

(Aus dem Hygienisch-bakteriologischen Laboratorium der Königl. Tierärztlichen und Landwirtschaftlichen Hochschule in Kopenhagen.)

## **Mucormykose beim Schwein.**

I. Mitteilung.

Von

Professor **M. Christiansen.**

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. März 1929.)

Im Jahre 1922 berichtete ich über 2 Fälle von Mucormykose beim Schwein. Beide Fälle boten verschiedene bemerkenswerte und von den bei Schimmelmykose üblichen abweichende Erscheinungen dar. Makroskopisch handelte es sich um sehr umfangreiche geschwulstartige Bildungen, die wahrscheinlich vom Darm oder von den Lymphknoten des Darms ausgegangen waren und Anlaß zu embolischen Metastasen in Lungen und Leber gegeben hatten. Histologisch stellten sich die Veränderungen als Granulationsgeschwülste mit ziemlich ausgedehnten regressiven Veränderungen dar. In beiden Fällen wurden die betreffenden Pilze reingezüchtet, die sich bei der näheren Untersuchung als verschieden erwiesen; in dem einen Fall handelte es sich um eine Rhizopusart, im andern um eine Absidiaart. Die erwähnte Mitteilung scheint jedoch jedenfalls teilweise der Aufmerksamkeit entgangen zu sein, und da ich in der seitdem verstrichnen Zeit Gelegenheit hatte, 7 neue Fälle desselben Leidens zu untersuchen, habe ich es für zweckmäßig gehalten, eine Gesamtbeschreibung aller untersuchten Fälle zu geben. Bevor ich die einzelnen Fälle bespreche, dürfte jedoch eine kurze Erwähnung der im Schrifttum vorliegenden, mehr oder weniger sicheren Fälle von Mucormykose beim Menschen und bei den Haustieren angebracht sein.

Beim *Menschen* gehören Mucorinfektionen zu den Seltenheiten. Es liegen nur wenige Fälle vor, obendrein sind einige davon recht zweifelhaft, da keine Reinkultur des betreffenden Pilzes angelegt worden ist; eine nähere Untersuchung des letzteren konnte deshalb nicht erfolgen. So muß die Diagnose in einigen dieser Fälle als weniger sicher gelten. In einer Reihe von Fällen hatte die Infektion ihren Sitz in den *Atemorganen* (den Lungen); so war es bei den älteren Beobachtungen

*Fürbringers*, *Podacks* und *Herlas*; in keinem dieser Fälle ist der Pilz reingezüchtet, und die Diagnose *Mucor* ist nur auf Grund der morphologischen Erscheinungen in den betreffenden Herden gestellt. Aus der neuesten Zeit liegt der von *Lang* und *Grubauer* beschriebene Fall von *Pneumonomykosis mucorinea* vor, woraus die Isolierung des Pilzes leicht gelang, der als *Lichtheimia corymbifera* *Vullemi* (= *Mucor corymbifer*) bestimmt wurde. In den Lungenveränderungen (Kaverne und nekrotische oder eitrig zerfallne Herde) kam er zusammen mit Tuberkelbakterien und pyogenen Kokken vor, und die Verf. fassen das Leiden als primäre Tuberkulose mit Sekundärinfektion des Pilzes und der Kokken auf.

Einige Male sind *Mucoraceen* aus dem Auswurf von Patienten mit chronischen Lungenleiden gezüchtet worden, so von *Lucet* und *Costantin* (*Rhizomucor parasiticus*), *P. Noël Bernard* (*Rhizopus equinus* var. *annamensis*) und *H. C. Ernst* (*Mucor corymbifer*). Ganz besondere Beachtung verdient der bekannte, 1885 von *Paltauf* beschriebene Fall von *Mucormykose* beim Menschen, wo eine unzweifelhafte Generalisation des Leidens vorlag. Die Veränderungen fanden sich teils in dem hintersten Teil des Dünndarms in Form tiefgehender Geschwüre, teils in Rachen und Kehlkopf (*Phlegmone*), im Gehirn (zerstreute Abscesse im Großhirn) und in den Lungen (embolische Nekrosen). In allen diesen Lokalisationen fanden sich zahlreiche Pilzhypfen, und in den Lungenherden gelang es gleichzeitig unzweifelhafte Fruktifikationsorgane zu finden; auf Grund dieser glaubte *Paltauf* den Pilz als *Lichtheim's Mucor corymbifer* feststellen zu können. Leider wurde eine Züchtung des Pilzes nicht vorgenommen.

Im Schrifttum liegen weiterhin eine Anzahl Beobachtungen von Mykose in der *Magenschleimhaut* und *Magenwand* beim Menschen vor; namentlich aus den letzten Jahren sind eine Reihe von Fällen dieser Art bekannt geworden. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um primäre Geschwüre oder Blutungen in der Magenschleimhaut, die sekundär mit pathogenen Schimmelpilzen infiziert wurden. Von den allermeisten der Fälle gilt jedoch, daß die Art des Pilzes nur mit großer Unsicherheit bestimmt werden konnte, da eine Kultivierung des Pilzes nicht stattgefunden hat und in den Krankheitsherden keine Fruktifikationsorgane nachgewiesen sind, so daß die Diagnose nur an den vorhandenen Hyphen gestellt werden konnte. In ein paar Fällen, wo Reinzüchtung des Pilzes erfolgt ist (*H. von Meyenburg*), oder wo Fruktifikationsorgane im Gewebe gefunden wurden (*Löhlein*), handelte es sich um *Aspergillus fumigatus*. In den meisten Fällen hat man jedoch auf Grund der morphologischen Eigentümlichkeiten der gefundenen Hyphen mit größerer oder geringerer Bestimmtheit die betreffenden Pilze als *Mucoraceen* diagnostiziert (*Marchand*, *Beneke*, *Benelli*, *Ljubimowa*, *Teutschländer*, *Löhlein*).

Schließlich möchte ich den von *Cavara* mitgeteilten Fall von *Keratomykose* beim Menschen erwähnen, die durch eine Mucorart (*Mucor cornealis*) verursacht ist, und darauf hinweisen, daß bei mehreren Fällen von *Otomykose* beim Menschen Mucoraceen gefunden wurden, teils *Mucor corymbifer* (*Hückel, Siebenmann, Graham*), teils *Mucor racemosus* (*Jakowski*).

Bei den *Haussäugetieren* scheinen Mucorinfektionen noch seltner vorzukommen als beim Menschen. Jedenfalls sind nur ganz vereinzelte Fälle beschrieben, und für einige von ihnen gilt obendrein dasselbe wie für die beim Menschen, daß keine Kultivierung und keine nähere Untersuchung des Pilzes stattgefunden hat, so daß es als sehr zweifelhaft bezeichnet werden muß, ob wirklich eine *Mucor*infektion vorgelegen hat. Dies gilt in hohem Grade von dem von *Rivolta* 1885 unter der Bezeichnung *Mucorimyces canis familiaris* beschriebenen Fall bei einem *Hunde*.

In mehreren Organen (Lungen, Nieren, Milz, Uterus) fanden sich zahlreiche größere und kleinere Knoten vom Aussehen älterer medullärer Sarkome. In den Knoten fanden sich zahlreiche verzweigte glänzende Fäden und Gebilde, die als Fruktifikationsorgane („Schizosporangien“) gedeutet wurden. *Rivolta* meinte, es handle sich um einen zu den Mucoraceen gehörenden Pilz. Nach der Beschreibung scheinen auch Pilzelemente vorgelegen zu haben, und da das Material gehärtet und in Alkohol aufbewahrt war, ist es kaum wahrscheinlich, daß der Pilz post-mortem hinzugekommen ist. Die Beschreibung des Pilzes ist jedoch nicht so klar, daß man überzeugt davon wäre, daß die Diagnose *Mucor* richtig ist, und sie ist denn auch von französischen Verfassern stark angezweifelt worden (*Lucet, Barthéléty*).

Ein Fall von vermuteter Mucorinfektion bei einem *Pferde* wurde von *Abb. Frank* mitgeteilt. Es handelte sich um ein paar kleinere polypartige Neubildungen, die sich im Widerhals fanden, und die zuerst für Botryomykose angesehen wurden. Das Gewebe erwies sich jedoch als durchwachsen von einem Mycel, das von Rundzellen und Blutaustritten umgeben war. Einige von den Hyphen endigten in dunkler gefärbten kugelartigen Gebilden, die als Fruktifikationsorgane eines *Mucor* gedeutet wurden, und *Frank* meint — „trotz mancherlei Bedenken“ — daß *Mucor racemosus* vorgelegen habe. Kultivierungsversuche wurden nicht vorgenommen.

Einen sicheren Fall von Mucormykose beim *Pferde* hat *Marius Nielsen* beschrieben. Die Infektion fand sich in der Kieferhöhle (*Sinus maxillaris*), die sich nach Trepanation als erfüllt von einer weißlich-grauen, fettigen Masse zeigte, während die Schleimhaut, abgesehen von Gefäßfüllung, nicht verändert war. Der Inhalt bestand aus Pilzmycelien, und bei Aussaat auf Zwetschengelatine trat üppiges Wachstum von *Mucor spinosus* auf.

Endlich liegen aus den letzten Jahren einige Beobachtungen aus Nordamerika über Mucorinfektionen in *Fruchthäuten* und *Früchten* bei *Rindern*, die zum *Abort* führte, vor.

Den 1. Fall hat *Theobald Smith* mitgeteilt, der bei einer geschlachteten Kuh eine reichliche Menge unklare flockigen Exsudates zwischen der Uteruswand und

Corion fand; einige Kotyledonen waren vergrößert und teilweise nekrotisch, von der Uterusschleimhaut gelöst, die Fruchthäute waren ödematos, und bei der Frucht selbst fand sich etwas Ödem um die Nabelvene, in der Nierenkapsel und in den Interstitien der Lunge. Durch Mikroskopie und Kulturversuche wurde ein Pilz nachgewiesen in den veränderten Kotyledonen, im Fruchtwasser und in Lungen und Darminhalt bei der Frucht. Der betreffende Pilz stimmte in der Hauptsache überein mit *Mucor rhizopodiformis* Cohn (= *Rhizopus Cohnii* Berlese et de Toni), wenn er sich auch etwas abweichend verhielt. Kurz darauf beschrieb Carpenter einen Fall und Gilman und Birch 2 Fälle von Mucorinfektion in verworfenen Kälberfrüchten von Kühen desselben Bestandes. Der Pilz wurde vom Verdauungskanal und von den Lungen der Früchte isoliert; die Fruchthäute wurden nicht untersucht. Mit Reinkultur des Pilzes nahmen Gilman und Birch intravenöse Einspritzungen an trächtigen Kühen vor, und es gelang ihnen, auf diese Weise Abort bei einem der Tiere zu bewirken und bei einem anderen placentare Infektion ohne Abort. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen in diesen experimentellen Fällen stimmten mit den von Th. Smith in dem spontanen Falle beobachteten überein, und der betreffende Pilz war auch identisch oder jedenfalls sehr nahe verwandt mit *Th. Smiths* Stamm<sup>1</sup>.

Die hier berichteten Fälle sind alles, was ich an einigermaßen sicheren Beobachtungen über Mucorinfektionen bei unsfern Haussäugetieren habe finden können. Ich möchte jedoch hinzufügen, daß sich im Schrifttum eine Reihe von Beobachtungen über akute Vergiftungsfälle bei Pflanzenfressern infolge der Aufnahme verschimmelten und muffigen Futters finden; aber diese Vergiftungen, die sich als akute Gastro Enteritiden äußern, verdienen keine Beachtung in dieser Verbindung, u. a. weil sie in der Regel auf andre Schimmelformen als Mucoraceen zurückzuführen sind.

Während also über Mucormykose bei Säugetieren sehr wenig vorliegt, gibt es einige Beobachtungen über Mucorinfektionen bei Vögeln. Fast immer hat es sich um typische Lungenmykose gehandelt. Ich will mich jedoch damit begnügen, auf Arbeiten von Hannover und Bollinger hinzuweisen. Letzterer hat auch aus mehreren Fällen die Pilze isoliert und — zusammen mit Hartz — die Arten bestimmt (*Mucor racemosus* und *M. conoideus*).

Wie aus dem Obigen hervorgeht, liegen im Schrifttum keine Beobachtungen über Mucorinfektion bei Schweinen vor, überhaupt ist außerordentlich wenig über Infektion mit Schimmelpilzen bei diesem Tier bekannt.

In einem von J. Berg beschriebenen Falle wurden in dem verdichteten Lungen gewebe, in Milz und Mediastinaldrüsen bei einem Schwein, das an einer lobären Pneumonie gestorben war, Pilzhyphen nachgewiesen; der Pilz wurde nicht näher untersucht, und es läßt sich nichts über seine Art sagen. Ein anderer Fall ist von J. Waldmann mitgeteilt, der ein verzweigtes aspergillusähnliches Mycelium in einer Schweinelunge fand, die der Sitz einer ausgedehnten Verdichtung mit nekrotischem und eitrigem Zerfall war.

<sup>1</sup> In der letzten Zeit sind ähnliche Fälle auch mehrmals in Dänemark nachgewiesen worden (Bendixen.)

Diese beiden Beobachtungen sind, soweit mir bekannt ist, die einzigen, die in der Literatur über Schimmelmykose beim Schwein vorliegen, und da eine nähere Untersuchung nicht stattgefunden hat, müssen sie als ziemlich unsicher gelten.

*Eigne Untersuchungen über Mucormykose beim Schwein.*

Das Material, über das ich im folgenden näher berichten werde, umfaßt, wie schon erwähnt, 9 Fälle von Mucormykose bei Schweinen. Es zeigt also, daß das Schwein hier und da wirklich mit Mucoraceen infiziert wird, wenn man auch kaum sagen kann, daß das häufig vorkommt. Es zeigt ferner, daß diese Infektion beim Schwein Anlaß zu einem pathologisch-anatomischen und histologisch wohlgekennzeichneten Leiden gibt, da die untersuchten Fälle große Übereinstimmung untereinander ergaben. Sämtliche Fälle wurden bei der Fleischbeschau nachgewiesen — sind also gelegentlich gefunden worden, 7 davon stammen aus derselben Schlächterei, der Genossenschaftsschweineschlächterei in Ringsted (Seeland), deren Leiter, Stadttierarzt *Axel Petersen*, mir mit großer Liebenswürdigkeit Material zur Untersuchung übersandt hat.

*Fall 1.* 6 Monate altes Schwein: In der Bauchhöhle ein gewaltiges geschwulstartiges Gebilde, das erst, nachdem es vom Schlächter zusammen mit den Organen herausgenommen war, untersucht wurde. Sitz dorsal in der Bauchhöhle, schwanzwärts von der Niere, ein Stück der großen Gefäßstämme enthaltend, sehr groß, von über 1700 g Gewicht; Oberfläche knotig, Konsistenz fest-elastisch. Auf dem Durchschnitt bestand dieses Gebilde aus einem Konglomerat gut abgegrenzter, haselnuß- bis gänseigroßer Knoten, von denen jeder von einer dicken Bindegewebekapsel umgeben war und durch festes Bindegewebe zusammengehalten wurde. Die einzelnen Knoten zeigten gleichartigen Bau: innerhalb der weißlichen fibrösen Kapsel fand sich ein festes rötlches und ziemlich trockenes Gewebe, das im mittelsten Teil deutlich nekrotisch war, von einer helleren gelblichen Farbe, oft deutlich marmoriert. In der Peripherie — nach der Kapsel hin — fand sich eine zusammenhängende gezackte, hämorrhagische Zone von etwas wechselnder Breite, die sich deutlich von dem übrigen gelblichen oder rötlchen mehr oder weniger nekrotischen Gewebe abhob.

In beiden *Lungen* verstreut etwa 20 scharf begrenzte, feste, rundliche erbsen- bis walnußgroße Knoten (Abb. 1); von gleichem Aussehen wie die der Bauchhöhle, aber weniger nekrotisch. In der *Leber* ein paar kleinere, ähnlich aussehende Knoten; der eine *Kniefaltenlymphknoten* war vollständig zu einem walnußgroßen, ganz gleichartigen Knoten umgebildet. Die anderen Organe waren normal. Das Schwein war von kleinem Wuchs und mager, hatte aber erst in den letzten 8 Tagen vor dem Schlachten geringe Freßlust gezeigt.

*Mikroskopie:* In Schnitt- und Zupfpräparaten aus sämtlichen oben erwähnten Knoten fanden sich Massen von stark verzweigten, unregelmäßigen Hyphen. Spaltipile nicht nachgewiesen. Bei Aussaat auf Malzagar traten zahlreiche Kolonien einer Mucorart auf, eines *Rhizopus*, wie die nähere Untersuchung ergab (s. unten). Der Pilz war in Reinkultur vorhanden und wurde von verschiedenen Stellen des Geschwulstkonglomerates in der Bauchhöhle sowie aus den Lungenknoten reingezüchtet.

*Fall 2.* Ein Schwein vom selben Alter wie vorher (ca. 6 Monate). Im Dünndarmgekröse, auf dem Platz der Gekrösylymphknoten und offenbar von ihnen ausgehend, 2 große rundliche Geschwülste, von denen eine etwa gänseeigroß war, die andere bedeutend größere (11—12 cm im Durchmesser) den größten Teil des Gekröses einnahm, sich ventral fast bis zum Dünndarm erstreckend. Auf der Oberfläche die Geschwülste von dem mit Fett gefüllten Gekröse bekleidet; Bauchfell glatt und spiegelnd, nur an einzelnen Stellen Sitz frischer Bindegewebsneubildung. Nach Durchschneidung der Geschwülste fand sich ganz außen eine dicke Bindegewebskapsel und innerhalb dieser ein festes rötliches oder gelbliches, teilweise nekrotisches Gewebe vom gleichen Aussehen wie in Fall 1; mittlere Teile jedoch stark erweicht, eine rötliche breiige Masse mit größeren und kleineren Sequestern bildend.

Im entsprechenden Teile des *Dünndarmes* war die Schleimhaut etwas geschwollen und diffus leicht injiziert, und auf einem kleineren Abschnitt fanden sich

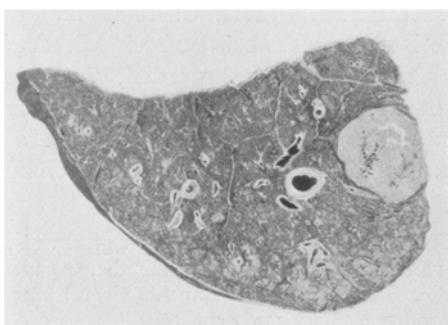


Abb. 1. Querschnitt eines Lungenlappens mit haselnussgroßem Knoten (Fall 1). (2/3 nat. Gr.)

4 Geschwüre von ansehnlicher Größe — das größte maß  $4\frac{1}{2}$  mal 2 cm und erstreckte sich ringförmig fast um das ganze Darmlumen herum. Sie waren alle von einem stark hervortretenden breiten, geschwulstartigen Wall umgeben, im Verhältnis zu dem sie kraterartig versenkt lagen (Abb. 2). Die Oberfläche der Geschwüre erwies sich als zerklüftet und gespalten, und das Gewebe war größtenteils trockennekrotisch und von hellgelber Farbe. Das nekrotische Gewebe erstreckte sich fast durch die ganze Darmwand hin, und Serosa war an den betreffenden

Stellen Sitz einer frischen Entzündung. *Leber*, von normaler Größe, enthielt 5 größere und kleinere Knoten — der größte gut hühnereigroß. — Die Knoten waren von demselben Charakter wie die Veränderungen im Gekröse und bestanden aus festem, hellem Gewebe, hier und da mit beginnender Nekrose; waren erweicht und bildeten eine halbflüssige Masse mit Klumpen und Fasern des ursprünglichen Gewebes. Andere Organe normal. Das Tier war normal groß und hatte keine klinischen Symptome gezeigt.

*Mikroskopie:* In Zupfpräparaten von sehr vielen Stellen aus den Veränderungen im Gekröse, von den Darmgeschwüren und den Leberherden fanden sich massenhaft lange, starkverzweigte Pilzhyphen. In nach *Gram* gefärbten Ausstrichpräparaten fanden sich keine Bakterien in den festen Teilen der Geschwülste; in den erweichten wurden einzelne coliahnliche Stäbchen nachgewiesen. In den Oberflächenschichten der Darmgeschwüre zahlreiche Bakterien, darunter viele, die ganz B. necroseos glichen; dies wurde bestätigt durch Untersuchung von Schnittpräparaten, welche das Vorhandensein dieser Bakterien in typischer Lagerung in dem nekrotischen Gewebe zeigten.

Bei Aussaat auf Malzagar aus den Veränderungen im Gekröse und aus Leber traten außer einzelnen Colikolonien zahlreiche Kolonien einer *Mucoracee* auf. Die nähere Untersuchung des Pilzes zeigte, daß es sich um eine *Absidia*art handelte, also eine andere Form als die in Fall 1 gefundene.

*Fall 3.* Bei einem ca. 6 Monate alten Schwein fand sich im Dünndarmgekröse, umgeben von normalen Gekröseknoten, ein gut walnußgroßer eingekapselter Ab-

seeß mit dickem, graulichem Eiter, einen großen zusammenhängenden, festen Sequester umschließend, der auf der Schnittfläche eine gelblich-rötlich marmorierte Zeichnung zeigte. In der Nähe ein ungefähr ebenso großer rundlicher fester, auf den Schnittfläche käsiger, gelblicher, marmorierter Knoten, umrändert von breiten, festen Bindegewebszügen. Endlich in einem sonst normalen Gekröslymphknoten ein erbsengroßer Abscess mit dickem, zähem Eiter. Sonst o. B.

*Mikroskopie:* Im Eiter aus den beiden Abscessen und in dem erwähnten Sequester fand sich eine Menge langer, stark verzweigter und teilweise angeschwollener Pilzhypfen. Bakterien wurden nicht nachgewiesen.

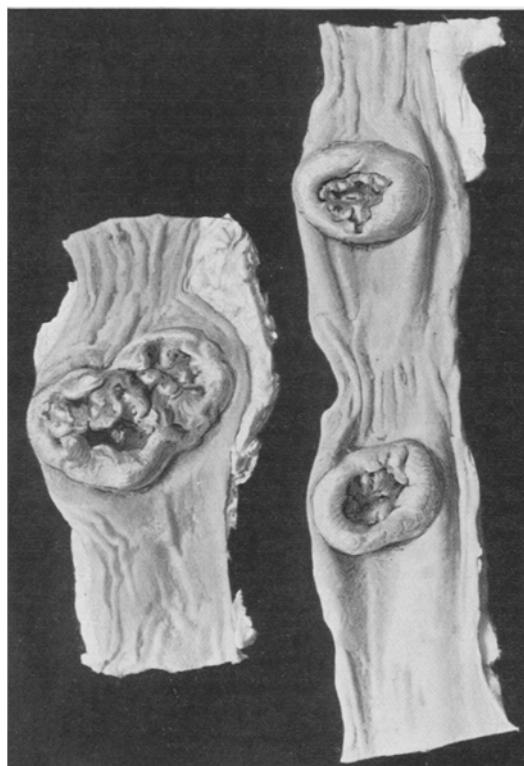


Abb. 2. Geschwüre im Dünndarm (Fall 2). ( $\frac{2}{3}$  nat. Gr.)

Auf Malzagar entstand bei Aussaat aus beiden Abscessen und aus dem Sequester Reinkultur einer mit der aus Fall 2 übereinstimmenden *Absidia*.

*Fall 4.* Ein Schwein im selben Alter wie die vorhergehenden (ca. 6 Monate). Der eine *Kehlganglymphknoten* sehr stark vergrößert — etwa gänseeigroß — und vollständig umgebildet. Ein Teil davon in Eiterhöhle verwandelt, enthält einen großen gelösten Sequester; der übrige Teil besteht aus festem Gewebe von marmoriertem Aussehen mit gelblichen käsigen Herden oder Zügen und hier und da kleineren Gefäßfüllungen oder Blutungen; zugleich sieht man Bindegewebszüge, die diesen ganzen Abschnitt in einer Anzahl kleinerer Knoten abgrenzen. Außen der ganze veränderte Lymphknoten umgeben von einer dicken fibrösen Kapsel.

Im *Dünndarmgekröse* an Stelle der Gekröslymphknoten und umgeben von normalen Gekröslymphknoten 2 große runde Knoten,  $4 \times 5$  bzw.  $7 \times 8\frac{1}{2}$  cm im Durchmesser; es handelt sich offenbar um umgebildete Gekröslymphknoten. Auf der Schnittfläche sind sie ganz gleich: zu äußerst umgeben von einer dicken Bindegewebekapsel und im übrigen aus einem ziemlich festen, geschwulstartigen, stark marmorierten Gewebe bestehend, mit zahlreichen gelblichen käsigen Herden und Streifen und dazwischen überall Massen von lebhaft roten Blutungen und Gefäßfüllungen. In der Mitte ein kleiner, dünne rötliche Flüssigkeit enthaltender Hohlräum. In den Knoten keine Spur normalen Lymphknotengewebes nachweisbar. Darmschlauch und sämtliche sonstigen Organe o. B.; das Tier normal groß und in gutem Ernährungszustande.

*Mikroskopie:* In allen den erwähnten Veränderungen — auch im Eiter in den Kehlgangslymphknoten — Massen von verzweigten, mehr oder weniger unregelmäßigen und angeschwollenen Pilzhyphen. Bakterien nicht nachzuweisen.

Es wurden Kulturen auf Malzagar von mehreren Stellen jeder der 3 genannten krankhaften Veränderungen angelegt. Auf sämtlichen Platten trat eine Anzahl von Schimmelkolonien auf, die, wie sich ergab, mit der in den vorhergehenden Fällen gefundenen Absidia übereinstimmte. Der Pilz wuchs in Reinkultur; kein Wachstum von Bakterien.

*Fall 5.* Ein ca. 6 Monate altes Schwein. Um den ganzen Hals herum eine sehr starke, namentlich auf der rechten Seite stark hervorragende, halbkugelförmige, sich nach oben hin bis zum Grunde des Ohres erstreckende Geschwulst. Sie setzt sich aus gewaltigen, im ganzen über kindskopfgroßen Teilen zusammen, die auf der Unterseite des Halses liegen und sich rückwärts unter das Kopfgelenk und die Unterseite des Atlas und die Seite des Halses aufwärts erstrecken, randwärts vom Unterkiefer begrenzt sind und sich dorsal bis zum Grunde des Ohres ausdehnen. Die Veränderungen gleichen ganz den gewöhnlichen Schweineemykosen; sie bilden große runde Knoten, von denen jeder von einer dicken Bindegewebekapsel umgeben ist und aus einem mehr oder weniger nekrotischen Gewebe besteht, das in großem Umfange zerfallen ist, so daß nur am Rande ein mehr oder weniger dicker Besatz festen Gewebes übrig ist, während der übrige Teil des Knotens aus einer weichen breiartigen, rötlichen Masse besteht und zahlreiche größere und kleinere gelöste sequesterartige Gewebesteile enthält. Es sind offenbar die stark vergrößerten und völlig umgebildeten Kehlgangslymphknoten sowie Parotis. Im Dünndarmgekröse 2 gut gänseigroße runde Knoten, umgeben von normalen Gekröslymphknoten. Die Knoten von fester Konsistenz, von hell rötlich-grauer Farbe mit unregelmäßigen gelblichen Marmorierungen und nach der Peripherie hin mit zusammenhängender gezackter, hämorrhagischer Zone. Auf der Oberfläche des einen Knotens mehrere Verwachsungen mit dem entsprechenden Dünndarmteile, der in Walnußgröße ausgeweitet ist; hier die Darmwand stark verdickt und die Schleimhaut mit grau-gelblichen Krusten und tiefgehenden Nekrosen bedeckt (Diphtherie); hier die Serosa stark blutgefüllt und mit Fetzen belegt.

Im Dünndarmgekröse in der Nähe der beiden großen Knoten ein etwas kleinerer Knoten von ganz demselben Aussehen, offenbar ein vollständig umgebildeter Gekröslymphknoten. Ferner ist einer der Lymphknoten im Kolongekröse am einen Ende ganz normal, während der übrige haselnußgroße Teil ebenso verändert ist wie das Dünndarmgekröse (Abb. 3). In beiden *Lungen* verstreut im ganzen 6 runde, bohnen- bis nußgroße feste Knoten von demselben Aussehen wie die Knoten im Darmgekröse; Lungenlymphknoten o. B.

Die anderen Organe normal. Das Schwein war klein, aber nicht abgemagert. Fünf andere Schweine desselben Wurfes, die gleichzeitig geschlachtet wurden, waren vollständig gesund.

*Mikroskopie:* In sämtlichen erwähnten Krankheitsherden Massen verzweigter unregelmäßiger Hyphen. Kulturergebnis wie Fall 4.

*Fall 6.* Bei einem ca. 6 Monate alten Schwein im Dünndarmgekröse ein gut walnußgroßer, rundlicher Knoten. Er ist umgeben von normalen Gekrösylymphknoten, und bei seiner Durchschneidung zeigt sich am einen Ende des Knotens ein kleiner Teil normalen Lymphknotengewebes, das gleichmäßig in den Prozeß übergeht; dieser ist also unzweifelhaft aus einem Gekrösylymphknoten hervorgegangen, von welchem nur der kleine Rest in unverändertem Zustande übrig ist. Der Knoten besteht im übrigen aus einem festen, hellen, fleischfarbigen, marmorierten und teilweise nekrotischen Gewebe, das nach seinen Rändern zu deutliche, zonenweise geordnete kleine Blutungen zeigt. Das in der Mitte erweichte Gewebe bildet eine weiche kittartige Masse mit sequesterähnlichen festen Gewebsabschnitten dazwischen. Zu äußerst ist endlich der ganze Herd umgeben von einer dicken soliden Bindegewebekapsel, die gleichmäßig in den obenerwähnten Rest von normal aussehendem Lymphknotengewebe übergeht. Sonst keine krankhaften Veränderungen in dem Tier.

*Mikroskopie:* In Zupfpräparaten aus dem festen Gewebe in dem Prozeß sowie aus dem erweichten Teil Massen von typischen, verzweigten Pilzhypfen. Keine Bakterien. Kulturergebnis auf Malzagar wie in Fall 5.

*Fall 7.* Darmkanal mit Gekröse eines Schweines. Das mir von Prof. Fölger überlassene Präparat stammt aus einer Schweineschlächterei, von welcher es zusammen mit anderem Material eingesandt wurde, und es liegen keine näheren Angaben über das Tier vor, von dem es stammt. Ungefähr mitten in dem Dünndarmgekröse eine etwa gänseeigroße, runde Geschwulst und um sie herum vollständig normale Gekrösylymphknoten; sie zeigt auf dem Durchschnitt das für Schimmelprozesse charakteristische Aussehen: zu äußerst eine dicke, feste Kapsel und darin ein fest-elastisches, teilweise nekrotisches, ziemlich trockenes Gewebe von hell-fleischfarbiger Färbung, an vielen Stellen mit helleren gelblichen, unregelmäßigen Schattierungen, nach der Bindegewebekapsel hin eine zusammenhängende, gezackte, hämorrhagische Zone, die an manchen Stellen ca.  $\frac{1}{2}$  cm breit ist (s. Abb. 4).

Dicht an diesen Veränderungen, fest mit ihm verbunden und teilweise in ihn hineinbezogen, finden sich ein paar Gekrösylymphknoten; sie liegen unmittelbar an der Kapsel und sind teilweise mit ihr verschmolzen, so daß nur ein dünner Besatz von einigermaßen unverändertem Lymphknotengewebe übrig ist; in dem einen von ihnen ein kleiner Herd von demselben Aussehen wie das Gewebe in dem großen Knoten; er liegt also außerhalb der den großen Herd umgebenden Kapsel und bildet einen kleinen abgegrenzten Herd in dem übriggebliebenen Lymphknotengewebe. Im übrigen keine Veränderungen.

*Mikroskopie:* In Zupfpräparaten aus dem erwähnten Herde große Mengen verzweigter Hyphen von dem gewöhnlichen Aussehen; keine Spaltpilze. Kultergebnis wie in Fall 6.

*Fall 8.* Etwa 6 Monate altes Schwein. Im Dünndarmgekröse auf dem Platze der Gekrösylymphknoten und umgeben von vollständig normal aussehenden Gekrösylymphknoten ein gut hühnereigroßer Knoten, der im Inneren eine zähe, eiterähnliche, röt-



Abb. 3. Lymphknoten aus Kolongekröse, durchschnitten, teilweise von Fett umgeben. Links unverändertes Lymphknotengewebe, rechts durch Mucor hervorgerufener Knoten (Fall 5). (Nat. Gr.)

lich-gelbliche Masse enthält, worin sich gelöste oder teilweise gelöste weiche, haselnußgroße Sequester finden. Im übrigen im wesentlichen der gleiche Befund wie in den sonstigen Fällen. Zu äußerst ist der ganze Knoten von einer dicken Bindegewebekapsel umgeben und bedeckt von dem stark fetthaltigen Gekröse. Bauchfell über dem Knoten glatt und spiegelnd.

*Mikroskopie:* Sowohl im Schabsel aus den festen Teilen des Knotens sowie in Präparaten aus dem eiterartigen zerfallenen Gewebe Massen von verzweigten, oft unregelmäßig angeschwollenen Hyphen, aber keine Spaltpilze. Kulturell dieselben Schimmelpilze wie in Fall 7 und im Eiter auch reichlich *Bact. coli*, die in den festen Teilen nur spärlich vorhanden.

*Fall 9.* Bei einem etwa 6 Monate alten Schwein im Dünndarmgekröse ein großer, birnenförmiger Knoten, der sich vom Gekröslymphknoten bis zum Darm hin erstreckt, von dem ein Stück ganz in den Knoten eingeschlossen ist und seine unterste Begrenzung bildet; der dem Darm zugewandte Teil des Knotens ist stark schwappend. Dieser ganze Teil bildet eine große Höhle, welche etwa 200 ccm rötliche, zähe



Abb. 4. Mucormykom aus dem Gekröse (Fall 7). Ein Stück des großen Knotens. Schnittfläche. (Nat. Gr.)

Flüssigkeit mit weichen Flocken und Klumpen und ein paar größeren Sequester enthält. Die ganz dünnwandige Höhle nach unten hin von dem sonst eine ganz unversehrte Wand besitzenden Darme begrenzt. Im übrigen der Befund wie in den früheren Fällen.

Ein paar von den Gekröslymphknoten, von denen einer etwa walnußgroß ist, sind abscediert und enthalten eine homogene plastische Eitermasse. Der in den obengenannten Prozeß miteinbezogene, etwas erweiterte Dünndarmabschnitt ist gut durchgängig. Nicht weit davon bemerkt man im ganzen 5 einigermaßen gut abgegrenzte, in Abständen von einigen Zentimetern für sich stehende knotenartige Verdickungen. Von der Schleimhautseite auf dem aufgeschnittenen und ausgebreiteten Darm aus gesehen, stellen sie sich als rundliche, flache Hervorragungen dar, von 1—2 cm Durchmesser; die Schleimhaut ist größtenteils scheinbar unversehrt; auf einigen davon sieht man jedoch zentral ein kleines kraterartiges Geschwür. Im Durchschnitt die Darmwand verdickt, und unter der Schleimhaut sieht man ein hellrötliches, festes geschwulstartiges Gewebe, das sich ganz bis zu der hier injizierten Serosa hin erstreckt.

*Mikroskopie:* In Zupfpräparaten aus dem großen Knoten (sowohl aus den festen Teilen als auch dem flüssigen Inhalt), aus den vereiterten Gekröslymph-

knoten und aus den Darmwandveränderungen sieht man massenweise verzweigte Hyphen von dem gewöhnlichen Aussehen. Kulturergebnis: Zahlreiche Schimmelkolonien in Reinkultur.

Betrachten wir nun die 9 im vorhergehenden beschriebenen Fälle, so handelt es sich also um *granulationsgeschwulstähnliche Neubildungen*, oft von sehr großem Umfang und von charakteristischem makroskopischen Aussehen, so daß sie leicht zu erkennen sind. Das Geschwulstgewebe ist in der Regel von fest-elastischer Konsistenz, von hellrotlicher Farbe mit zahlreichen feinen, unregelmäßigen gelblichen Schattierungen und an der Peripherie mit einer mehr oder weniger hervortretenden hämorragischen Zone. Zuweilen kommt es namentlich in den großen Herden zu einem nekrotischen Zerfall der zentralen Teile, die sich dann in der Regel als stark erweicht erweisen und mit größeren oder kleineren Sequestern auftreten; zu andern Malen ist ein mehr eitriger Zerfall zu beobachten; die Randteile der Geschwulst zeigen jedoch dauernd das charakteristische und ursprüngliche Aussehen. In sämtlichen Fällen wurden diese Veränderungen im Dünndarmgekröse gefunden, wo sie, wie nach ihrem Sitz und den übrigen Verhältnissen mit Bestimmtheit anzunehmen ist, von den *Gekröslymphknoten* ausgegangen sind. Allerdings war es in der Regel nicht möglich, normales Lymphknotengewebe nachzuweisen, da eine völlige Umbildung der angegriffenen Lymphknoten vorlag, aber in ein paar Fällen — besonders in Fall 5 — erreichten einige der Veränderungen eine so geringe Ausdehnung, daß daneben noch normales Lymphknotengewebe nachweisbar war. Hierdurch ist also der Beweis erbracht, daß die *Gekröslymphknoten* den Ausgangspunkt für die betreffenden Veränderungen gebildet haben. In 2 Fällen waren weiterhin *Kehlgangslymphknoten* ergriffen — gleichfalls in so großem Umfange, daß der ergriffene Lymphknoten ganz umgebildet war. Im *Verdauungsschlauch* selbst wurden in 3 der Fälle Veränderungen in Form von begrenzten Knoten in der Wand des Dünndarms und mit mehr oder weniger hervortretender Geschwürbildung der Schleimhaut gefunden. Nach Sitz und Aussehen zu urteilen, kann kein Zweifel darüber bestehen, daß sie aus *Peyerschen Platten* hervorgingen, was die histologische Untersuchung auch bestätigte (siehe unten); von hier aus hat der Prozeß sich weiter verbreitet, so daß so gut wie die ganze Darmwand an den betreffenden Stellen miteinbezogen wurde.

Besondere Beachtung verdient es ferner, daß in 3 Fällen eine Ausbreitung auf dem Blutwege in Form von *embolischen Prozessen* vorgelegen hat. In den Fällen 1 und 5 fanden sich diese Veränderungen in den *Lungen* als verstreute, gut abgegrenzte, abgekapselte Knoten, in Fall 2 lagen entsprechende Prozesse in der *Leber* verstreut vor, gleichfalls augenscheinlich embolischen Ursprungs. Endlich muß sicherlich auch die in Fall 1 gefundene Lokalisation in dem einen *Kniefalten-*

*lymphknoten* (Lg. subiliaca) als eine durch die Blutbahnen — infolge einer Generalisation — hervorgerufene Infektion angesehen werden.

Diese Fälle sind um so bemerkenswerter, als Allgemeininfektion mit Schimmelpilzen zu den größten Seltenheiten gehört. In Wirklichkeit liegt im Schrifttum gewiß nur ein sicherer Fall dieser Art vor, nämlich der in der Einleitung erwähnte Fall *Paltaufs* von Menschen. Mit diesem Fall, der bisher als ein Unikum galt, haben einige der beim Schwein beobachteten eine nicht geringe Ähnlichkeit — jedenfalls hinsichtlich der Ausbreitungsart im Körper. In *Paltaufs* Fall fand sich eine Anzahl zum Teil sehr großer Geschwüre in dem hintersten Teil des Dünndarms, ferner ziemlich frische, teilweise nekrotische, embolische Knoten in den Lungen, mehrere sozusagen eitrig zerfallene Herde im Gehirn sowie eine Phlegmone auf der einen Seite von Rachen und Kehlkopf. In allen der erwähnten Herden fand sich Schimmelmycelium vom gleichen Aussehen. Die primäre Infektion mit dem Pilz hatte nach *Paltaufs* Anschauung im Darm stattgefunden; von da ist der Pilz mit dem Blut zur Lunge geführt worden — durch die Leber, ohne in diesem Organ Anlaß zu Veränderungen zu geben; von den Lungen sind dann wiederum Gehirn, Rachen und Kehlkopf infiziert worden. Diese Auffassung ist später jedoch sowohl von *Baumgarten* als auch von *Saxer* bestritten worden, die beide die Vermutung äußern, daß der Ausgangspunkt für die Infektion am richtigsten in den Lungen zu suchen sei. Das Aussehen der betreffenden Veränderungen und ihre übrigen Erscheinungen deuten jedoch in hohem Grade darauf hin, daß *Paltaufs* Auffassung von den Darmveränderungen als dem Primären wirklich die richtige sei, und sie wird insofern von den in letzter Zeit nachgewiesenen Fällen primärer Schimmelinfektion in der Schleimhaut des Verdauungsschlauches — speziell des Magens — beim Menschen unterstützt.

In dieser Verbindung möchte ich auch einen zweiten Fall beim Menschen erwähnen, den *v. Meyenburg* beschrieben hat, und in dem eine primäre Mykose in der Magenschleimhaut mit Metastasen der Leber vorlag. Bei der Sektion fanden sich Geschwüre in der Magenschleimhaut und zahlreiche embolische Abscesse in der Leber; durch Mikroskopie fand man ein Fadenpilzmycelium in den Magen- und einigen Leberherden und Embolien in Pfortaderzweigen; die eigentliche Ursache der Leberabscesse war jedoch nicht der Pilz, sondern Diplo-Streptokokken. Es gelang im übrigen nicht, den Pilz zu züchten, weder aus dem Magen noch aus der Leber, so daß sich seine Art nicht feststellen ließ. *v. Meyenburg* faßt die Entwicklung der betreffenden Veränderungen so auf, daß primär eine Infektion in der Magenschleimhaut mit dem Fadenpilz vorgelegen hat, welcher die Geschwüre hervorrief, wodurch dann ein Eingangstor für die Infektion mit Streptokokken erschlossen wurde; diese gelangten nun mit dem Pfortaderblut

zur Leber, wo sie die Abscesse erzeugten; zugleich wurden auch Schimmelpilze embolisch zur Leber geführt. Jedenfalls kann ja kein Zweifel daran sein, daß auch in diesem Falle eine embolische Ausbreitung der Infektion mit dem betreffenden Fadenpilz vorliegt, dessen Art sich jedoch, wie erwähnt, nicht näher angeben läßt.

In den obenerwähnten Fällen bei Schweinen ist es auch ganz offenbar, daß die in den Organen vorkommenden mykotischen Prozesse als *Metastasen* aufzufassen sind, *die vom Darm oder von den Gekröslymphknoten ausgingen*, wo die primäre Infektion stattgefunden hat. Diese Veränderungen machen deutlich den Eindruck, die ältesten zu sein, nicht nur ihres sehr großen Umfangs und ihrer Ausdehnung wegen, sondern auch durch die mehr vorgeschrittenen regressiven Veränderungen, deren Sitz sie waren. Die embolischen Lungenherden in den beiden Fällen, wo sie gefunden wurden, waren teilweise ziemlich frisch, von geringem Umfang und nur in geringer Ausdehnung verkäst oder nekrotisch. Daß die primäre Infektion vom Verdauungsschlauch ausgegangen sein muß, zeigt ja außerdem das beständige Vorkommen an dieser Stelle in allen Fällen von Schimmelmanyose bei Schweinen.

Wie oben erwähnt, müssen die am meisten hervortretenden der beobachteten Veränderungen, die im Dünndarmgekröse, als von den Gekröslymphknoten ausgegangen gelten; darüber kann kein Zweifel bestehen. Die Infektion mit den Schimmelpilzen muß also durch die Darmschleimhaut hindurch stattgefunden haben, aber in der Mehrzahl der Fälle, ohne eine Lokalisation in der Schleimhaut selbst oder der Wand des Darms überhaupt herbeizuführen. Jedenfalls ist es in diesen Fällen trotz sehr genauer Untersuchung nicht möglich gewesen, makroskopische Veränderungen im Darm selbst nachzuweisen. Ob möglicherweise kleinere Veränderungen vorgelegen haben, läßt sich nicht entscheiden, da keine histologische Untersuchung des Darms vorgenommen ist; aber es ist kaum wahrscheinlich. Der Pilz muß also die Schleimhaut des Darms haben durchlaufen können, ohne krankhafte Veränderungen hervorzurufen, und erst in den Lymphknoten hat er Anlaß dazu gegeben.

Betrachtet man die vorliegenden Fälle, so zeigt es sich ja überhaupt, daß besonders das *Lymphknotengewebe* Sitz der Schimmelmanfektion gewesen ist. In erster Linie fanden sich die Schimmelprozesse in den zum Verdauungsschlauch gehörigen Lymphknoten, ausgehend von den Gekröslymphknoten, und in der Mehrzahl der Fälle waren die Veränderungen hierauf beschränkt, eventuell zugleich auf die Kehlgangslymphknoten. *Daß diese Schimmelmanyosen bei Schweinen vorzugsweise in Lymphknoten vorkommen, ist auch ungewöhnlich und eigenartig.* Beim Menschen und bei anderen Tieren als dem Schwein pflegen Schimmelmanfektionen nicht auf diese Weise sozusagen mit Vorliebe in Lymphknoten auf-

zutreten, selbst nicht in den Fällen, wo die Schleimhaut des Verdauungsschlauchs selbst angegriffen ist.

*Mikroskopie.*

In sämtlichen Fällen war der Nachweis der Pilzhyphen durch Mikroskopie des frischen Materials außerordentlich leicht. Man braucht nur etwas Schabsel vom Tumorgewebe zu nehmen und eventuell in etwas Glycerin aufzuschwemmen; handelt es sich um zerfallenes Material, so kann man sich damit begnügen, etwas davon zu nehmen und unter ein Deckglas zu bringen. Besonders schön und deutlich sieht man die Hyphen in ihrer ganzen Ausdehnung, wenn man das zerkleinerte Material vorher mit einer 15 proz. Antiforminlösung behandelt hat, wodurch die Gewebezellen aufgelöst werden. Bei einer etwa 200fachen Vergrößerung stellen sich die Hyphen als lange, unregelmäßig verzweigte Fäden dar (Abb. 5). Die Dicke der einzelnen Hyphen kann beträchtlich wechseln —



Abb. 5. Verzweigte Hyphen. Zupfpräparat (Fall 8). (375:1.)

von 2 bis über  $10\mu$  — und häufig sieht man mehr oder weniger hervortretende und abgegrenzte, zuweilen ganz kugelförmige Anschwellungen. In den Hyphen kann man in der Regel deutliche Querscheidewände beobachten, die jedoch meistens nur in geringer Zahl vorhanden sind, so daß sich zwischen ihnen lange ungeteilte Zwischenräume befinden. Die Seitenwände der Hyphen sind von beträchtlicher, im übrigen innerhalb derselben Hyphe wechselnder Dicke; die obenerwähnten Anschwellungen haben manchmal eine etwas dickere Wand als der übrige Teil der Hyphen. Diese scheinen im übrigen steif und ziemlich unnachgiebig zu sein, und die Zweige starren nach allen Seiten hin, so daß sie unterm Mikroskop in verschiedenen Ebenen zu sehen sind. Der Inhalt der Hyphen ist, wie sich zeigt, meistens von einheitlicher Beschaffenheit, homogen; zuweilen sieht man jedoch kleine Körner oder lichtbrechende Tropfen.

Fruktifikationsorgane (Sporangien) wurden niemals nachgewiesen, auch nicht in Lungenveränderungen.

*Histologische Untersuchung.*

Von sämtlichen Fällen wurde Material zur histologischen Untersuchung entnommen; von den größeren Herden von mehreren Stellen geholt und in den Fällen, wo mehrere Organe Sitz der Veränderungen waren, von ihnen allen Proben entnommen.

Fixierung hauptsächlich in 10 proz. Formol und Alkohol; Einbettung in Paraffin. Färbungen: hauptsächlich Hämalaun-Eosin, Hämatoxylin (Hansens Eisen-trioxyhämatein) — van Gieson, Alau-Indigocarmin-Pikrinsäure (Färbung nach *Calleja*) sowie Methylgrün-Pyronin (*Unna-Pappenheim*); ferner auch *Weigerts* Fibrin- und Elastinfärbung.

Das histologische Bild war in allen untersuchten Fällen so einheitlich und übereinstimmend, daß eine allgemeine Beschreibung der Fälle im ganzen vorgenommen werden kann. Die Pilze haben Anlaß zu einer chronischen, produktiven Entzündung mit starkem Hervortreten teils von Zellen verschiedenen Typs, teils von kollagenen Fasern gegeben; die geschwulstähnlichen Gebilde stellen sich histologisch als typische Granulationsgeschwülste dar, oft mit mehr oder weniger ausgedehnt nekrobiotischen Veränderungen. Der histologische Bau ist sowohl für die großen Knoten wie für die Organmetastasen der gleiche; aber da die Veränderungen selbstverständlich in den kleineren Herden am leichtesten übersehbar sind, so liegt es am nächsten, mit der Beschreibung eines solchen zu beginnen, z. B. eines der in Fall 1 gefundenen, etwa hanfsamengroßen Lungenknötchen, von denen mehrere in Reihenschnitten untersucht wurden.

Bei schwächerer Vergrößerung erhält man (Hämalaun-Eosinfärbung) ein ziemlich buntes Bild. In den mittleren Teilen des Knotens liegen unregelmäßige hellere, besonders durch zahlreiche Riesenzellen charakterisierte und voneinander getrennte oder teilweise von durch Zell- und Kernanhäufung dunkel gefärbten Teilen umgebene Abschnitte. Die Randteile des Knotens bestehen aus zellreichem Bindegewebe.

Bei stärkerer Vergrößerung findet man, daß die helleren Teile aus *Epitheloidzellen* und *Fibroblasten* und auch ziemlich reichlicher Menge von *kollagenen Fasern*, sowie zahlreichen Riesenzellen bestehen; überall im Gewebe findet sich ferner eine große Anzahl *Hyphen*, die in Aussehen und Form ziemlich wechseln, angeschwollen oder zusammengeschrumpft sind, sich bald im Querschnitt, bald im Schräg- oder Längsschnitt darstellend. Sie sind in der Regel umgeben oder teilweise aufgenommen von den Riesenzellen, die sich stets dicht an den Hyphen liegend finden, wobei sie häufig eine längliche Form annehmen. Die Riesenzellen sind demnach typische Makrophagen mit zahlreichen, oft auf den Rand gestellten Kernen, die bald ziemlich klein, chromatinreich, bald größer, bald blasenartig, chromatinarm sind. Die erwähnten Zellen sind im übrigen größtenteils gut erhalten und haben ein normales Aussehen. Hier und da sind jedoch beginnende nekrobiotische Veränderungen zu sehen, immer unmittelbar um Hyphen herum; sie zeigen sich durch Schrumpfung (Pyknose) der Kerne. Die oben erwähnten dunkleren, stark zellhaltigen Teile werden von rundlichen Zellen mit einem ziemlich dichten, chromatinreichen Kern zusammengesetzt, die Hauptmenge machen *Lymphocyten* aus, aber außerdem finden sich zahlreiche *Plasmazellen*; dazwischen sind verstreut Epitheloidzellen zu sehen. In diesen Teilen

finden sich keine oder nur wenige vereinzelte Hyphen, die wie gewöhnlich von Riesenzellen umgeben sind. Polymorphe Leukocyten kommen in dem Knoten überall sehr spärlich vor; sie sind jedoch vereinzelt und zerstreut zu finden oder bilden kleine Anhäufungen zwischen den anderen Zellen und in der Regel gerade um eine Hyphe herum.

Nach der Peripherie hin nimmt das Gewebe, wie erwähnt, allmählich mehr Bindegewebscharakter an, unter starker Vermehrung der kollagenen Fasern und mit zahlreichen Fibroblasten. Im eosin gefärbten Präparat sieht man *überall zahlreiche eosinophil granulierte Zellen*; in den peripheren Teilen des Knotens finden sie sich ziemlich gleichmäßig im Gewebe verteilt, während sie sich mehr zentral oft zugleich in größeren oder kleineren Haufen finden, besonders innerhalb der von Lymphocyten und Plasmazellen gebildeten Einlagerungen. Überall im Knoten dünnwandige, zuweilen erweiterte Capillaren.

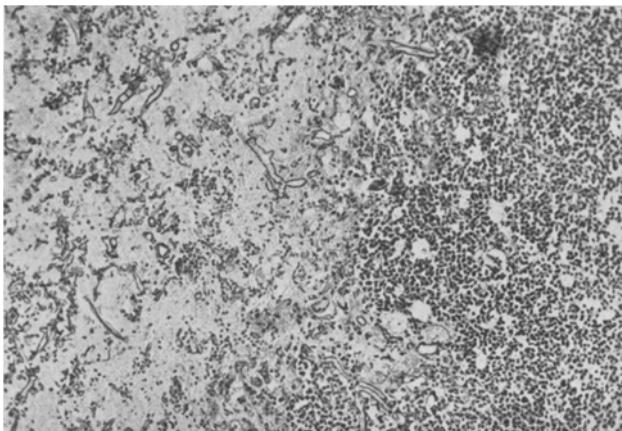


Abb. 6. Schnitt von Mucormykom (Fall 1). Hämatoxylin. Links im Bilde nekrotisches Gewebe mit geschrumpften Zellkernen; rechts Zellinfiltration: Lymphocyten, Plasmazellen, eosinophile Zellen. Zahlreiche Hyphen im Gewebe verstreut. (100:1.)

Ein entsprechendes, wenn auch natürlich verwickelteres und bunteres Bild bieten die Schnitte aus den größeren Knoten dar. In diesen finden sich zugleich größere und kleinere nekrotische oder halbnekrotische Stellen, immer dort, wo reichliche Anhäufung von Pilzhypfen ist. In einigen der Fälle sind die nekrotischen Veränderungen stark ausgebreitet. Das nekrotische Gewebe zeigt dann schlechte Kernfärbung und ist ohne deutliche Struktur, nur unter Beibehaltung der kollagenen Fasern; rings in diesem Gewebe finden sich jedoch zahlreiche begrenzte Haufen, bestehend aus stark gefärbten, aber stark geschrumpften Kernen oder Kernbröckeln, und bei genauerer Prüfung sieht man in der Mitte dieser Haufen deutliche, aber doch in der Regel stark geschrumpfte Hyphen. Die erwähnten Kerne röhren ohne Zweifel von den Makrophagen her, die bis an die Hyphen heran gelegen haben. Auch hier im nekrotischen Gewebe zahlreiche, leicht erkennbare Reste eosinophiler Zellen, deren Granula sich dauernd ganz gut färben, wenn auch der Kern gar nicht mehr gefärbt wird. In dem nekrotischen Gewebe an vielen Stellen zahlreiche Capillaren mit vollständig normal aussehenden roten Blutkörperchen.

In anderen Fällen sind die nekrotischen Veränderungen nicht so deutlich ausgeprägt; die Kerne werden durch Hämatoxylin gefärbt, aber sie sind geschrumpft, und die Zellen sind augenscheinlich leidend, das Gewebe halbnekrotisch; am besten erhalten sind die Riesenzellen, die sich um die zahlreichen Hyphen herum in Mengen finden. Um diese nekrotischen oder halbnekrotischen Herde herum, die, wie erwähnt, von verschiedener Ausdehnung sein können oder zwischen ihnen finden sich jetzt ausgedehnte Zelleinlagerungen (Abb. 6), bestehend aus gut erhaltenen Lymphocyten, Plasmazellen und eosinophilen Zellen. Hyphen und Riesenzellen finden sich nur spärlich und verstreut innerhalb dieser Infiltrationen, und oft fehlen sie ganz. Außerordentlich in die Augen fallend und charakteristisch ist

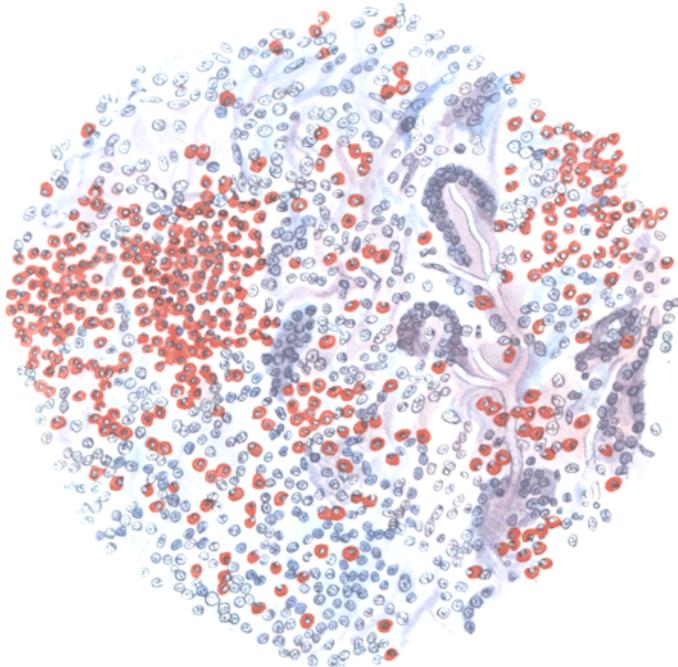


Abb. 7. Schnitt von Mucormykom (Fall 8). Hämalaun-Eosin. Eosinophilie, Riesenzellen und Hyphen. Unten im Bilde Lymphocyten und Plasmazellen. (300:1.)

die große Menge eosinphiler Zellen, die in allen Fällen gefunden wurden. Sie kommen überall im Gewebe vor — wie oben erwähnt auch in den nekrotischen oder halbnekrotischen, welche die Hyphen enthalten; aber in bedeutend größerer Menge finden sie sich zusammen mit den Lymphocyten und Plasmazellen und ferner in den ziemlich großen im Knoten enthaltenen Bindegewebssügen. An vielen Stellen bilden sie gewaltige Anhäufungen, so daß die Zelleinlagerungen hier fast ausschließlich aus ihnen bestehen (Abb. 7). Sie stellen sich mit rundem, regelmäßigem Kern und mit einer Menge eosinphiler Granula dar, die sehr klein sind, wie dies beim Schwein das gewöhnliche ist. Auch die Plasmazellen sind in der Regel in großer Zahl vorhanden, oft in Ansammlungen oder Haufen liegend.

Überall im Geschwulstgewebe trifft man wie erwähnt zahlreiche Capillaren, die oft stark ausgedehnt sind, und in mehreren der Fälle wurden stellenweise große ausgedehnte Blutungen im Gewebe gefunden.

Die Hyphen werden im allgemeinen deutlich mit Hämatoxylin gefärbt (Hämalaun, Eisentrioxyhämatein), und auch bei der Färbung der Schnitte mit Pyronin-Methylgrün stellen sie sich in der Regel recht gut gefärbt dar, aber bei weitem die deutlichste und schönste Färbung der Hyphen erhält man durch Färbung nach *Calleja* (Carmalaun-Indigocarmin-Pikrinsäure); sie zeigen sich dann stark blau gefärbt und heben sich besonders deutlich von dem umgebenden Gewebe (Abb. 8) ab; selbst abgestorbene und geschrumpfte Hyphen treten deutlich bei dieser Färbung auf, die sich überhaupt als ausgezeichnet geeignet zur Färbung von Schimmel-

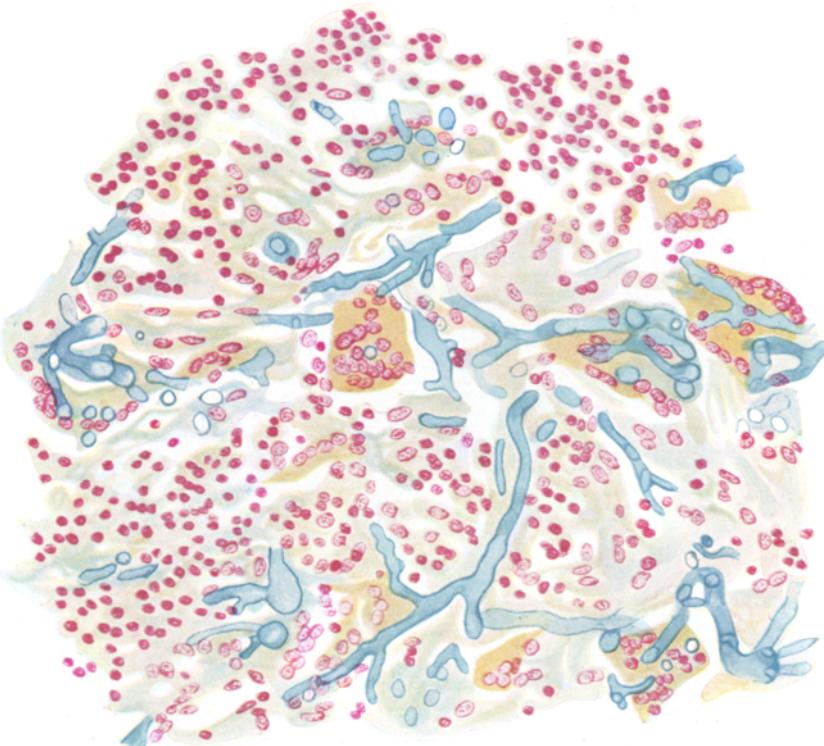


Abb. 8. Schnitt von Mucormycom (Fall 7). Färbung nach Calleja (Karmalaun-Indigocarmin-Pikrinsäure). Zahlreiche Hyphen; Riesenzellen. (375:1.)

hyphen erwiesen hat — z. B. *Aspergillus*-Hyphen — selbst in Fällen, wo diese nach anderen Methoden sehr schwer zu färben waren. Im Geschwulstgewebe finden sich elastische Fasern nur sehr spärlich. Bei *Fettfärbung* (Scharlach) erscheinen im Gewebe zerstreut, an manchen Stellen ziemlich zahlreich fetttröpfchenhaltige Zellen; aber von einer größeren Anhäufung dieser Zellen ist keine Rede, und man kann keinen Vergleich mit dem von *Wätjen* mitgeteilten Fall ziehen (Schimmelmykose — wahrscheinlich verursacht durch *Aspergillus* — in den Hirnhäuten beim Menschen), worin sich eine chronische Granulationsneubildung u. a. mit sehr hervortretendem Inhalt von lipoidführenden Zellen fand.

Wie oben erwähnt, deutet alles darauf hin, daß die im Gekröse gefundenen großen Knoten von den Gekröselymphknoten ausgegangen sind, und in einem der Fälle (Fall 5) war eine der Dickdarmlymphknoten nur teilweise umgewandelt. Die histologische Untersuchung dieses Lymphknotens zeigt deutlich die Ausdehnung der Schimmelinfektion im Gewebe. In einem Teil des Präparats findet sich ganz normal Lymphknotengewebe, während der übrige Teil in typisches Granulomgewebe umgewandelt ist und massenweise Hyphen enthält. Auf der Grenze nach dem gesunden Lymphknotengewebe hin ist keine besondere Reaktion: keine Spur von Leukocytenansammlung, nur zahlreiche eosinophile Zellen. In mehreren der großen Knoten, in denen makroskopisch kein unverändertes Lymphknotengewebe nachgewiesen werden konnte, wurden gelegentlich bei der histologischen Untersuchung doch Reste dieses Gewebes in Form von einzelnen Lymphknötchen gefunden; in der Regel waren sie umgeben von reichlichem Bindegewebe, und sie lagen am äußeren Rande des Knotens.

Auch die im Darm selbst gefundenen Herde (Fälle 2, 5 und 9) sind ohne Zweifel aus dem lymphoiden Gewebe im Darm entstanden:

den Peyerschen Haufen. Besonders schön sieht man dies in Schnittpräparaten aus den in Fall 9 gefundenen kleineren Knoten im Dünndarm. Man findet nämlich hier hauptsächlich die Knötchen in den Peyerschen Platten ergriffen (Abb. 9). An einigen Stellen im Präparat sieht man normale Knötchen Seite an Seite mit leicht vergrößerten, die von der Mitte einen aus Hyphen bestehenden Herd enthalten — wie gewöhnlich umgeben von und teilweise aufgenommen in Riesenzellen — sowie aus einigen epitheloiden Zellen; andre Knötchen sind ganz zu Granulomgewebe umgewandelt. An manchen Stellen hat dieses sich in größerer oder kleinerer Ausdehnung in Unterschleimhaut und Muscularis aus-

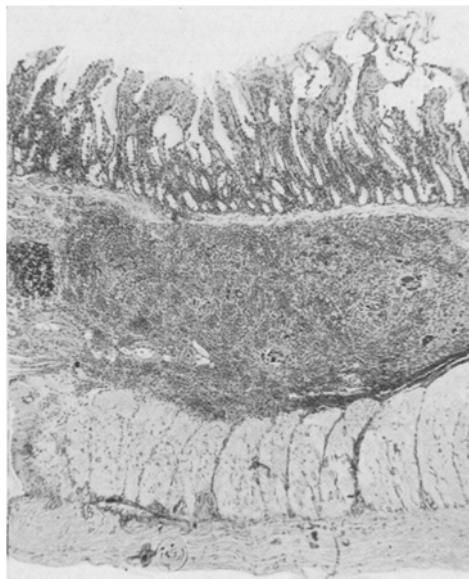


Abb. 9. Schnitt durch Dünndarmwand (Fall 9). Frische Mucorinfektion in Submucosa. | Eisenhämatoxylin-van Gieson. Ganz links im Bilde ein normales Lymphfollikel; im übrigen ist Submucosa umgebildet zu Granulomgewebe; darin sind Riesenzellen sichtbar. (22:1.)

gebreitet, stellenweise sogar ganz bis zu Serosa hin, die verdickt und mehr fibrös umgebildet ist; in Muscularis finden sich größere rundliche Herde, welche die Muskelbüschel voneinander sprengen und zentral aus Hyphen, Riesenzellen und Epitheloidzellen bestehen, peripher aus einer Zone von Lymphocyten, eosinophilen Zellen und eventuell Plasmazellen — also dem gewöhnlichen Granulomgewebe. In den meisten Herden sieht man gleichzeitig in der Mitte eine scharfbegrenzte Ansammlung polymorphkerniger Leukocyten, worin verstreut Hyphen vorkommen; hierin weichen diese Darmveränderungen von den im Gekröse und in den Organen gefundenen Knoten ab, in denen polymorphkernige Leukocyten ja sehr spärlich auftreten. Es liegt nahe anzunehmen, daß diese Leukozyteninfiltrationen, die im wesentlichen den Charakter kleiner Abscesse haben, auf Sekundärinfektion mit eitererregenden Spaltpilzen aus dem Darm zurückzuführen sind; aber es konnten solche nicht mit Sicherheit darin nachgewiesen werden. Schleimhaut und Muscularis mucosae wiesen außer starker Eosinophilie keine weiteren Veränderungen auf.

Das histologische Bild dieser Darmveränderungen zeigt demnach mit großer Deutlichkeit, daß die Pilzinfektion von den Lymphknötchen der Peyerschen Platten ausgegangen ist, von wo sie sich an manchen Stellen bis in die Muscularis ausdehnt.

Die in Fall 2 gefundenen großen Darmgeschwüre zeigen bedeutend ältere Veränderungen. Fast die ganze, sehr stark verdickte Darmwand ist in Granulomgewebe von dem typischen Aussehen und mit Massen von Hyphen umgewandelt. Nur die Längsfaserschicht ist einigermaßen unversehrt, aber an mehreren Stellen haben die Herde auch diese bis zur Serosa hin durchbrochen. Namentlich im Muscularis findet sich eine mächtige Anhäufung von eosinophilen Zellen, ferner sind große Massen von Plasmazellen im Gewebe vorhanden. Ganz außen nach dem Lumen des Darms hin ist das Gewebe in weitem Umfang vollständig nekrotisch ohne Spur von Kernfärbung, aber mit Massen von Hyphen sowie zahlreichen Bakterien, davon vielen, die ganz Bact. necroseos gleichen. Der nekrotische Belag ist von dem übrigen Gewebe scharf abgegrenzt, und an der Grenze sieht man eine dichte Ansammlung polymorphkerniger Leukocyten; in der Peripherie der Nekrose finden sich massenweise typisch gelagerte Nekrosebakterien. Hier liegt also eine Sekundärinfektion mit Bact. necroseos vom Lumen des Darms vor, eine Erscheinung, die an das Auftreten dieser Bakterie im Darm während des Verlaufs von Schweinepest erinnert. Im Granulomgewebe in der Darmwand finden sich im übrigen auch in diesem Falle beträchtliche, gutabgegrenzte absceßartige Anhäufungen polymorphkerniger Leukocyten.

Von den histologischen Veränderungen scheint mir besonders die beständig auftretende und sehr beträchtliche Eosinophilie Beachtung

zu verdienen, da sich, soweit mir bekannt ist, bei Schimmelmykose bei anderen Tieren oder beim Menschen nichts Entsprechendes findet. Nach dem histologischen Befunde muß die Eosinophilie ohne Zweifel auf die Schimmelpilze zurückzuführen sein, und es findet sich nichts anderes im Gewebe — speziell keine Zooparasiten — die ihr Auftreten auf andere Weise erklären können. Im übrigen müssen die Prozesse ja als typische infektiöse Granulationsbildungen (infektiöses Granulom) charakterisiert werden, und man könnte das Leiden passend als *Mucormykom* bezeichnen, in Analogie mit den Bezeichnungen, die für andre infektiöse Granulationsbildungen angewandt werden.

#### *Reinzüchtung der Pilze.*

Wie bei den einzelnen Fällen erwähnt wurde, ist der Pilz bei ihnen allen reingezüchtet worden. In der Regel waren zahlreiche entwicklungsfähige Pilzkeime in den verschiedenen Herden vorhanden, so daß bei Aussaat auf Malzagar zahlreiche Kolonien entstanden. Die Aussaat erfolgte auf die Oberfläche des erstarren Nährbodens (10% Malzextrakt-Agar) in Petrischalen mit Hilfe von Glasstäbchen. Wenn es sich um flüssiges oder erweichtes Material gehandelt hat, konnte dies ohne weiteres auf den Nährboden ausgestrichen werden; wenn die Aussaat von den festen Teilen erfolgte, so wurden sie erst im Mörser zerkleinert und in Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Nur in einigen Fällen waren zusammen mit dem Pilz Spaltpilze vorhanden, jedoch nur in geringerer Zahl; es handelte sich um sicher sekundär hineingelangte Kolibakterien. Abgesehen von den Darmgeschwüren lag diese sekundäre Koliinfektion nur in den Gekrösherden und, wie erwähnt, nur in ein paar Fällen vor. In allen andern Fällen waren die Schimmelpilze in Reinkultur vorhanden.

Schon nach zehnständigem Stehen bei 37° konnten makroskopische, sternförmige Pilzkolonien auf den Platten beobachtet werden; das Wachstum geht schnell vor sich, und nach Verlauf von 24 Stunden waren die Platten oft überwachsen, von einem üppigen, weißen Luftmycelium bedeckt. Bei Stubentemperatur wuchsen die Pilze auch gut, aber viel langsamer, so daß mehrere Tage vergingen, bevor sichtbare Kolonien aufgetreten waren. In der Mehrzahl der Fälle wurden mehrere Kolonien gezüchtet und untersucht, und wenn bei demselben Tier mehrere Herde gefunden wurden, sind immer aus jedem von ihnen Kolonien reingezüchtet worden.

In der ersten von mir über Mucormykose bei Schweinen gemachten Mitteilung (Fälle 1 und 2) habe ich eine nähere Beschreibung der aus diesen Fällen isolierten Pilze gegeben. Es handelte sich in beiden Fällen um Mucoraceen, aber um zwei verschiedene Arten. In Fall 1 fand sich Reinkultur eines Rhizopus, in Fall 2 einer Absidia. Professor C. Wehmer (Hannover), der so liebenswürdig war, die entsprechenden Kulturen zu

untersuchen, um sie, wenn möglich zu bestimmen, vertrat die Auffassung, daß die *Rhizopus*-form in den meisten Punkten mit dem von *Costantin* und *Lucet* beschriebenen *Rhizopus equinus* übereinzustimmen schien; von diesem unterschied sie sich jedoch durch bedeutend größere Sporen; die *Absidia*-form bestimmte Prof. *Wehmer* als wahrscheinlich übereinstimmend mit *Absidia ramosa* *Lendner*. Die betreffenden Diagnosen waren jedoch mit dem bestimmten Vorbehalt gestellt, daß sie nur als Andeutungen zu betrachten seien, weil Prof. *Wehmer* weder *Rhizopus equinus* noch *Absidia ramosa* zum Vergleich gehabt hatte, sondern die Identifizierung nur auf Grund von *Lendners* Beschreibung der beiden Formen hatte vornehmen können. Da es sich als nicht möglich erwies, Kulturen von diesen Pilzen zu beschaffen, mußte auch ich mich als Grundlage für den Vergleich mit meinen Pilzen mit den im Schrifttum vorliegenden Beschreibungen, in erster Reihe den Originalbeschreibungen, begnügen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war, daß die *Rhizopus*-form als nahe verwandt mit *Rhizopus equinus* *Costantin* und *Lucet* angesehen werden mußte, namentlich die von *P. Noël Bernard* beschriebene Spielart (*Rh. eq var. annamensis*), aber sie war ihr nicht völlig gleich. Die *Absidia*-form stimmte ganz genau mit *Lendners* *Absidia ramosa* var. *Rasti*, so daß kaum ein Zweifel daran sein konnte, daß sie dasselbe war.

Während sich also ergab, daß die Pilze aus den beiden ersten Fällen verschieden waren, zwei Familien von *Mucoraceen* angehörten, erwiesen sich die alle später untersuchten Fälle als gleich, und zwar übereinstimmend mit der *Absidia*-form aus Fall 2. Es wurde also derselbe Pilz in 8 der untersuchten 9 Fälle gefunden.

Die genauere Untersuchung und Beschreibung aller isolierten Kulturen wurde von mag. sc. *Niels Nielsen* vorgenommen, der in der unten folgenden Abhandlung über die Ergebnisse berichten wird. Ich werde mich daher nicht mit den morphologischen oder kulturellen Eigenschaften beschäftigen, sondern mich damit begnügen, die von mir ausgeführten Untersuchungen über die *Pathogenität der Pilze* zu besprechen.

Die Infektionsversuche waren mit Reinkulturen der Pilze auf Malzagar vorgenommen. Zu Impfversuchen wurden in der Regel sporenhaltige Aufschwemmungen benutzt, die auf die Art hergestellt waren, daß Kultur (Luftmycelium) mit gutentwickelten Sporangien in einem Mörser mit physiologischer Kochsalzlösung verrührt wurde; außer Sporen finden sich in einer solchen Aufschwemmung selbstverständlich auch eine Anzahl Hyphen oder Bruchstücke davon. Eine genaue Dosierung wurde in der Regel nicht angewandt; aber die Aufschwemmungen sind mit einigermaßen derselben Dichtigkeit makroskopisch als eine gutentwickelte Bakterien-Bouillonkultur hergestellt worden. Die Versuchsergebnisse sind bei beiden Pilzarten (*Rhizopus* und *Absidia*)

im wesentlichen die gleichen, so daß sie zusammen besprochen werden können.

*Pathogenität gegenüber kleineren Versuchstieren.* Gegenüber Kaninchen zeigten sich die Pilze sehr stark pathogen bei Einspritzung von Sporenaufschwemmungen in die *Blutbahn*. Selbst kleine Mengen (0,01 ccm) wirken stets im Verlaufe von 8—10 Tagen tödlich. Einspritzung größerer Mengen (0,1—0,4) ccm bewirkt schon nach Verlauf von 3—4 Tagen den Tod. Die Tiere werden einige Zeit (2—5 Tage) nach der Impfung matt, hören ganz zu fressen auf, es tritt Durchfall ein und in der Regel starke Blutfärbung des Harns. Bei vielen der infizierten Kaninchen — nicht bei allen — wurden hervortretende Gleichgewichtsstörungen beobachtet: der Kopf wird schiefgedreht gehalten, das Tier zeigt typische „Rollbewegungen“, wenn man versucht, es aufzurichten usw. — ganz dieselben Erscheinungen, die bei der experimentellen Aspergillusmykose bei Kaninchen zu beobachten sind, und die von mehreren (*Lichtheim*, *Barthelat*, *Plaut* und *Grütz*) gerade als charakteristisch für Aspergillus bezeichnet werden — im Gegensatz zur Mucorinfektion. Ich fand, wie erwähnt, oft das Symptom bei Infektion mit meinen Stämmen, sowohl der Rhizopus- als auch der Absidiaform. Das beweist, daß die Gleichgewichtsstörungen, die, wie *Lichtheim* fand, auf die Lokalisation der Pilze in dem häufigen Labyrinth zurückzuführen sind, nicht als unbedingt kennzeichnend für Aspergillusmykose gelten können.

Die bei den intravenös infizierten Kaninchen vorgefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen stimmten im übrigen überein mit den bei experimenteller Mucormykose bei Kaninchen gewöhnlich vorkommenden Veränderungen, die namentlich in der klassischen Arbeit von *Lichtheim* auf Grund von Untersuchungen an den beiden von ihm entdeckten pathogenen Mucorarten eingehend beschrieben sind: *M. corymbifer* und *M. rhizopodiformis*. Dies galt insbesondere für die Veränderungen in den Nieren. Bei so gut wie allen infizierten Kaninchen fand ich ferner verstreute gelbliche Knötchen in Leber und Milz, selbst bei den mit ganz geringen Mengen infizierten; von den erwähnten Organen wird angegeben, daß sie im allgemeinen frei von Veränderungen bei Mucorinfektion sind. Dagegen habe ich nur in einem einzigen Falle typische Veränderungen im lymphatischen Apparat des Darms (Gekröslymphknoten und Peyerschen Platten) gefunden, wie sie von *Lichtheim* beschrieben sind; in der Regel waren Darm und Gekröslymphknoten ohne alle makroskopische Veränderungen.

Während die Pilze sich also selbst in kleinen Gaben stark krankheits-erregend zeigten, wenn sie in die Blutbahn geimpft wurden, gaben sie nur Anlaß zu rein örtlichen Veränderungen, wenn sie unter der Haut eingeführt wurden; selbst Mengen von 1 ccm Sporenaufschwemmung riefen nur eine auf die Impfstelle beschränkte Schwellung hervor, die in einem

sich später von selbst öffnenden Abscess bestand. Die benachbarten Lymphknoten sowie die inneren Organe waren vollständig normal.

*Meerschweinchen* verhielten sich gegenüber subcutaner Infektion mit sporenhaltiger Kultur ebenso. Bei Einspritzung in die Bauchhöhle in Gaben von 2 ccm und darüber gelang es, wenn auch nicht regelmäßig, tödliche Infektion hervorzurufen. Es zeigte sich, daß die Nieren in derselben Weise verändert waren wie bei den Kaninchen, sie waren anschwellen, hämorrhagisch, und die Rinde war Sitz einer großen Zahl gelblicher, fester Herde. Auch in Leber und Milz konnten multiple, weißliche oder gelbliche Knötchen auftreten.

Gegenüber der allgemeinen *Wanderratte* (*Mus decumanus* Pall.) erwiesen die beiden Pilze sich als stark pathogen, sowohl bei Impfung in die Blutadern, wie in die Bauchhöhle mit Mengen von ca. 0,1 ccm Sporenaufschwemmung; alle geimpften Tiere starben im Laufe von 4—9 Tagen. Bei der Sektion erschien die Nieren ganz, ebenso wie bei den Kaninchen verändert; bei einem der Tiere fanden sich gleichzeitig große Nekrosen in der Wand des Blinddarms. Die anderen Organe zeigten keine sichtbaren Veränderungen. Impfung unter die Haut mit Sporen bewirkte auch bei Ratten nur einen wachsenden sich von selbst öffnenden und heilenden Abscess.

*Weiße Mäuse* ließen sich durch Impfung in Blutader oder Bauchhöhle mit kleinen Mengen Sporenaufschwemmung (0,1 ccm) sehr leicht infizieren. Die Tiere starben nach Verlauf von ca. 4 Tagen und zeigten dieselben Nierenveränderungen wie die anderen Versuchstiere; die übrigen Organe wiesen keine Veränderungen auf.

*Tauben* und *Sperlinge* schienen gegenüber Infektion mit den beiden Pilzen unempfänglich zu sein. Jedenfalls ist es mir nicht gelungen, weder durch intramuskuläre Impfung noch durch Inhalation, mit der von *Schütz* angegebenen Versuchsanordnung, eine Infektion hervorzurufen.

In Zupfpräparaten aus den obenerwähnten pathologischen Veränderungen bei den infizierten Versuchstieren wurde stets das Vorhandensein großer Mengen von Hyphen festgestellt; sie waren von ähnlichem Aussehen wie in den spontanen Fällen, jedoch regelmäßiger — nicht so angeschwollen und in der Dicke wechselnd — wie die bei den Schweinen gefundenen.

Bei einigen der mit der Absidiaform infizierten Kaninchen fanden sich in den Nierenherden zahlreiche Hyphen mit den eigentümlichen keulen- oder kolbenförmigen Gebilden, die zuerst von *Lichtheim* bei experimenteller *Mucor*- und *Aspergillus*-Mykose beschrieben wurden. Später sind sie auch von zahlreichen anderen Forschern gefunden worden (*Ribbert, Säxer, Renon* u. a.), namentlich bei *Aspergillus fumigatus*, immer aber im Kaninchenkörper. Die Gebilde ähneln ganz den Kolben

auf den *Aktinomycetes*haufen, namentlich bei *Aktinomykose* der Rinder. Sie wurden daher von *Lichtheim* „Strahlenpilzformen“ genannt; der Franzose nennt sie „formes actinomycosiques“. Bei mit kleinen Mengen der Absidiaform geimpften und erst 10—12 Tage nach der Infektion gestorbenen Kaninchen, habe ich diese Gebilde regelmäßig nachweisen können, bei einigen in großer Zahl. Die Kolben gingen von der Oberfläche der Hyphe aus, rings um die ganze Hyphe herum und ganz dicht zusammen sitzend; sie waren von sehr verschiedener Größe; es waren ganz kleine knospenartig hervorragende und auch langgestielte, keulenförmige Gebilde bis zu  $20\mu$  Länge darunter. In der Regel war die Hyphe nur auf einem Stück mit diesen Kolben besetzt, während der übrige Teil glatt und von normalem Aussehen war; oft war das eine Ende einer Hyphe Sitz der Kolben; diese konnten sich aber auch mitten auf einer Hyphe finden, während ihre beiden Enden frei waren. Gewöhnlich waren die Kolben, die zusammen saßen, einigermaßen von gleicher Größe; so konnte man Gruppen von kleinen knospenartigen Kolben oder von langen, gestielten Kolben finden, man konnte auch auf derselben Hyphe einen gleichmäßigen Übergang von den kleinsten zu den größeren Kolben beobachten; war so das eine Ende einer Hyphe auf einem längeren Stück mit Kolben besetzt, so konnte man finden, daß diese außen an dem freien Ende am größten und kräftigsten entwickelt waren; verfolgte man aber die Hyphe nach innen, so wurden die Kolben nach und nach kleiner und kleiner.

Was ihre Färbung betrifft, so verhalten sie sich ganz wie die Kolben auf den *Aktinomycetes*haufen und die morphologisch ganz ähnlichen Kolben, die auf elastischen Fasern in der Wand tuberkulöser Lungenkavernen beim Menschen nachgewiesen sind (*Coppen Jones, Vilh. Jensen* u. a.), und man kann kaum daran zweifeln, daß diese Kolbengebilde alle von derselben Art sind und eine übereinstimmende Entstehung haben. Früher war man geneigt, die Schimmelkolben für Degenerationserscheinungen zu halten — „verkümmerte Wachstumsprodukte“ (*Lichtheim*); es ist jedoch zweifelhaft, ob das richtig ist. Eher muß man sie als Niederschläge und Ablagerungen von unbekannter Art auffassen; die morphologisch ganz gleichartigen Kolben auf den elastischen Fasern in Kavernenwänden müssen ja unzweifelhaft so aufgefaßt werden, und es liegt darum nahe, auch die anderen Kolbenbildungen ebenso zu betrachten. Die direkte Beobachtung der Pilzkolben widerspricht diesem Gedanken nicht; eher gewinnt man den unmittelbaren Eindruck, daß sie wirklich etwas Sekundäres sind, das außen auf der Hyphe abgelagert ist.

*Die histologischen Veränderungen*, die sich bei den obenerwähnten Versuchstieren fanden, zeigten nur geringe Übereinstimmung mit den in den spontanen Fällen bei Schweinen vorliegenden. Besonders hervortretend waren die Veränderungen in der Niere, wie man es ja auch

nach dem makroskopischen Befunde erwarten konnte. Die ganze Niere war Sitz einer akuten Entzündung; das Epithel in Tubuli war oft geschädigt, mit schlechter Kernfärbung; in den Kanälen fanden sich mehr oder weniger zellreiche Zylinder, oft mit Blut vermischt. Im Nierengewebe trat ferner starke Hyperämie auf, hier und da auch Blutungen sowie große Zellansammlungen um zahlreiche Pilzhypen herum. An Stellen, wo die Struktur des Nierengewebes nicht ganz verwischt war, sah man die Hypen namentlich in Glomeruli liegen. Die erwähnten Zelleinlagerungen bestanden großenteils aus polymorphkernigen Leukocyten, einige von ihnen hatten den Charakter eines Abscesses. In der Marksubstanz fanden sich streifenförmige Zellinfiltrationen; Tubuli recti verstopft von Zellzylindern, und Pilzhypen enthaltend. Das Epithel im Becken war teilweise abgestoßen, und der Hohlräum war mit zellhaltigem, fibrinösem Exsudat gefüllt, worin zahlreiche verzweigte Hypen sichtbar waren. Die Veränderung in den anderen Organen (Leber und Milz) waren ähnlich: Hypen, von einer meist ziemlich geringen Zelleinlagerung umgeben. Außer aus polymorphkernigen Leukocyten bestanden sie auch aus Lymphocyten und Fibroblasten.

Bei Einspritzung von Pilzkultur unter die Haut verschiedener Versuchstiere, tritt, wie erwähnt, ein Abscess auf, der sich in der Regel im Laufe eines Monats von selbst öffnet, worauf eine größere oder kleinere, feste und ziemlich gut begrenzte Infiltration zurückbleibt. Untersucht man diese, so findet man ein gewöhnliches Granulationsgewebe, oft mit zahlreichen Riesenzellen, im übrigen aber ohne irgendein Charakteristikum; ich habe jedoch in diesen Granulationen, besonders bei Ratten und Kaninchen, beträchtliche Mengen von eosinophilen Zellen gefunden, so daß hier wirklich die Rede von beträchtlicher lokaler Eosinophilie ist. Abgesehen hiervon war nichts vorhanden, was an die spontanen Mykome bei Schweinen erinnerte; es war kein Anzeichen einer fortschreitenden Entzündung, und die erzeugten Veränderungen müssen zweifellos als toxische Fremdkörperwirkungen aufgefaßt werden — ganz wie *Chable* ähnliche Veränderungen aufgefaßt hat, die er durch Einspritzung von *Aspergillus fumigatus* unter die Haut von Meerschweinchen hervorgerufen hat.

*Pathogenität gegenüber Schweinen.* Besondere Aufmerksamkeit mußte man Infektionsversuchen an Schweinen schenken; speziell würde es ja interessant sein zu untersuchen, ob man experimentell imstande ist, ähnliche charakteristische Veränderungen hervorzurufen, wie sie in den Fällen bestanden. Es kann sofort gesagt werden, daß es nicht gelungen ist, durch die ausgeführten Versuche den spontanen gleichende Veränderungen hervorzurufen.

Aus einem der Fälle (Fall 1) ist unmittelbar auf Schweine verimpft worden; ein großer Lungenknoten wurde im Mörser sorgfältig zerrieben

und in Kochsalzlösung aufgeschwemmt; die Aufschwemmung, die zahlreiche Hyphen, aber ja keine Sporen enthielt, wurde drei etwa 3 Monate alten Ferkeln eingespritzt, in Blutadern, Bauchhöhle und unter die Haut. Die beiden ersten reagierten nicht auf die Infektion und erwiesen sich als vollkommen gesund, als sie nach Verlauf von gut einem Monat getötet wurden. Das unter die Haut geimpfte Ferkel bekam im Anschluß an die Impfung eine kleine, feste Infiltration an der Impfstelle, nach und nach wurde die Infiltration jedoch ganz resorbiert, und als das Tier etwa  $2\frac{1}{2}$  Monate nach der Impfung getötet wurde, fand sich keine Spur von Infektion, weder an der Impfstelle noch an andern Stellen des Organismus. Diese Versuche mit Verimpfung hyphenhaltigen Organmaterials an Schweine verliefen somit ohne jedes Ergebnis, ganz wie die Verimpfung entsprechenden Materials an kleinere Versuchstiere.

Ferner versuchte ich, eine Anzahl größtenteils ganz junger Ferkel auf verschiedene Weise mit *Reinkultur* aus mehreren der isolierten Pilze zu infizieren. Bei diesen Versuchen wurden junge, aber gut sporulierte Kulturen auf Malzagar benutzt; die Kultur wurde mit Kochsalzlösung aufgeschwemmt, und auf dieser Aufschwemmung, die also Sporen und Teile des Myceliums enthält, wurden verschiedene Mengen verwendet.

Durch Einspritzung in die Blutader neugeborener (wenige Stunden alter) Ferkel konnte ein paarmal eine tödliche Infektion hervorgerufen werden. Ein etwa 10 Stunden altes Ferkel wurde in der Ohrvene mit 0,4 ccm Aufschwemmung aus einem der Absidiastämme infiziert; es starb nach 5 Tagen und hatte dann eine Reihe von kleinen Herden in den Lungen, die wie Atelektasen aussahen, und in denen sich eine Anzahl von Hyphen fand. Ein andres, etwa 4 Stunden altes Ferkel wurde in derselben Weise mit 0,1 ccm Aufschwemmung aus einer andern Absidiakultur infiziert; es starb nach 4 Tagen, jedoch ohne makroskopische Veränderungen; Pilze konnten in den Organen nicht nachgewiesen werden.

Beständig tödlich wirkt intravenöse Einspritzung von Sporen jedoch nicht, selbst nicht bei neugeborenen Ferkeln; so wurde ein 4 Stunden altes Ferkel auf dieselbe Weise und mit derselben Kultur wie das obengenannte infiziert. Es blieb gesund, und als es etwa 2 Monate später getötet wurde, fanden sich keinerlei Veränderungen. Etwas ältere Ferkel (eins von 9 Tagen, eins von 6 Wochen) reagierten nicht auf 0,1—0,2 ccm Anfschwemmung.

Auch durch Einspritzung in die Bauchhöhle können ganz junge Ferkel tödlich infiziert werden. Ein 10 Stunden altes Ferkel, das mit 0,5 ccm Kulturaufschwemmung aus einem der Absidiastämme in die Bauchhöhle geimpft wurde, starb nach Verlauf von 5 Tagen; von Veränderungen wurde besonders Degeneration der Nieren bemerkt, die

zugleich Sitz zahlreicher kleiner Blutungen waren, und bei Aussaat von der Niere trat Wachstum des Pilzes auf.

Eine Anzahl Ferkel, sowohl ganz junge als auch etwas ältere, wurden in die Muskulatur mit Kulturaufschwemmung aus mehreren der Absidiastämme geimpft. Das Ergebnis war nicht anders als bei Einspritzung des Pilzes unter die Haut: die verimpften Pilze erzeugen einen örtlichen Abscess, der allmählich eingekapselt und schließlich vollständig aufgesaugt wird; von Gewebeneubildungen wie in den Fällen natürlicher Infektion ist gar keine Rede; es hat den Anschein, als ob die verimpften Pilze sofort vom Organismus unschädlich gemacht werden, im wesentlichen wohl durch Fagocytose, so daß nicht einmal Gelegenheit zum Wachstum des Pilzes in den Geweben bleibt. Die benachbarten Lymphknoten blieben in allen Fällen ganz unbeeinflußt. In dem gebildeten Abscess kann man eine Zeitlang die eingespritzten Hyphen und Sporen nachweisen, aber ganz augenscheinlich ist kein Wachstum der Hyphen oder Auskeimen der Sporen erfolgt.

Von dem Gedanken ausgehend, daß man vielleicht durch eine Schwächung des Gewebes an der Impfstelle den Pilz dahin bringen könnte, im Gewebe zu wachsen, habe ich in einem Versuch der Kulturaufschwemmung 5% Milchsäure zugesetzt. Von dieser Aufschwemmung wurden 2,5 ccm in die Muskulatur auf der einen Seite des Halses eines 6 Wochen alten Ferkels eingespritzt. Nach Verlauf von gut einem Monat fand sich an der Impfstelle ein haselnußgroßer Abscess mit dickem, plastischem Eiter, umgeben von einer dicken, auf der Innenseite glatten Kapsel. In der Umgebung oder in den benachbarten Lymphknoten war keine Reaktion zu beobachten. Mikroskopisch fanden sich im Eiter zahlreiche verzweigte Hyphen von ganz ähnlichem Aussehen wie die Hyphen in den natürlichen Fällen, und bei Aussaat auf Malzagar traten zahlreiche Kolonien des Schimmelpilzes (Reinkultur) auf. Unzweifelhaft ist bei diesem Versuch eine Vermehrung des Pilzes im Gewebe erfolgt, im Gegensatz zu den oben erwähnten Versuchen, wo nur der Pilz eingespritzt wurde, aber es waren keinerlei Anzeichen für die charakteristische Granulationsgeschwulstbildung vorhanden, die die spontanen Fälle auszeichnete. Dies ging auch aus der histologischen Untersuchung hervor. Der Inhalt des Abscesses bestand aus polymorpdkernigen Leukocyten und die Abscesskapsel aus gewöhnlichem Granulationsgewebe, das Herde aus polymorpdkernigen Leukocyten und Makrophagen mit zahlreichen Hyphen enthielt. Eosinophile Zellen fanden sich in diesem Falle sowie in den übrigen experimentell erzeugten Veränderungen bei Schweinen nur in ganz geringer Zahl.

Die Infektion von Schweinen gelang auch nicht durch *Fütterung* mit großen Mengen von Pilzkulturen durch einen längeren Zeitraum hindurch. So wurde ein Ferkel von der Geburt an bis zum Alter von

2 Monaten sozusagen täglich mit einer frischen, sporenhaltigen Kultur auf Malzagar (ein ganzes Petrischälchen voll) von dem aus Fall 4 isolierten Absidiastamm gefüttert. Das Ferkel zeigte keine Krankheitsanzeichen, und beim Schlachten fanden sich — abgesehen von etwas Tuberkulose in den Gekröselymphknoten — keine pathologischen Veränderungen.

Von dem Gedanken ausgehend, daß die Infektion der Ferkel möglicherweise bereits intrauterin durch eine Gebärmutterinfektion der Sau stattgefunden haben konnte — auf ähnliche Weise wie die bei der Kuh vorkommenden Placentamykosen — wurde eine Sau, die in der Mitte der Trächtigkeit war, in die Blutadern mit 1,0 ccm sporenhaltiger Kulturaufschwemmung von dem aus Fall 9 isolierten Absidiastamm infiziert. Abgesehen von einer vorübergehenden Mattigkeit nach der Impfung fehlte der Sau nichts, und sie warf 2 Monate nach der Impfung 4 gesunde Ferkel, die, als sie im Alter von 2 Monaten geschlachtet wurden, keine Spur von Schimmelinfektion aufwies. Dasselbe galt für die Sau, die gleichzeitig mit den Ferkeln geschlachtet wurde. Das Auftreten der spontanen Fälle macht es nun auch nicht wahrscheinlich, daß sie durch eine placentare Infektion entstanden sind; wenn dies der Fall wäre, müßte man erwarten, daß mehrere Ferkel desselben Wurfs infiziert sein würden; aber dies ist niemals der Fall gewesen. Die spontanen Fälle sind immer einzeln aufgetreten, und sie entstammen verschiedenen Beständen.

Es ist also nicht gelungen, im Tierversuch mit den in den spontanen Fällen übereinstimmende krankhafte Veränderungen hervorzurufen. Trotzdem muß die ursächliche Bedeutung der Pilze für die vorgefundenen Erkrankungen als unzweifelhaft gelten. Aus ihrem Vorhandensein — so gut wie immer in Reinkultur —, aus ihrem Verhältnis zum Gewebe und ferner daraus, daß es sich mit Ausnahme eines Falles immer um eine bestimmte Absidiart gehandelt hat, geht dies hervor. Wie die spontane Infektion stattfindet: unter welchen Umständen der Pilz aufgenommen wird, und ob Sporen oder Mycelium die Infektion verursachen — darüber läßt sich nichts mit Bestimmtheit sagen. Wie oben erwähnt, halte ich es für sicher, daß die Infektion durch den Verdauungsschlauch erfolgt, und daß das lymphoide Gewebe: Lymphknoten und -knötchen im Darm primär angegriffen und Sitz pathologischer Veränderungen werden. Da in mehreren Fällen nur Veränderungen der Gekröselymphknoten vorgelegen haben, muß der Pilz also die Schleimhaut durchlaufen können, ohne Veränderungen in dieser zu bewirken. In den vorliegenden Fällen hat es sich stets um junge Tiere (ca.  $1/2$  Jahr alt) gehandelt, und da die Veränderungen ja meistens von solchem Aussehen und Umfang waren, daß sie eine Zeitlang bestanden haben müssen, deutet alles darauf hin, daß die Infektion in ganz jungem Alter stattge-

funden hat. Die Schwierigkeit, experimentell eine der spontanen entsprechende Infektion hervorzurufen, sowie das sporadische Vorkommen der Fälle deuten darauf hin, daß die Infektionen *nur unter besonderen Umständen* erfolgt. Die außerordentlich kräftige Eosinophilie, die sich beständig in den Mykomen findet, lenkt den Gedanken natürlich darauf hin, ob nicht gleichzeitig ein zooparasitäres Leiden vorliegt, oder ob ein solches vielleicht das primäre gewesen ist. Trotz sehr eingehender Untersuchung ist es, wie bereits erwähnt, jedoch niemals gelungen, tierische Parasiten oder Reste von ihnen in den betreffenden Veränderungen nachzuweisen, und es muß daher als unwahrscheinlich betrachtet werden, daß solche Parasiten mitwirken.

### Schrifttum.

(Betreffs der hier nicht besonders aufgeführten Arbeiten verweise ich auf *Plaut* und *Grütz*: „Die Hyphenpilze“, im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen 5 [1927]. Literaturverzeichnis.)

*Christiansen, M.*, Generel Mucormykose hos Svin. Kgl. Vet.- og Landbohøjskoles Aarsskrift, Kopenhagen 1922. — *Ernst, H. C.*, A case of mucor infection. J. of med. res. 39 (1918). — *Löhlein*, Über Schimmelmykosen des Magens. Virchows Arch. 227 (1920). — *Rivolta*, Sopra un nuovo fungo sarcomigeno nel cane. Giorn. d. anat. fisiol. e patol. degli animali 1885. — *Frank, Alb.*, Eine mykotische Neubildung am Widerrist des Pferdes. Wschr. f. Tierheilk. u. Viehzucht 34 (1890). — *Nielsen, Marius*, Skimmelvegetation i Kindhulen hos en Hest. Maanedsskr. f. Dyrlæger 14 (1902—03). — *Smith, Th.*, Mycosis of the bovine fetal membranes due to a mould of the genus mucor. J. of exper. Med. 31 (1920). — *Gilman, H. L.*, and *R. R. Birch*, A mould associated with abortion in cattle. Rep. of the New York State Vet. College at Cornell University 1924—25. — *Carpenter*, Ref. *Gilman* and *Birch*. — *Berg, J.*, Lungemykose hos Svin. Maanedsskr. f. Dyrlæger 10 (1898—99). — *Waldmann, J.*, Über einen Fall von Bronchopneumonia aspergillina bei einem Schweine. Ref. Ellenberger-Schütz Jber. 29 (1910). — *v. Meyenburg, H.*, Über einen Fall von Fadenpilzgeschwür der Magenschleimhaut mit metastatischen Abscessen in der Leber. Virchows Arch. 229 (1921). — *Wätjen, J.*, Zur Kenntnis der Gewebsreaktionen bei Schimmelmykosen. Virchows Arch. 268 (1928). — *Coppen, Jones*, Über die Morphologie und systematische Stellung des Tuberkelpilzes und über die Kolbenbildung bei Aktinomykose und Tuberkulose. Zbl. Bakter. I Orig. 17 (1895). — *Jensen, Vilh.*, Sur les corps en massues dans des cavernes tuberculeuses. Ann. Inst. Pasteur 32 (1918).