

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Odessaer medizinischen Fakultät.
[Leiter: Prof. *M. M. Tiesenhausen*].)

Über die Verwandtschaft der Mycosis fungoides und der Lymphogranulomatose.

(Darstellung von Mikroorganismen in Geweben bei
experimentellen Granulomen.)

Von
Natalia Busny,
Prosektor.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. September 1930).

Mehr als ein halbes Jahrhundert (1832 und 1898) trennt die zwei Zeitpunkte, wo die Mycosis fungoides und die Lymphogranulomatose in selbständige nosologische Einheiten geschieden wurden, während doch die Ursache der Mycosis fungoides uns bis heute noch weniger bekannt ist, als die der Lymphogranulomatose. Die Tatsache, daß die Mycosis fungoides, wie auch die Lymphogranulomatose ein Infektionsgranulom ist, wird schon allgemein anerkannt. Die Möglichkeit experimentelle Granulome bei Mycosis-fungoidesimpfungen an Tieren hervorzurufen ist jetzt schon durch eine Reihe von Versuchen bewiesen (*Löhe* [1921], *Ceelen* [1922], *Brünauer* [1925], *Verfasser* [1927], *Chévre* [1928]); die Frage aber nach dem Erreger dieser Erkrankung ist bisher nicht entschieden. Trotz einer langen Reihe Untersuchungen und, scheinbar allseitiger Erforschung, der Frage, ist im Laufe von fast 100 Jahren noch keine Klarheit darüber erreicht. Bis zur letzten Zeit bestand die Ansicht, daß alle dabei ausgeschiedenen Mikroorganismen nur Produkte einer sekundären Infektion seien. Diese Ansicht wird zum Teil begreiflich, wenn man aus der ganzen Reihe von Arbeiten nur einige Tatsachen hervorhebt: *Ausspitz* entdeckte bei der Mycosis fungoides einen Mikrokokkus, *Vidal* und *Perrin* einen Staphylokokkus, *Rindfleisch* bekam aus dem Blute der Kranken einen Mikrokokkus, *Kübel* fand beim Lebenden ein Stäbchen und an der Leiche einen Staphylokokkus, *Chevre* einen nicht säurefesten, gramnegativen Kokkobacillus, *Verfasserin* gewann aus dem Blute und Geweben von Kranken und aus den Leichen die Kultur eines säurefesten Stäbchens, das schnell in nicht säurefeste, grampositive Kokken überging.

Solche Widersprüche in den Forschungsergebnissen bringen unwillkürlich auf den Gedanken, der schon am Ende des vorigen Jahrhunderts von *Debove* beim Studium der Frage nach der Mycosis fungoides ausgesprochen wurde: — „N'y at-il pas là quelque chose de spécial, qui nous échappe encore? —“

Die Vielgestaltigkeit der beschriebenen Erreger veranlaßt, wie immer, die Wahrheit in der Mitte zu suchen: läßt sich dieses „entschlüpfende Etwas“ nicht einfach durch den Polymorphismus des betreffenden Erregers, durch die Vielartigkeit der Phasen seiner Entwicklung erklären? Solch einen Gedanken habe ich schon in meiner Arbeit über die Ursache der Lymphogranulomatose ausgesprochen; bei ihm will ich noch einmal in bezug auf die Mycosis fungoides verweilen.

Einem aufmerksamen Forscher wird kaum die Tatsache entgangen sein, daß auch das Schrifttum der letzten Jahrzehnte über die Ursache der Lymphogranulomatose voll solch widersprechenden Tatsachen ist.

Der Gedanke, daß zwischen der Lymphogranulomatose und der Mycosis fungoides ein Zusammenhang besteht, ist nicht neu; schon *Lerrede* schrieb in dieser Hinsicht, daß „das Problem der Mycosis fungoides nicht verschieden ist von dem der Lymphadenie und wer das eine gelöst hat, wird auch das andere lösen“. *K. Ziegler* (1911) meinte daß, „das ganze Krankheitsbild der Mycosis fungoides nur eine besondere Abart der *Hodgkinschen* Erkrankung darstellt... daß es sich um sehr nahe Verwandtschaft oder vielleicht um identische Krankheitsprozesse handelt“.

Von der morphologischen Ähnlichkeit dieser beiden Krankheiten spricht eine ganze Reihe von Forschern (*Paltauf*, *Philipsson*, *Ceelen*, *Martin* u. v. a.). *Wolters* hat schon längst auf die Möglichkeit hingewiesen, daß ein und derselbe „hypothetische Virus“ eine Reihe verschiedenartiger Krankheitsvorgänge hervorrufen kann, wie z. B.: die klassische Mycosis fungoides, die Mycosis fungoides d'emblée, die bösartige Lymphodermie, die pseudoleukämischen und leukämischen Erkrankungen. Und dennoch ist, ungeachtet einer Reihe ähnlicher Hinweisungen, bis zur Neuzeit, soviel mir bekannt, keiner der Forscher diesen Weg gegangen, keiner hat die, durch vorhergehende Beobachtungen erzielte Tatsache zu einem Ganzen zusammengefaßt.

Während ich mich mehrere Jahre mit der Erforschung der Wesensart der Lymphogranulomatose beschäftigte, benutzte ich die sich gleichzeitig bietende Möglichkeit auch 6 Fälle von Mycosis fungoides zu erforschen. Angewandt wurde beim Gange der beiden Arbeiten die gleiche ganz einfache Methodik bakteriologischer Untersuchung des Blutes und der Gewebe von Kranken, bei gleichzeitiger Impfung der Meer-schweinchen, mit nachfolgender bakteriologischen und histologischen Untersuchung. Die Untersuchungsmethodik und die erzielten Ergebnisse

sind schon von mir veröffentlicht worden¹ und darum verweile ich in vorliegender Arbeit nur kurze Zeit bei den Grundzügen der Mikroorganismen selbst.

In 140 Fällen von Lymphogranulomatose und 5 Fällen von Mycosis fungoides (der 6. Fall wurde nach der Sektion nur histologisch untersucht) habe ich besondere Mikroorganismen gewonnen, die sich in ihren morphologischen und biologischen Eigenschaften in keiner Hinsicht wesentlich von einander unterscheiden. Dadurch erhielt der vorher erwähnte Gedanke von einem Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen seine volle Bestätigung. Indem ich von einem Zusammenhang zwischen ihnen spreche, will ich im Augenblick keineswegs von einer Gleichheit oder, wenn ich den Ausdruck von *Gans* (in bezug auf die Verhältnisse zwischen den Tuberkulose- und Lymphogranulomatose-erregern) benutze — nicht von einem „Ineinander“, sondern vorläufig nur von einem „Nebeneinander“ reden. Die gegebenen Mikroorganismen sind schon nach 12—24 Stunden (selten später) auf den Nährmedien in Gestalt von einzelnen säurefesten Stäbchen zu ermitteln. (Besondere Nährboden braucht man dazu nicht: die Mikroorganismen wachsen gut fast auf allen gewöhnlichen Medien; im Laufe der letzten 2 Jahre habe ich mit Erfolg fast ausschließlich Fleisch-Pepton-Bouillon und 2% Agar angewandt.) Die einzige Schwierigkeit bei der ganzen Untersuchung ist das Ermitteln von Stäbchen, weil sie nach Verlauf von weiteren 12—24 Stunden durch sehr feine grampositive, nicht säurefeste Kokken ersetzt werden. In den ersten Stunden sind die Kokken noch spärlich, von Diplokokken- und Tetrakokkenform, seltener liegen sie als kleine verzweigte Kettchen; nach den folgenden 12—24 Stunden sind sie schon sehr reichlich und haben die Gestalt echter Staphylokokken. Die Größe der Kokken nimmt schon in den ersten 2—3 Tagen bedeutend zu und zugleich verlieren sie ihren Mikrokokkencharakter. In vitro gehen die Kokken nicht wieder in Stäbchen über. Einen solchen Übergang zu erreichen gelang es mir nicht, ebenso auch nicht ein Aufbewahren der Kultur in der Form von säurefesten Stäbchen, wie auch kein weiteres, reichliches Wachstum dieser. Die einzige Möglichkeit die kokkenartige Kultur in eine stäbchenartige umzuwandeln besteht darin, daß sie durch einen lebendigen Organismus durchgeführt wird. Aus dem Blute und den Organen der mit Kokken geimpften Meerschweinchen werden beständig säurefeste Stäbchen gezüchtet. Allein dadurch wird der Zweck (säurefeste Stäbchen zu erhalten) nur teilweise erreicht, weil nach einigen Stunden sich aufs neue im Probiergläschen eine Reinkultur von nicht säurefesten Kokken erweist.

¹ *Busny*: Mycosis fungoides pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchung. Allrussischer Pathologenkongreß in Kiew USSR. 1927. — *Busny*: Ein Beitrag zur Ätiologie der Lymphogranulomatose. Virchows Arch. 268 (1928).

Somit zeigte sich, daß im Entwicklungskreis beider gegebenen Mikroorganismen beständig ein Glied der Kette ausfällt und zwar der Rückgang der Kokken in Stäbchen in vitro. Daß die kokkenartige Form eine von den Entwicklungsphasen des säurefesten Stäbchens darstellt, war schon früher vollkommen klar. Dieses bestätigte sich 1. durch Bildung von Granulomen in den inneren Organen, der mit großen Mengen kokkenartiger Kultur geimpften Meerschweinchen, 2. durch beständige Ausscheidung aus ihrem Blute und Organen von säurefesten Stäbchen, die denselben Entwicklungskreis, wie die primären Stäbchen durchmachen und 3. durch das beständige Vorhandensein von säurefesten Stäbchen, sei es auch in geringster Zahl, in den Ausstrichen aus Geweben der geimpften Meerschweinchen. Wegen der Unmöglichkeit bisher diese Kette auf bakteriologischem Wege zu schließen, blieb mir nur der bakterioskopische Weg übrig und zwar die Färbung der Stäbchen in Schnitten aus Geweben, der mit Kokken geimpften Meerschweinchen.

Durch Ermittlung der Stäbchen in Schnitten wurde erwiesen sein, daß die Erreger der betreffenden Krankheiten als säurefeste Stäbchen im Körper kreisen und daß die kokkenartige Kultur, falls sie in einen lebendigen Organismus eingeführt wird, aufs neue in ihre primäre säurefeste, stäbchenförmige Form übergeht. Die nächstfolgende wichtige Aufgabe wäre dann eine, wenn auch nur ungefähre Feststellung des für einen solchen Übergang nötigen Zeitraums.

Gleichzeitig wurden vergleichungsweise von mir und Dr. Rublewa entsprechende Versuche mit kokkenartigen Kulturen von Tuberkulose Typus humanus und bovinus vorgenommen.

Nach zahlreichen und sorgfältigen Versuchen am experimentellen Mycosis fungoides und Lymphogranulomatose-Material, in dem das Vorhandensein einer großen Menge säurefester Stäbchen vermutet wurde, zeigte es sich, daß sie sich durch Ziehls Fuchsin gut färben und die ganze Schwierigkeit darin besteht, eine hinzu sich eignende Gegenfärbung zu gewinnen. Mit Erfolg wandte ich zuerst die Schliapoberskys Methode bei Gewebsschnitten an, eine Abart des alten Verfahrens von Spengler zur Färbung von Tuberkelstäbchen an Auswurfausstrichen. Das Verfahren ist folgendes: Feine Schnitte werden in gewöhnlichem Karbol-fuchsin 10 Minuten im Termostat oder 15—20 Minuten bei Zimmertemperatur gefärbt; darauf folgt: Bearbeitung mit einem Gemisch von gesättigter Pikrinsäurewasserlösung und 96° Alkohol aa 1 Minute, Entfärbung in 10% Salpetersäure — 30 Sekunden, Abspülen in Wasser, wiederholte Bearbeitung mit pikrinsaurem Alkohol — 1 Minute, Entwässerung in 96° Alkohol — $\frac{1}{2}$ —1 Minute und noch 1 Minute in 100° Alkohol, Abspülung in Xylol, Einbetten in Balsam. Kerne kann man mit Böhmerschem Hämatoxylin nachfärben; diese Operation wird nach der Entfärbung mit HNO₃ vor der zweiten Bearbeitung mit pikrinsaurem Alkohol vorgenommen. Bei Prüfung dieses Verfahrens habe ich

verschiedene Abänderungen angewandt, jedoch lieferten diese keine wesentlichen Vorzüge, so daß ich im weiteren Verlauf der Arbeit beim anfänglichen Verfahren von *Schliapobersky* blieb, gebrauchte aber für die Kernfärbung anstatt *Böhmerschen Weigertschen* Hämatoxylin, weil dadurch die Kerne weitaus deutlicher gefärbt werden und das Bild viel klarer wird (Abb. 1¹).

Im Jahre 1926 schlug *Cooper* zur Grundfärbung der tuberkulösen Auswurfstrichen anstatt Methylenblau eine schwach alkalische

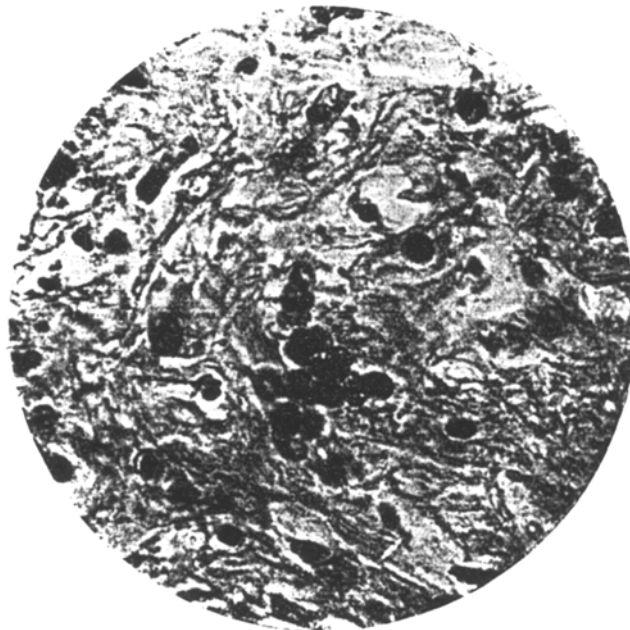


Abb. 1. L-gr. Meerschweinchen Nr. 232. Impfung mit kokkenartiger Kultur. Dauer 885 Tage. Färbung mit Fuchsin-Pikrinsäure. Objektiv DD. Projektionsokular 4. Kammerlänge 92.

Lösung von Brillantgrün vor. Infolge steter Mißerfolge bei gewöhnlicher Färbung nach *Ziehl-Neelsen*, entschloß ich mich Brillantgrün nach *Cooper* anzuwenden. Die Färbung geschah in folgender Weise:

Feine Celloidin-, Paraffin- oder Gefrierschnitte färbt man mit Karbolfuchsin von *Ziehl* 50 Minuten bei Zimmertemperatur, spült sie mit Wasser ab, entfärbt sie 30–50 Sekunden in salpetersaurem Alkohol (Salpetersäure — 5,0, 96° Alkohol — 95,0), spült sie sorgfältig ab und färbt sie 10 Minuten in einer schwach alkalischen 1% Lösung von Brillantgrün nach. Es ist besser eine Alkoholwasserlösung zu nehmen, weil sich bei reiner Wasserlösung ein Niederschlag leicht bildet. Nach sorgfältigem Abspülen im Wasser, legt man die Schnitte auf das Objektglas, trocknet sie mit Filtrierpapier ab und trägt mit einer Pipette einige Tropfen

¹ Sämtliche Abbildungen sind Mikrophotographien. Horizontalvertikal-kammer Zeiß.

absoluten Alkohols auf, gießt ihn schnell ab; nachdem der Alkohol 2—3mal gewechselt wird, wird das Präparat mit reinem Xylol abgespült und in Kanadabalsam eingebettet.

Bei dieser Färbung muß man den Augenblick abpassen, wo das überflüssige Brillantgrün abgewaschen ist, die Rosatönung sich aber noch nicht zeigt. Bei übermäßiger Entfärbung tritt die Fuchsinfärbung wieder hervor, bei nicht genügender aber zeigen sich die Stäbchen, die über die Fuchsinfärbung Brillantgrün annehmen, schwarz oder schwarzgrün. Bei gelungener Färbung wird der Grund zartgrün oder sogar hellblau, die Kerne dunkelgrün, die Stäbchen sind fuchsinrot. Obwohl das beschriebene Verfahren zweimal soviel Zeit erfordert als das von *Schliapobersky*, so ist dafür die von mir angewandte Technik bedeutend einfacher und fordert keine so angestrenzte Aufmerksamkeit. Der Hauptvorzug besteht aber darin, daß bei gelungener Färbung die Anzahl der Stäbchen an den Schnitten derselben Präparatenreihe bedeutend größer ist, als bei Nachfärbung mit Pikrinsäure (Abb. 2).

Das dritte von mir angewandte Verfahren, war das von *Osol*¹ das von ihm zum Auffinden von Tuberkelstäbchen an dicken Schnitten (25–36 μ ;) empfohlen wurde.

Decelloidierte Schnitte überfärbt man in Karbolfuchsin 4–5 Stunden bei 37°, spült sie ab, entfärbt sie 2–3 Minuten in öfters gewechselter 10% Schwefelsäurelösung, bearbeitet sie nach Abspülen 1½–2 Minuten in mehrmals gewechseltem 96° Alkohol, spült sie wieder im Wasser ab, trocknet sie auf dem Objektglase ab und entfärbt sie durch eine Lösung von Natrium sulfurosum, zu der man etwas Alkohol hinzugießt, dann entwässert man die Schnitte im absoluten Alkohol, ohne vorgehende Abspülung mit Wasser, führt sie durch Xylol und bettet sie in gewöhnlicher Weise ein.

Dieses Verfahren zur Färbung von Tuberkelbacillen bei schwer zu differenzierenden Fällen, hat, wie der Verfasser selbst angibt, einen großen Nachteil und zwar den, daß die nach diesem Verfahren gefärbten Präparate nicht dauerhaft und zum Studium nur sofort nach der Herstellung brauchbar sind. Die Stäbchen entfärben sich schnell durch die Einwirkung der Überreste von Natrium sulfurosum in den Geweben.

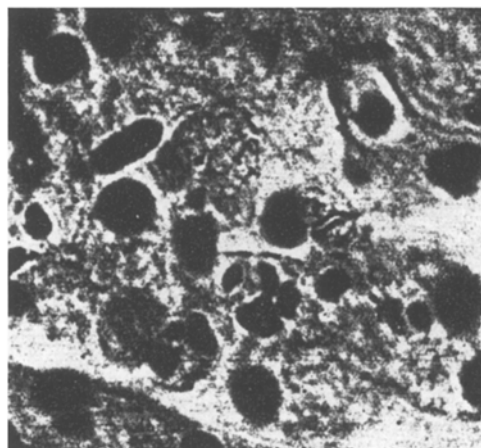


Abb. 2. Aus demselben Falle. Färbung mit Fuchsin-Brillantgrün. Ölimmersion 2. Projektionsokular 4. Kammerlänge 89.

¹ Zbl. Path. 1929, Nr 10.

Der zweite, von *Osol* nicht erwähnte, aber nicht weniger unangenehme Nachteil ist das Ausfallen von Sulfitniederschlägen, was das Betrachten der Präparate ungemein verhindert. Trotz Erfüllung aller vom Verfasser angegebenen Vorsichtsmaßnahmen kommt ein Ausfallen von Niederschlägen gewöhnlich vor, weil das Natrium sulfurosum aus der Wasserlösung bei Vorhandensein von starkem Alkohol unvermeidlich ausfällt. Um die angegebenen Nachteile zu beseitigen, die Niederschläge zu verhindern und die Präparate widerstandsfähiger zu machen, wandte ich verschiedene Abänderungen an. Es erwies sich, daß ein einfaches Abspülen der Schnitte im Wasser nach ihrer Entfärbung in der Sulfitlösung das einfachste und annehmbarste ist: gerade das, wovon *Osol* warnt. Es ist wahr, daß die Präparate nach der Abspülung in Wasser eine

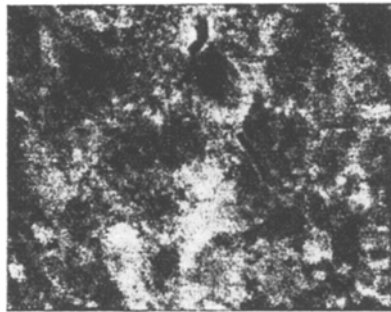


Abb. 3. L-gr. Meerschweinchen Nr. 360. Impfung mit Gewebeemulsion. Dauer 190 Tage. Färbung nach *Osol* mit Abspülung im Wasser. Ölimmersion 2. Projektionsokular 4. Kammerlänge 89.

Rosatönung wieder annehmen, doch bei genügender Entfärbung wird der Grund so blaß, daß dieses die Ermittlung der Stäbchen nicht stört. Dabei vermindert sich das Äußere des Präparates, aber dadurch erhöhen wir seine Widerstandsfähigkeit und verhindern die Bildung des Niederschlags (Abb. 3). Des größeren Gegensatzes wegen kann man die durch Sulfit entfärbten und im Wasser abgespülten Präparate mit Pikrinsäure nachfärben. Solche Präparate eignen sich für diagnostische Zwecke; zur Mikrophotographie sind sie wenig brauchbar, hauptsächlich

wegen ihrer Dicke; ihre Färbung ist allerdings genügend. Was die Widerstandsfähigkeit dieser Präparate anbetrifft, so kann ich nur sagen, daß im Laufe von 1 Jahre keine Neigung zur Entfärbung der Stäbchen darin zu bemerken ist.

Die Tatsache, daß es bei den erwähnten Methoden säurefeste Stäbchen bei experimentellen Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides zu ermitteln gelingt, bestätigt den von mir früher (1927) ausgesprochenen Gedanken, daß die Ermittlung dieser Mikroorganismen in Schnitten nur eine Frage der Technik ist.

Die säure- und alkoholfesten Eigenschaften genannter Stäbchen sind so deutlich ausgesprochen, daß sie nach 2—3 minutenlanger Bearbeitung mit 10% Schwefelsäure und einem ebensolangen Entwässern in absolutem Alkohol sich nicht entfärben. Langdauernde Einbettung in Celloidin vermindert die genannten Eigenschaften nicht, ebensowenig, wie eine 5 Minuten lange Entcelloidinierung in einer Mischung von 100% Alkohols mit Äther. Die in Zelloidin eingebetteten Präparate färben

sich nach Verlauf von 5 Jahren ebensogut wie frische. Ein Aufbewahren der Präparate in 10% Formalin im Laufe eines Jahres und mehr hindert ihr Färben nicht. Die schlechtesten Ergebnisse hatte man an Präparaten, die lange Zeit in der Flüssigkeit von *Melnikow-Raswedenkow* aufbewahrt wurden (Natrium Kali-aceticum-Glycerin-Wasserlösung).

Aus der Arbeit von *Schliapobersky* sieht man nicht, an welchen Schnitten er die Färbung anwandte. Ich unterzog der Färbung parallele Reihen von Paraffin-Celloidin- und Gefrierschnitten, dabei erwies es sich, daß Paraffinschnitte keine besonderen Vorzüge anbieten. Feine (5—8 μ ;) Celloidinschnitte stehen bei gelungener Färbung Paraffinschnitten nicht nach, was bei der massenhaften Celloidineinbettung in unseren Verhältnissen sehr wichtig ist. Die Färbung von Gefrierschnitten ist wegen ihrer Schnelligkeit besonders bequem; die Resultate der Stäbchenfärbung sind qualitativ dieselben, quantitativ sogar besser. Beschwerlich ist nur die Arbeit mit sehr feinen Schnitten, ihrer außerordentlichen Zerbrechlichkeit wegen.

Die beschriebenen Färbungsmethoden feiner und dicker Schnitte ergänzen einander vorzüglich, ersetzen aber einander keineswegs; an dicken Schnitten haben wir mehr Stäbchen, die feinen aber sind allein zur weiteren Untersuchung brauchbar. Bei dem Osolsverfahren fanden sich Stäbchen dort, wo sie an feinen Schnitten nicht beobachtet wurden. Während die Osolfärbung nur für diagnostische Zwecke taugt, ist die Schliapoberskys-Pikrinsäuremethode und die von mir vorgeschlagene mit Brillantgrün für morphologische Untersuchungen und zur Mikrophotographiereproduktion vollkommen brauchbar. Die danach gefärbten Stäbchen sind nach Verlauf von 1½ Jahren noch gut gefärbt.

Obengenannte, nach der Beschreibung recht einfache Methoden, erfordern jedoch große Sorgfalt und einige Gewandtheit bei ihrer Ausführung, darum können wir auf Grund negativer Ergebnisse in bestimmten Fällen von Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides, nicht die Schlußfolgerung ziehen, daß keine Stäbchen vorhanden oder daß die Methoden überhaupt untauglich sind. *Fraenkel* hat schon längst (1911) darauf hingewiesen, daß *Much* zur Ermittlung von einzelnen, nach seinem Verfahren gefärbten, Lymphogranulomatosestäbchen bis 3 Tage suchen mußte. Zur Ermittlung der Stäbchen in meinen Präparaten brauchte ich je nach der Art des Materials von 3—5 Minuten bis zu einer Stunde. Die Anzahl der Stäbchen ist bei Tierversuchen bedeutend größer als bei den spontanen Erkrankungen; darum verblieb ich in vorliegender Erforschung ausschließlich bei ihnen und vermied einstweilen das Granulom beim Menschen.

Bei Untersuchung der nach Schliapoberskyspikrinsäureverfahren oder mit Brillantgrün (Verfasser) gefärbten Präparate erwies sich folgendes: In den feinen Schnitten sind nicht viel Stäbchen vorhanden; die besten Ergebnisse erhielt ich in den Fällen, wo die Meerschweinchen

mit Emulsion aus Biopsie- oder Leichenmaterial (Abb. 4—5) oder auch mit einer großen Menge kokkenartiger Kultur geimpft waren, besonders aber bei wiederholten Impfungen. Bei Säurefestenstäbchenimpfung erzielte ich gute Erfolge, hatte aber keine Möglichkeit eine große Menge Kultur auf einmal einzuführen (Abb. 6). Die Impfung mit geringer Menge kokkenartiger Kultur oder mit Krankenblut hat bedeutend schlechtere Ergebnisse.

Das Erforschen des Charakters der Stäbchen, wie auch ihrer Lage bei Mycosis fungoides und bei Lymphogranulomatose, bewies aufs neue die

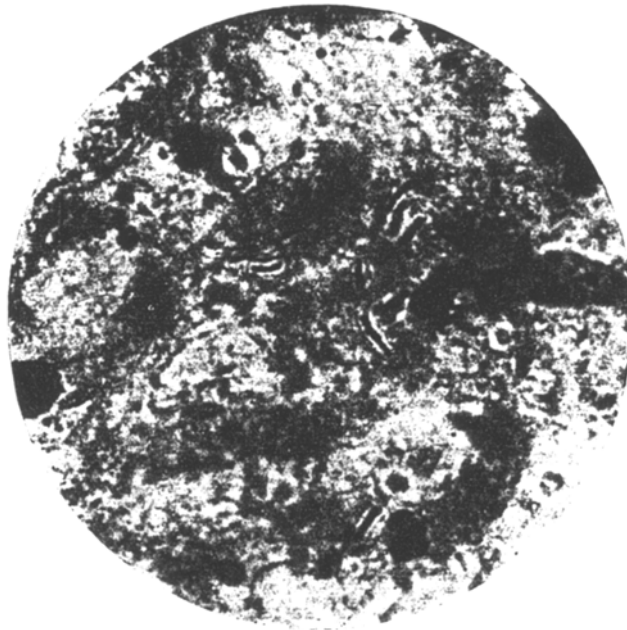


Abb. 4. L-gr. Meerschweinchen Nr. 4. Impfung mit Gewebeemulsion. Dauer 98 Tage. Färbung mit Fuchsin-Pikrinsäure. Ölimmersion 1/12. Projektionsokular 4. Kammerlänge 89.

außerordentliche Ähnlichkeit zwischen diesen Krankheiten (Abb. 7). Die Größe und Form können etwas verschieden sein, im allgemeinen erinnern sie sehr an die *Kochs*chen Stäbchen. In frischen Impffällen sind sie kurz und nicht körnig, in Fällen größerer Dauer sind sie bedeutend länger und haben meistens körnigen Charakter. Zuweilen sieht man rings um die Stäbchen deutlich eine glänzende Hülle, die an eine „Kapsel“ erinnert. Die Form der Stäbchen ist bald gebogen, bald ganz gerade. Die Stäbchen liegen sowohl in Zellen, wie auch zwischen ihnen und lagern vornehmlich in einem höher entwickelten Gewebe, wo schon eine größere Anzahl großer einkerniger Zellen vorhanden ist. Die erwähnten Mikroorganismen zeigen keine besondere Neigung sich innerhalb Riesenzellen

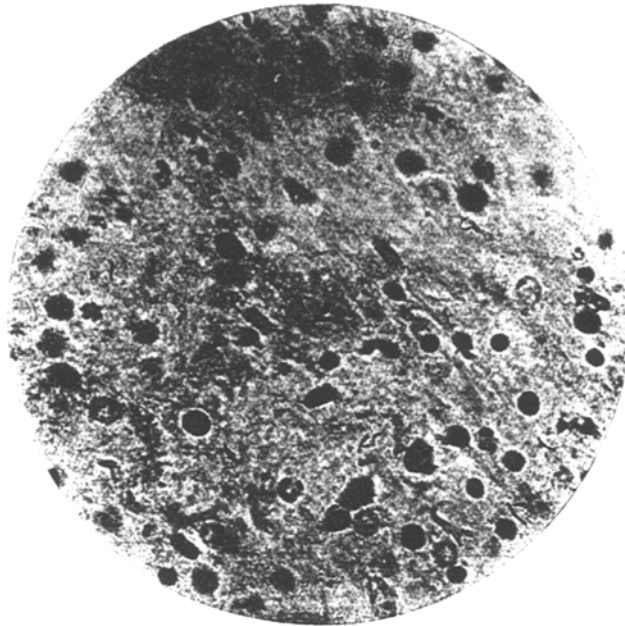


Abb. 5. Aus demselben Falle. Färbung mit Fuchsin-Brillantgrün. Ölimmersion 1/12. Projektionsokular 2. Kammerlänge 89.



Abb. 6. L-gr. Meerschweinchen Nr. 53. Impfung mit säurefester Stäbchenkultur. Dauer 80 Tage. Färbung mit Fuchsin-Brillantgrün. Ölimmersion 2. Projektionsokular 4. Kammerlänge 85.

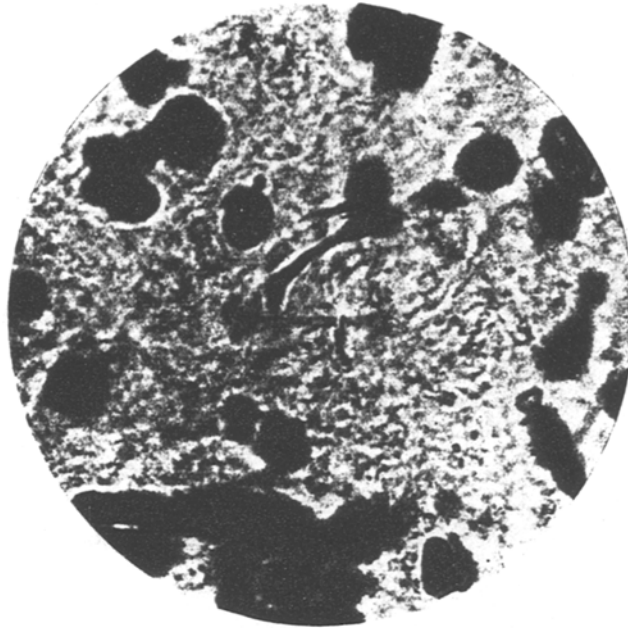


Abb. 7. Mycosis fungoides. Meerschweinchen Nr. 58. Impfung mit kokkenartiger Kultur. Dauer 153 Tage. Färbung mit Fuchsin-Pikrinsäure. Ölimmersion 2. Projektionsokular 4. Kammerlänge 89.

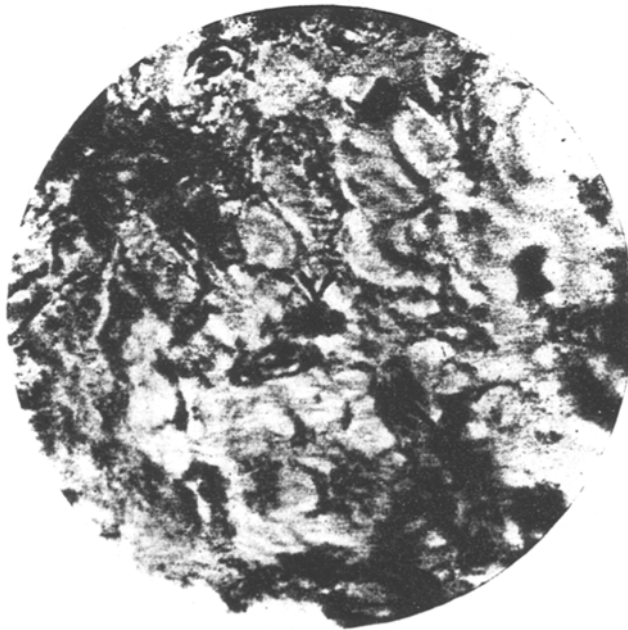


Abb. 8. L-gr. Meerschweinchen Nr. 384. Impfung mit kokkenartiger Kultur. Dauer 2 Tage. Färbung mit Fuchsin-Pikrinsäure. Ölimmersion 1/12. Projektionsokular 4. Kammerlänge 89.

vom *Sternbergschen* Typus, entsprechend der Lagerung von Tuberkelstäbchen in *Langhansschen* Zellen, zu lagern. Sie sind leichter in der Nachbarschaft der Riesenzellen, als in ihnen selbst zu finden. In Organen, in welchen morphologische Gewebeveränderungen fehlen, findet man Stäbchen bei langdauernden Versuchen bedeutend seltener. Die Stäbchen lagern einzeln oder gruppenweise je nach ihrer allgemeinen Menge, dabei kann man ein für die Tuberkulose ungewöhnliches Bild beobachten und zwar in dichten Reihen, wie fest zusammengezogene „Zigarrenpäckchen“ (Abb. 8), die an die Stäbchenlagerung bei der Lepra erinnern. In solchen Fällen ist es oft schwierig die einzelnen Exemplare zu beobachten.

Früher schon hatte ich darauf hingewiesen, daß eine meiner Hauptaufgaben die Feststellung der Frist ist, in der die Kokken in Stäbchen übergehen. Zu diesem Zweck führte ich eine Reihe von Versuchen aus, bei denen die mit großen Mengen (3—4 Probiergläschen) 24-stündigen, kokkenartigen Agarkultur geimpften Meerschweinchen am 2., 3., 4., 5. usw. Tage getötet wurden.

Es zeigte sich, daß schon nach 2 Tagen in den Organen der Meerschweinchen, wo noch kaum eine Hyperplasie des reticuloendothelialen und lymphoiden Apparates zu bemerken ist, eine nicht geringe Anzahl Stäbchen in verschiedenen Geweben zu ermitteln ist (Abb. 9). Mit der Zeit vermindert sich die Menge der Stäbchen und vermehrt sich aufs neue nur bei der Bildung von spezifischem Granulationsgewebe. Hier muß bemerkt werden, daß die allergrößte Menge von Stäbchen in den Lymphknoten und Lungen gefunden wird; in der Milz ist ihre Anzahl sogar bei Entwicklung typischer Granulome, bedeutend geringer.

Aus dem Dargelegten ist klar, daß die in allen Fällen von Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides ermittelten Mikroorganismen morphologisch und biologisch sehr ähnlich sind. Auf einige ihrer Unterschiede von den *Kochschen* Stäbchen habe ich schon in meiner Arbeit über die Ursache der Lymphogranulomatose hingewiesen. Während sie im Probiergläschen und auf Ausstrichen von einander nicht zu unterscheiden sind, besitzen die bei Lymphogranulomatose und bei Mycosis fungoides gewonnenen Mikroorganismen die Fähigkeit überaus ähnliche

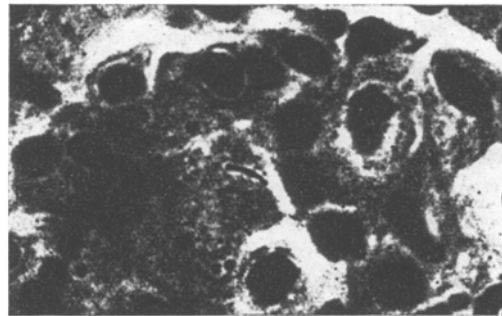


Abb. 9. Aus demselben Falle. Färbung mit Fuchsin-Brillantgrün. Ölimmersion 1/12. Projektionsokular 4. Kammerlänge 89.

Herde von Granulationsgewebe an Tieren hervorzurufen, die von der Tuberkulose durchaus verschieden sind. (Schon im Jahre 1922 hat *Ceelen* auf die morphologische Ähnlichkeit dieser zwei Prozesse hingewiesen.)

Das einzige schwierige Moment bei der Ausführung sowohl dieser als auch der beiden vorhergehenden Arbeiten (über die Ursache der Lymphogranulomatose und der Mycosis fungoides) war die Abgrenzung der gegebenen Mikroorganismen von den *Kochschen* Bacillen. Die Meinungen über die Möglichkeit Tuberkulosestäbchen aus dem Menschenblute in den verschiedenen Entwicklungsstadien der Erkrankung zu ermitteln sind bisher noch sehr unbestimmt, aber auf Grund eigener Studien kann ich nur mit dem Gedanken von *Lubarsch* einverstanden sein, daß die Möglichkeit eine viel weitere ist als man es überhaupt vermutet. Somit verringert sich wohl gar in bestimmtem Grade der Wert der bakteriologischen Blutuntersuchung, weil man immer das Vorhandensein der Tuberkulose befürchten kann und immer die Schwierigkeit der morphologischen Unterscheidung zwischen den Stäbchen vor Augen haben muß. Andererseits besteht die bakteriologische Untersuchung in den immer häufiger vorkommenden Fällen, wo man spezifische granulomatöse Vorgänge von blastomatösen abzusondern hat, in voller Kraft, besonders da, wo die Anwendung einer Biopsie unmöglich ist (larvierte oder Bauchformen). Gewiß gehört die entscheidende Bedeutung der histologischen Untersuchung von gut entwickelten Granulomen an Meerschweinchen.

Indem ich genannte Schwierigkeiten berücksichtigte, benutzte ich für die vorliegende Untersuchung Kulturen, die ich ausschließlich von den Fällen erhielt, die ich selbst seziert habe und wo irgend welche Form der Tuberkulose völlig ausgeschlossen war. Was die gleichzeitige Entwicklung der Lymphogranulomatose und Tuberkulose im menschlichen Organismus anbetrifft, so ist diese Erscheinung nach meinen Beobachtungen (über 40 Sektionen) keine häufige.

1. Die bei Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides aus dem Krankenblute und -gewebe gewonnenen Mikroorganismen erweisen sich morphologisch wie biologisch als außerordentlich ähnliche.

2. Die Ermittlung der Mikroorganismen in Form säurefester Stäbchen in Granulomen bei geimpften Tieren erlaubt sie für die gegebenen Krankheiten als spezifische zu bezeichnen.

3. Die Ermittlung der Stäbchen bei massiver Infektion in allen Organen bestätigt die früher ausgesprochene Vermutung, daß diese Erkrankungen sowohl beim Menschen, als auch bei Tieren nach dem Bakteriämietypus verlaufen.

4. Die Ermittlung säurefester Stäbchen in Geweben von Meerschweinchen, die durch kokkenartige Kultur geimpft waren, bestätigt

die Tatsache eines Überganges der kokkenartigen Kultur in eine stäbchenartige innerhalb des lebenden Organismus.

5. Durch besondere Versuche ist es bewiesen, daß zu diesem Übergange kokkenartiger, nicht säurefester Kultur in stäbchenförmige, säurefeste in vivo 48 Stunden genügen, was ungefähr dieselbe Frist ist, die zu einem Übergange der Stäbchen in Kokken in vitro nötig ist.

6. Um typische Granulome bei Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides an Meerschweinchen zu erhalten, müssen wir eine größere Menge von Kultur einführen, als zur Erzeugung tuberkulöser Veränderungen. Der Virulenz nach (was die Meerschweinchen anbetrifft) übertreffen die virulenten säurefesten Kulturen der Tuberkulose (Typus humanus und bovinus) die der Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides. Die Kokkenformen der Tuberkulose dagegen rufen bedeutend geringere Veränderungen hervor, als dieselben Formen der untersuchten Mikroorganismen. Ihre Virulenz ist in verschiedenen Fällen sehr wechselnd.

7. Die Menge der Stäbchen bei experimentellen Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides an Gewebsschnitten ist im großen ganzen kleiner, als bei mittelstarker, experimenteller Tuberkulose.

8. Die Lagerung der Stäbchen in Geweben ist bei Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides vollkommen entsprechend; sie unterscheidet sich etwas von der gewöhnlichen Bacillenlagerung bei der Tuberkulose.

9. Die Entscheidung der Frage nach der Gleichheit genannter Erreger, wie auch ihre Beziehungen zur Tuberkulose (Typus humanus et bovinus) wird nur durch genaue immun-biologische Untersuchungsmethoden möglich sein.

Nachtrag bei der Korrektur.

Beim nachfolgenden Durchsehen der Präparate erweist es sich, daß in den nach *Osol* gefärbten Schnitten die Stäbchen vollkommen entfärbt sind, in den mit *Fuchsin-Pikrinsäure* gefärbten sind die Stäbchen bedeutend blasser, in den aber mit *Fuchsin-Brillantgrün* gefärbten Schnitten behalten die Stäbchen ihre ursprüngliche fuchsinrote Färbung.
