als die übliche Methode der Untersuchung des gegebenen Mikroorganismus.

In einer der schon von uns veröffentlichten Arbeiten über den Scharlach wiesen wir darauf hin, daß wir in Gallenausstrichen von Scharlachleichen und ebenfalls in Kulturen aus Galle neben dem Streptokokkus und bisweilen auch ohne ihn das Vorhandensein kleinster, runder, lichtbrechender, von einem hellen Hof umgebener Körperchen nachweisen konnten, die sich bei der Färbung mit gesättigter Eosinwasserlösung mit ergänzender Giemsa-Färbung und ebenfalls nach *Leishman* stark rot färben. (Virchows Arch. Bd. 261, H. 3, S. 822, Abb. 1 und 1a.) Diese Körperchen wurden von uns „Rubinkörperchen“ benannt; ihren morphologischen Eigenschaften nach nähern sie sich den „Elementarkörperchen“-Chlamydozoen. Bei der Untersuchung von Blutausstrichen Scharlachkranker wurde von uns am 5. Tage die Gegenwart von „Rubinkörperchen“ im Blut nachgewiesen, stellenweise in sehr großen Mengen (Abb. 1), und auch einzelne ziemlich große basophile Körper, die stark gefärbt, ohne deutlich ausgesprochene Struktur waren (ähnlich denen, die wir im Kaninchenblut beobachteten, Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 823, Abb. 2). Wir untersuchten eine ziemlich große Anzahl von Blutausstrichen Scharlachkranker, und nur in einem Falle ließ sich im Blute das Vorhandensein des Mikroorganismus nachweisen. Daß damit gesagt sein soll, daß in allen übrigen Fällen der Mikroorganismus fehlte, das glauben wir durchaus nicht, und zwar auf Grund experimenteller Ergebnisse. Wie wir weiter noch erwähnen werden, variiert sowohl das Auftreten des Mikroorganismus im Blut als auch sein Verbleiben daselbst, und daher ist eine systematische, wohl auch 2mal tägliche Untersuchung des Blutes Scharlachkranker erforderlich, um mit Sicherheit sagen zu können, daß der Mikroorganismus im Blute fehlte. Die von uns ausgeführten Blutuntersuchungen aber trugen aus von uns unabhängigen Ursachen einen zufälligen Charakter. Andererseits gibt es noch einen Umstand, auf welchen hinzuweisen uns unerlässlich erscheint, und der uns erst klar wurde, nachdem wir einige sehr wert-

volle Präparate verloren hatten, nämlich eine äußerst sorgfältige Fixierung der Ausstriche ist unbedingt erforderlich, nicht weniger als 15 bis 20 Minuten in Methylalkohol, da sonst bei sorgfältigem Abspülen des Präparates, besonders unter der Wasserleitung mit fließendem Wasser (was möglich ist, wenn das Präparat vor der Giemsa-Färbung mit Eosin gefärbt wird), die Körperchen vom Präparat abgewaschen werden können, und besonders bei basophilen Formen.

Wir erhielten Kulturen des Mikroorganismus aus dem Blute eines Scharlachkranken und ebenso wiederholt aus der Gallenblase und führten



Abb. 1. Menschenblut. 5. Tag der Erkrankung an Scharlach. Stellenweise große Mengen von „Rubinkörperchen“ mit charakteristischer Anordnung in der Art von Strichen. Dunkelfeld. Fixiertes Präparat.

sie den Versuchstieren sowohl ins Blut als auch in die Bauchhöhle ein. Die Entwicklung der Mikroorganismen gibt ständig ein und dasselbe morphologische Bild, aber die Zeit des Auftretens und Verbleibens im Blut wechselt. Bei Einführung des Mikroorganismus in das Blut von Kaninchen erhielten wir in einigen Fällen in den ersten Stunden nach der Einführung schon Vermehrung derselben. In anderen Fällen konnten wir erst am 7.—9.—13. Tage eine solche nachweisen. Bei Einführung in die Bauchhöhle ist die Zeit des Auftretens der Mikroorganismen im Blut ebenfalls nicht konstant.

Als allergeeignetstes Tier für das Studium der Mikroorganismen sehen wir die Katze an, da die Entwicklung bei ihr sehr reichlich im

Laufe einer langen Zeit vor sich geht, und mit wechselnden Angaben über Form und Menge hält sich der Mikroorganismus in einigen Fällen 2—3 Wochen und gibt eine ungewöhnliche Mannigfaltigkeit der Formen. Wir wählten gerade Katzen als Versuchstier, weil Hinweise auf Erkrankung von jungen Kätzchen vorhanden waren, und zwar in Häusern, wo sich Scharlachkranke befanden (*Pinus* u. a.). Bei Versuchen an Katzen treten die Wechselbeziehungen zwischen der Oxyphilie und der Entwicklung des Mikroorganismus im Blut besonders deutlich hervor. Je mehr Mikroorganismen sich im Blut entwickelt haben, desto schwächer ist die Oxyphilie und umgekehrt. Ohne uns bei jedem unserer Versuche speziell aufzuhalten, wollen wir uns Mühe geben, diejenigen Formen darzustellen, in welchen dieser Mikroorganismus vorkommen kann, versuchen, diese Formen untereinander zu einer gemeinsamen bestimmten genetischen Abhängigkeit zu verbinden. Es sind 2 Grundformen der Entwicklung des Mikroorganismus zu verzeichnen: einerseits die oxyphilen „Rubinkörperchen“, andererseits die „basophilen“.

Die oxyphilen Körperchen erscheinen als stark lichtbrechende Körnchen, die gewissermaßen von einem hellen Hof umgeben sind. Ihre Größe ist sehr verschieden — von der Grenze des Wahrnehmbaren bis zur Größe eines Kokkus. Sehr charakteristisch für die „Rubinkörperchen“ erscheint ihre Anordnung in Ketten (Abb. 1). Diese Anordnung konnte künstlich erscheinen, solange wir die Art ihrer Bildung nicht verfolgt hatten, wovon weiter unten die Rede sein wird. Koch, Babes, F. Paul und Schweißburg u. a. beschreiben bei Lyssa „staubförmige Granulationen“, welche sie als Parasiten ansehen, in folgender Weise: „Sie stellen sich als kleinste, immer runde (kugel- oder eiförmige) Körnchen dar, deren Größe sehr wechselt und zwischen der eines eben sichtbaren Pünktchens und der eines Staphylokokkenkernes schwankt. Sie liegen entweder einzeln oder in Diploform oder in kurzen Ketten aneinandergereiht, die größeren sind auch birn- und schiffchenförmig . . . Sie sind häufig durchaus, aber nicht immer, von einem hellen Hofe umgeben.“ Es kommen auch „Rubinkörperchen“ in Stäbchenformen mit einem helleren Zentrum und mit an den Rändern angeordneten stärker gefärbten Pünktchen vor, und endlich gibt es auch Formen in Gestalt eines runden Körperchens, an welchem ein gewissermaßen zugespitzter Anhang in Kommaform befestigt ist. Man kann „Rubinkörperchen“ sehen, die zu je 2 und in Gestalt tetragonoide Formen angeordnet sind. Auf im „Dunkelfeld“ angefertigten Mikrophotogrammen treten die Diplokokkenformen deutlich hervor. *Caronia di Cristina* und *Sidoni* weisen auf die Diplokokkenformen des Scharlachvirus hin. Proescher isolierte im Jahre 1915 bei Variola die Kultur eines „azurophilen“ Diplokokkus. Volpino sagt, indem er Negrische Körperchen bei Lyssa beschreibt: „Die Stäbchenformen haben je ein basophiles Kernlein an beiden Polen oder nur

an einem, während der ganze übrige Teil des Stäbchens rot erscheint.“

In einigen Fällen stellt sich das Blut buchstäblich überschwemmt von Mikroorganismen dar (eine Eigenschaft, die in der Literatur als charakteristisch für die Gruppe Chlamydozoen-Strongyloplasmen bezeichnet wird).

In den nach *Leishman* gefärbten Präparaten treten die *basophilen Körper* deutlich hervor, die oxyphilen sind auch gut zu sehen, indem sie sich auf dem Untergrund der schwach gefärbten roten Blutkörperchen abheben. Unter den basophilen Formen trifft man, freilich selten, ziemlich große Körper, bis zur Größe eines Leukocytenkernes, und kleinere, von unregelmäßiger, runder Form, die sterk dunkelblau gefärbt, von einem leuchtend rubinfarbenen, stark lichtbrechenden Reifen umrisSEN sind. Der basophile Teil erscheint entweder ganz strukturlos oder undeutlich körnig, „plasmatische Körper“. Ferner sieht man, wie der basophile Teil etwas abblaßt und Bildungen von regelmäßiger runder Form darin angedeutet sind. Endlich ganze Anhäufungen von „Rubinkörperchen“, welche alle insgesamt Figuren von unregelmäßiger Form bilden und durch eine gewisse strukturierte, sehr zart hellblau gefärbte Substanz miteinander verbunden sind, welche sich fadenförmig in der Art von Schleim auszieht, und dank deren Vorhandensein die „Rubinkörperchen“ sich gewissermaßen aneinanderkleben und sich in der Form gleichmäßiger Kettchen anordnen. Es ist dies die charakteristische Anordnung, welche von uns auch in den Blautusstrichen des Menschen beobachtet und schon oben erwähnt wurde. Auf die Anordnung der Körperchen in Kettenform weist auch *Cohn* in seiner Arbeit „Organismen in der Pockenlympe“ hin: „Die Körperchen der Lympe sind in außerordentlich rascher und ununterbrochener Vermehrung begriffen, die ursprünglich nur durch Querteilung mit parallelen Scheidewänden (resp. durch Abschnürung) vor sich geht, so daß die Tochterzellen in einfachen Kettenreihen liegen...“ „Infolge des geringen Zusammenhangs, welchen die Körperchen einer Reihe besitzen, entstehen jedoch bei stets fort dauernder Vermehrung alle möglichen Gruppierungen, an denen anfangs noch die ursprüngliche Lagerung erkennbar ist.“ *Halberstädter* und *Prowazek* beschrieben bei Trachom im Epithel neben dem Kern nichthomogene, sich nicht gleichmäßig dunkelblau färbende Einschlüsse, welche sich gleichzeitig mit dem Wachstum differenzieren; in ihnen treten allmählich deutlich rote, sehr kleine Körperchen hervor, deren Zahl sehr rasch zunimmt, und die die blaugefärbten Massen allmählich zum Untergang führen. *Herzog* beschreibt früheste Entwicklungsstadien folgendermaßen: „Während die Farbe der Elementarorganismen bei der Giemsaschen Färbung zunächst noch eine tiefblaue ist, erscheinen sie schließlich mehr blaurötlich, entsprechend dem Durchschimmern eines roten Kugelchens durch lichter gewordene blaue Umhüllungsmassen, so daß der nunmehr aus einer An-

zahl derartiger Gebilde zusammengesetzte Einschluß ein scheckiges Aussehen bietet.“ Andere basophile Formen erscheinen in Gestalt von regelmäßig umrissenen runden Körpern, welche teilweise schon in unseren vorhergehenden Arbeiten beschrieben wurden (l. c.). Diese Körper, von der Größe eines Kokkus bis zu der eines Viertel Blutkörperchens, sind von einer lichtbrechenden Hülle umgeben, und die Anordnung der oxyphilen und basophilen Substanz in ihnen ist äußerst mannigfaltig. Es gibt Körper, die im Zentrum aus einem Rubinkörperchen bestehen, das von einer basophilen Substanz umgeben ist, andere, in denen die oxyphile Rubinsubstanz sowohl im Zentrum als auch an der Peripherie in Gestalt eines Reifens vorhanden ist, ferner basophile Körper, in denen 2 oder mehr „Rubinkörperchen“ vorhanden sind. Die Rubinhülle kann das Körperchen entweder ganz oder teilweise umgeben (Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 826, Abb. 5, und S. 827, Abb. 6).

Diese Umhüllung stellt sich entweder als strukturiertlos, stark lichtbrechend, rubinfarben dar, oder es sind kleine runde „Rubinkörperchen“ darin wahrnehmbar. Man kann sehen, und diese Bilder sind in einigen Blutausstrichen vorherrschend, wie die „Rubinkörperchen“ über die Hülle hinausgehen und die Oberfläche des ganzen Körpers bedecken. In einigen Körpern färbt sich die basophile Substanz ganz schwach, und dann ist zu sehen, daß das ganze Körperchen gleichsam mit kleinen „Rubinkörperchen“ vollgepflastert ist. *Maresch* schreibt: „Wenn die Färbung gelingt, so färbt sich die Grundsubstanz der Negrischen Körperchen mehr oder weniger deutlich hellblau, und abhängig von der Größe der Bildungen ist eine größere oder geringere Menge kleiner Körperchen in ihnen vorhanden, welche rot oder rotviolett gefärbt sind.“

Bisweilen erscheinen die basophilen Körper, und zwar meist die größeren unter ihnen, schichtenartig, wobei im Zentrum ein kleines, stark lichtbrechendes „Rubinkörperchen“ vorhanden ist und die Umhüllung aus vollständig regelmäßigen Schichten der hellen basophilen Substanz besteht. Es lassen sich auch kleine Körperchen bis zur Größe eines Kokkus beobachten, welche sich bald dunkelviolett, bald schwach hellblau färben. Selten kommen recht große runde Körperchen vor, ungefähr halb so groß, wie ein rotes Blutkörperchen, scharf umgrenzt, stark dunkelviolett gefärbt, in Anbetracht der dunklen Färbung ist die Struktur nicht festzustellen. Diese Körperchen beobachten wir auch bei Katzen und in Blutausstrichen des Menschen.

Im Katzenblut ließen sich ganze Ketten und Gruppen von „basophilen Körpern“ beobachten.

Die Teilung sowohl der großen als auch der kleinen Körperchen geht unter „Hantelbildung“ durch Querteilung vor sich (Abb. 2 und 3).

Wir isolierten den Mikroorganismus stets durch Aussaat eines Materials, in welchem das Vorhandensein des Mikroorganismus zu ver-

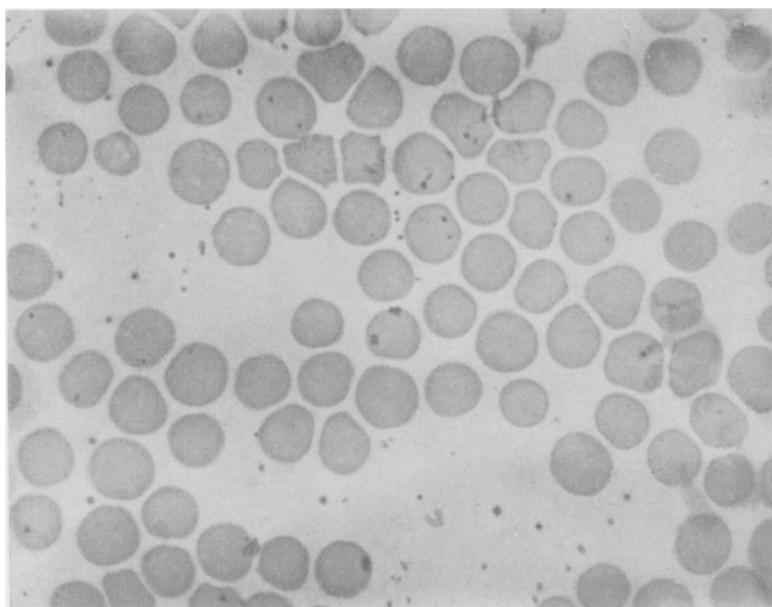


Abb. 2. Blut einer mit der aus Menschenblut isolierten Kultur angesteckten Katze.
Querteilung, paarige Körperchen (Hantelbildung).

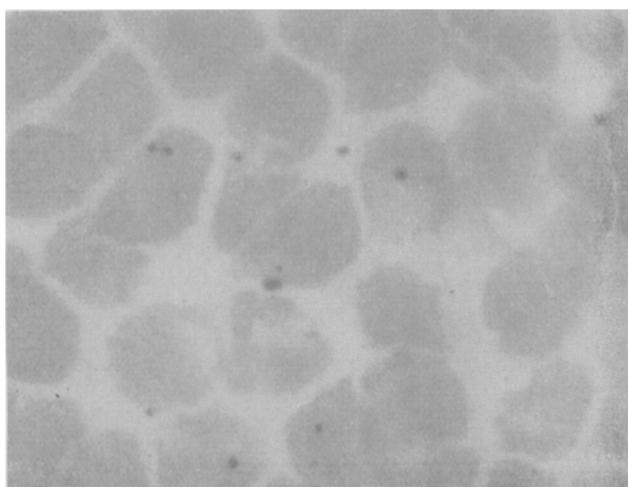


Abb. 3. Menschenblut. 5. Tag der Erkrankung an Scharlach. Paarige und einzelne oxyophile Körperchen (Hantelbildung).

muten war, auf Zuckerbouillon und verimpften ihn dann auf die Versuchstiere, um Subkulturen zu erhalten. Auf Bouillon hält der Mikroorganismus höchstens 4—5 Überimpfungen aus, wobei er immer im

Stadium der runden „Rubinkörperchen“ verblieb und keine anderen Entwicklungsformen aufwies.

Überimpfen auf verschiedene Nährböden hatte nur auf Blutagar ein positives Ergebnis. Wenn man die Aussaat auf die übliche Weise — mit der Öse — vornimmt, so erhält man gewissermaßen trübere Ausstriche auf der glänzenden Oberfläche des Agars. Eine reichlichere Aussaat aus der Pipette gibt einen chagrinartigen Anflug. Die Kultur, die wir auf der Abbildung zeigen (Abb. 4), ist 7tägig auf Blutagar und ergab alle Entwicklungsstadien des Mikroorganismus einschließlich der Bildung basophiler Formen (Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 828, Abb. 7, 8, 9 und 10).

Am günstigsten für das Wachstum der Kulturen erweist sich eine Temperatur von nicht über 30°.

Gemeinsam mit Dr. *May-Majewsky* immunisierten wir Meerschweinchen durch 3malige Einspritzung kleiner Dosen von Bouillonkulturen des gegebenen Mikroorganismus in die freie Bauchhöhle. Intradermale

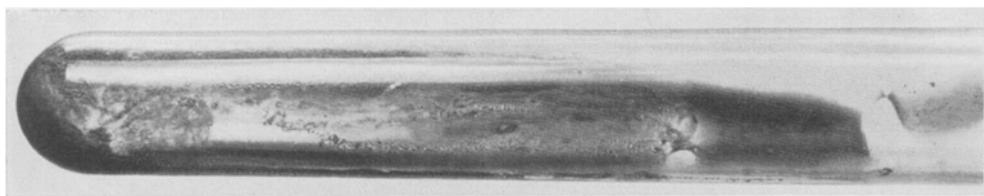


Abb. 4. 7tägige Kultur des Mikroorganismus auf Blutagar, welche alle Entwicklungsstadien bis zur Bildung „basophiler Körper“ ergab. (Virchows Arch. Bd. 261, H. 3, S. 828, Abb. 7, 8, 9, 10).

Einführung des Serums dieser Tiere in die Haut Scharlachkranker ergab in einigen Fällen das deutlich positive Auslöschenphänomen, aber von verschiedener Stärke, abhängig von der Frische des Falles; in anderen Fällen jedoch war das Ergebnis negativ. Das Material ist zu klein, um Schlüsse ziehen zu können, bemerkenswert aber ist es, daß die Vergleichseinführung von erprobtem Serum von Pferden (aus dem Kiewer Bakteriologischen Institut), die mit dem Scharlachstreptokokkus immunisiert waren, ganz entsprechende Ergebnisse ergab.

Von einer Reihe von Forschern wurden bei Scharlach Formen beschrieben, die denjenigen des von uns ausgeschiedenen Mikroorganismus sehr ähnlich sind (*Paschen*, *Cantacuzene*, *Carona di Cristina* und *Sidoni* usw.).

Schwerer ist es, sich unter den Formen zurechtzufinden, welche verschiedene Untersucher in Gewebe und Zellen beobachteten, aber es scheint uns, daß die von uns in Kulturen und ebenso im Blute in isolierter Form gewonnenen basophilen Körper uns die Möglichkeit geben, der Lösung dieser Frage näherzutreten.

In einer Reihe anderer Erkrankungen wurden ähnliche Formen beschrieben und in die Gruppe der Chlamydozoen im Sinne Prowazeks zusammengefaßt. Da diese Gruppe aber nur in Gestalt einer einzigen deutlich ausgeprägten Form der „Elementarkörperchen“ vertreten ist, ohne eine natürliche systematische Einheit darzustellen, so vereinigt sie vielleicht verschiedenartige Objekte in sich.

Es gelang uns, eine Methode zur Isolierung des Mikroorganismus in reinem Zustande zu finden, verschiedene Formen desselben zu beobachten, die sowohl durch die Sukzessivität ihrer Entwicklung als auch morphologisch miteinander verbunden waren. Wir schlossen den Kreis unserer Untersuchungen ab, indem wir zum pathologisch-histologischen Material zurückkehrten, wo viele Befunde ihre Erklärung bloß dank dem Nachweis ebensolcher Formen in Kulturen des Mikroorganismus auf Nährböden und im Blute der Versuchstiere erhielten.

Die Entwicklung des Mikroorganismus kann in Kulturen auf Blutagar gut verfolgt werden, wenn man ein reichliches Wachstum erhält, und zwar geben Untersuchungen des Blutes junger Katzen das vollständigste Bild an Reichtum und Formenzahl.

Die beschriebenen Formen des von uns sowohl im Blute der Versuchstiere als auch in Kulturen isolierten Mikroorganismus lassen uns annehmen, daß wir es mit einem Mikroorganismus zu tun haben, der am ehesten zu den Protozoen gehört.

Der größte Teil der bekannten parasitären pathogenen Protozoen läßt sich entweder gar nicht auf künstlichen Medien züchten, oder es sind dazu spezielle Bedingungen erforderlich. Außerdem ist ihre biologische Anpassung an einen bestimmten Wirt, am häufigsten aber sogar an mehrere Wirte, in bestimmter Aufeinanderfolge zur Genüge ausgearbeitet, daher fällt die Notwendigkeit der Ausführung der Kochschen Forderung zum Beweis ihres Zusammenhangs mit einem bestimmten pathologischen Prozeß fort.

Durch die Arbeiten *Richard Hertwigs* und dann *Schaudins*, *Prowazeks* und ihrer Schulen wurden für sehr viele Protozoen außerordentlich verwickelte Entwicklungszyklen festgestellt, die gegenwärtig eine der Hauptgrundlagen der Systematik dieser Mikroorganismen ausmachen, daher ist es notwendig, zu einer genaueren Bestimmung des Platzes, den unser Mikroorganismus im System der Protozoen einnimmt, den Zyklus seiner Entwicklung festzustellen.

Es gelingt uns einstweilen noch nicht, das in vollem Maße zu tun, jedoch kann man schon jetzt folgendes vermerken:

Als stabילstes und am häufigsten vorkommendes erscheint das Stadium der kleinen, oft an der Grenze des Wahrnehmbaren stehenden (staubförmige Körnchen), runden, strukturlosen „Rubinkörperchen“, die stark lichtbrechend, stark oxyphil und gleichsam von einem hellen

Hof umgeben sind. Dieses Stadium ist unseres Erachtens als *Stadium der relativen Ruhe anzusehen*, da wir es in reiner Form stets in Bouillonkulturen beobachten, wo sich der Mikroorganismus beinahe nicht entwickelt.

Wenn der Mikroorganismus aber in günstigere Lebensbedingungen gerät, so beginnt er sich zu entwickeln und geht in das Stadium des scharf ausgeprägten Polymorphismus der „Rubinkörperchen“ über. Dieses Stadium beobachteten wir am deutlichsten im Kaninchenblut 3 Stunden nach der Einspritzung von Bouillonkulturen des Mikroorganismus (Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 823, Abb. 2) und auch in Kulturen auf Blutagar, auf welchen der Mikroorganismus sich entwickelt und wächst (Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 830, Abb. 9 und 10).

Wenn man in diesem Stadium das Vorhandensein von paarigen und zu tetragenoiden Formen vereinigten Körperchen als Hinweis auf einen Geschlechtsprozeß oder richtiger als vorbereitend auf einen solchen ansieht und die Formen, welche runde Körperchen mit zugespitzten Anhängen darstellen, für selbständige bewegliche, so vereinigt sich die Entwicklung zu folgender Kette.

Im Blute des Kaninchens haben wir schon 6 Stunden nach der Injektion einer Kultur des Mikroorganismus vergrößerte „Rubinkörperchen“ (Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 824, Abb. 3, und S. 825, Abb. 4) ein Ergebnis der Vereinigung der Gameten, welche dann die im Blute desselben Kaninchens 12 Stunden nach der Injektion beobachteten Formen ergeben, indem sie sich vergrößern und sich zu einer Hülle, einer basophilen Substanz und einem zentralen „Rubinkörperchen“ differenzieren, das, was wir in unserer vorhergehenden Beschreibung „basophiler Körper“ nannten. Der „basophile“ Körper wächst, die Hülle verdichtet sich und gewinnt eine bestimmte Struktur mit zwei wulstigen Verdickungen (Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 826, Abb. 5), die „Rubinkörperchen“ teilen sich im Inneren zunächst in zwei (Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 827, Abb. 6) und dann in mehrere ebensolche Körperchen, worauf die Hülle platzt und die „Rubinkörperchen“ sich befreien, um nun von neuem dieselbe vegetative Entwicklung zu beginnen, die sich auf diese Weise vielfach wiederholen kann.

Neben der Vermehrung der „Rubinkörperchen“ innerhalb des basophilen Körpers lassen sich auch Bilder von Teilung der „basophilen Körper“ beobachten, solange die Hülle noch nicht zu dicht geworden ist. Als Resultat dieser Teilung treten vielleicht solche Formen auf, die eine Vereinigung mehrerer „basophiler Körper“ zu einer Reihe darstellen (Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 828, Abb. 7 und 8).

Isoliert von den obengenannten, sich mehr oder weniger zu einer bestimmten Entwicklungskette vereinigenden Formen stehen die im Blute von Kaninchen (Virchows Arch., Bd. 261, H. 3, S. 827, Abb. 6),

Katzen (Abb. 5) und Menschen beobachteten „plasmatischen“ Bildungen. Diese stellen anfangs auch kleine Körperchen dar (Abb. 6), weiterhin vergrößern sie sich im Umfang und bestehen aus basophiler Substanz, die von einer mehr oder weniger deutlich ausgeprägten Hülle umgeben ist. Die Bildung im ganzen kann sehr große Ausmaße erreichen, fast bis zur Größe eines Erythrocyten, wonach sie wieder in einigen Fällen in kleine „Rubinkörperchen“, in anderen in größere zerfällt, welche nicht nur aus oxyphiler, sondern auch aus basophiler Substanz bestehen (Abb. 5). Beim Zerfall hinterlassen diese Bildungen keine leeren Hüllen,

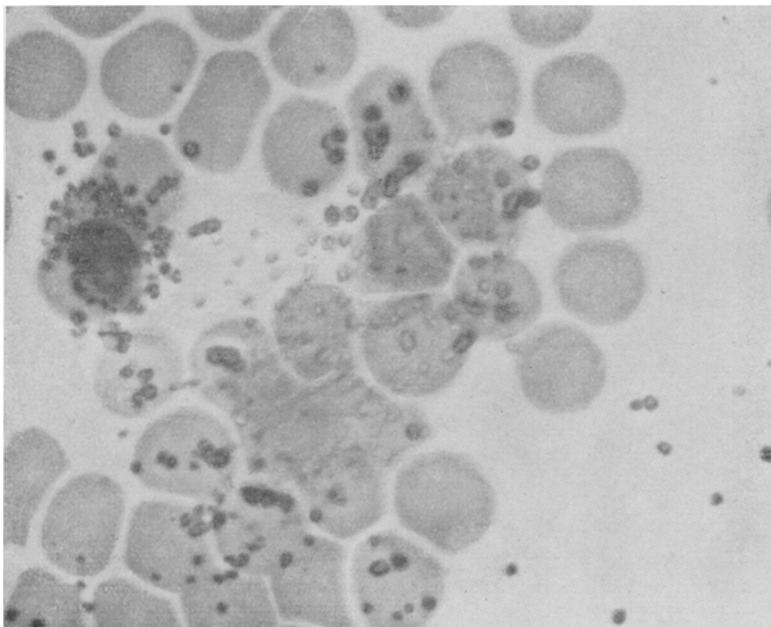


Abb. 5. Katzenblut. Zerfall des „plasmatischen Körpers“ in „basophile“ und „Rubinkörperchen“.

sondern zerfallen gänzlich. Auf die außerordentliche Zartheit dieser Bildungen weist der Umstand hin, daß sie sich beim Ausstreichen auf Glas leicht zerdrücken, indem sie charakteristische „Rubinkörperchen“-Striche geben (Abb. 1).

In unser Entwicklungsschema haben wir auch noch einige andere Formen nicht aufgenommen, wie z. B. die kleinen, ausschließlich basophilen Körperchen, schichtenartig gebildete „basophile Körper“ mit einem „Rubinkörperchen“ im Zentrum u. a.

Wenn wir jungen Katzen die aus der Galle von Scharlachleichen und auch aus dem Blute Scharlachkranker gewonnenen Kulturen intraperitoneal oder noch besser ins Blut spritzten, so beobachteten wir

dieselben Formen des Mikroorganismus, aber auffallend ist dabei das lange Verweilen des Mikroorganismus im Blute der Katzen (2—3 Wochen) und auch die Mannigfaltigkeit und Menge von Übergangsformen in ein und demselben Blutausstrich, so daß es bei Katzen nicht gelingt, eine Aufeinanderfolge der Entwicklung und des Überganges der einen Formen in die anderen zu erhaschen. Das scheint von der ungewöhnlichen Entwicklungsgeschwindigkeit des Mikroorganismus im Katzenblute abzuhängen, woraus zu schließen ist, daß die Katze das passendste Tier zur Entwicklung des Mikroorganismus und vielleicht sogar einer der natürlichen Wirte unseres Parasiten ist.

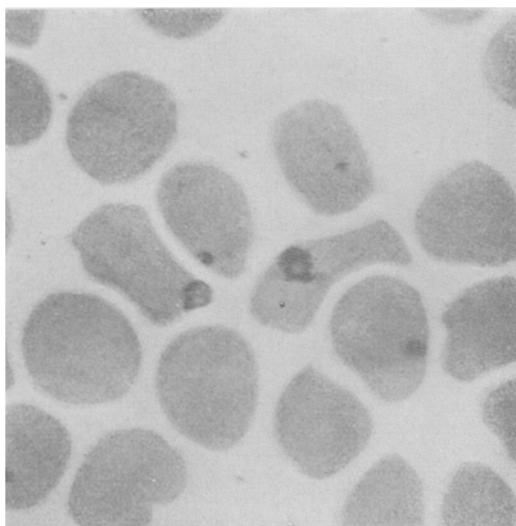


Abb. 6. Menschenblut. Kleine „plasmatische“ Bildungen, in Gestalt eines Ringes aus oxyphiler Substanz mit zarter „basophiler“ Substanz im Zentrum und gleichfalls einzelne „Rubinkörperchen“.

Auf Grund alles oben Gesagten erlaube ich mir folgende Schlüsse zu ziehen :

1. Die von uns wiederholt aus der Gallenblase von Scharlachleichen und ebenfalls 1mal aus dem Blute eines Scharlachkranken ausgeführte Isolierung eines Mikroorganismus, der im Blute der Versuchstiere stets ein bestimmtes morphologisches Bild darbietet, der Nachweis einzelner Formen des Mikroorganismus in pathologisch-histologischem Material, gibt uns das Recht, an einen engen Zusammenhang dieses Mikroorganismus mit der Scharlacherkrankung zu denken.

2. Man kann den Mikroorganismus aus der Gallenblase, unter entsprechenden Bedingungen auch aus dem Blute Scharlachkranker isolieren.

3. Das geeignete Tier zur Ausführung von Versuchen und zur Isolierung des Mikroorganismus scheint die junge Katze zu sein, in deren Blut

sich ein ungewöhnlich üppiges Wachstum und dauerndes Verweilen des Mikroorganismus beobachten läßt. Es ist möglich, daß dieses Tier einer der natürlichen Wirte des Parasiten ist.

4. Der isolierte Mikroorganismus gehört wohl am ehesten zu den Protozoen, mit größerer Bestimmtheit läßt sich sein systematischer Platz nicht feststellen, da sich sein Entwicklungszyklus einstweilen bloß zum Teil verzeichnen ließ.

Zum Schluß spreche ich noch dem Direktor des Institutes für wissenschaftlich-gerichtliche Expertise, Herrn Prof. *W. Faworsky*, meinen herzlichsten Dank für seine wertvolle Hilfe bei der Ausführung der vorliegenden Arbeit aus und desgleichen auch Herrn Dr. *Pinus* für freundliche Anteilnahme bei den Untersuchungen an Katzen.

Literaturverzeichnis.

Cohn, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **55**, 229. — *Duval*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **42**. — *Lipschütz, R.*, Seuchenbekämpfung 1926, H. 2. Wien. — *Gamaleia*, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 40. — *Paul und Schweinburg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **262**, H. 1. 1926. — *Prowazek, J. v.*, Handbuch der pathogenen Protozoen. Bd. 1 1912 und Bd. 2 1920. — *Sabolotny*, Ukrainische Medizinische Nachrichten 1926, Nr. 4/5. — *Smirnova-Zamkowa*, Virchows Arch. **261**, H. 1, S. 190 und **261**, H. 3, S. 832 u. 821. 1926.
