

(Aus der Parasitologischen und vergleichend Pathologischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Berlin.)

Magenveränderungen durch eine Sekundärinfektion mit *B. enteritidis Gärtner* bei gelbfieberinfizierten Meerschweinchen.

Von

Prof. Dr. phil. et med. Max H. Kuczynski, Berlin.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Januar 1931.)

Vor Jahresfrist wurde über Versuche berichtet¹, Gelbfieber auf Meerschweinchen zu übertragen. Auf die Einzelheiten dieses im ganzen erfolgreichen Unternehmens soll hier nicht eingegangen werden, da sie eine hinreichende Darstellung gefunden haben. Es war bezeichnend und diagnostisch besonders lehrreich, daß auch bei diesen Tieren am Ende der Krankheit mit großer Regelmäßigkeit — gleich wie beim *Menschen* und den stark (*Rhesus*, *Saimiri*^{2 u. 3}) oder weniger stark (*Cebus*, *Saguinus*, *Cercopithecus*¹) empfänglichen *Affen* — akute hämorrhagische Magen-erosionen festzustellen sind. Abbildungen solcher Veränderungen, die ja an sich keine anatomische Sonderstellung besitzen, wurden veröffentlicht.

Leider zeigte sich im Verlaufe dieser Untersuchungen eine unvorhergesehene Erschwerung, die wichtig genug ist, um sie hier kurz zu beschreiben. Schon in den ersten Tierpassagen (etwa von der dritten an) trat zunächst einzeln, dann naturgemäß sich durch Überimpfung und Ansteckung ausbreitend an den Versuchstieren unserer Bestände eine vorher fehlende Sekundärinfektion mit *B. enteritidis Gärtner* auf, die uns schließlich zwang, unsere Versuche damals völlig abzubrechen. Diese Infektion ist bemerkenswert sowohl durch die sehr wahrscheinliche Art ihres Zustandekommens wie durch die anatomischen Veränderungen, die sich ihr verbinden.

Für die Entstehung schien anfänglich von wesentlicher Bedeutung, daß die Gelbfieberinfektion beim Meerschweinchen früh und stark den Magendarmschlauch krankhaft verändert. Wir haben auf ähnliche, wenn

¹ Trans. roy. Soc. trop. Med. **23**, 5 (1930).

² Kuczynski u. Hohenadel: Erreger des Gelbfiebers. Berlin: Julius Springer 1929.

³ Klin. Wschr. **9**, 3, 108 (1930).

auch nicht vollkommen übereinstimmende Verhältnisse bei den kleinen südamerikanischen Affen früher hingewiesen. Auch beim erfolgreich infizierten Meerschweinchen reagiert der Darm nervös mit schweren atonischen Zuständen, wie sie beim Rhesus vielfach nur am Magen deutlich werden, beim Mensch dagegen von uns in wenigen lang hingezogen verlaufenden Infektionsfällen schweren Charakters ähnlich beobachtet wurden (z. B. bei einer französischen Dame in Grand Popo-Dahomey u. a.).

Man kann nun an Hand einer Reihe von Beobachtungen feststellen, daß diese bedrohliche Reaktion keineswegs notwendig einer beginnenden Bauchfellentzündung entspricht oder ihr etwa folgt, wohl aber, daß eine solche in ja bekannter Weise aus ihr hervorgehen kann. Gerade die ersten erfolgreich infizierten Meerschweinchen zeigten ein mikroskopisch wie kulturell keimfreies Bauchfell und auch die weiteren Tiere der reiheweisen Verimpfung verhielten sich zumeist ebenso. Dann aber fanden sich zuerst einzelne und voneinander getrennt gehaltene Tiere, die — unabhängig von der Impfart — am Ende ihres Lebens deutliche peritonitische Veränderungen, beginnende Exsudatbildung und bakterielle Infektion zeigten. Diese Exsudate ergaben nicht immer, aber sehr oft, *Reinkulturen* von *B. enteritidis*. Die Infektion ergriff naturgemäß, wie die Versuche lehrten, schon zu einem früheren Zeitpunkte das Blut, so daß Blutüberimpfungen in die Bauchhöhle eines frischen Tieres, mehr noch solche seiner Organe verständlicherweise zu sehr schnell, oft nach 24 Stunden schon tödlichen Bauchfellentzündungen führten. Dies wurde auch bei Impfung von Rhesusaffen beobachtet. Die hier kurz dargestellten Erfahrungen lassen kaum eine andere Deutung zu, als daß es sich beim Meerschweinchen um eine Durchwanderungsperitonitis gehandelt hat, die dadurch zustande kam, daß eine *Gärtner*-Infektion vom Darme auf den Bauchraum übergegriffen hat. Ob diese sekundäre Infektion eine mehr oder weniger notwendige Folge der Gelbfiebererkrankung gewesen ist, oder ob vielmehr ein besonderer uns unbekannter Umstand unserer Versuchsbedingungen maßgeblich verantwortlich war, entzog sich zunächst unserer klaren Beurteilung, weil wir nicht imstande waren, diese Versuche hinreichend und mit allen Vorsichtsmaßnahmen zu wiederholen. Ob also Virulenzsteigerung oder mehr zufälliger Mischinfekt vorliegt, oder ob ein ganz anderer pathologischer Mechanismus hier entwickelt wird, kann auf Grund dieser Beobachtungen noch nicht sicher entschieden werden. Fragen wie die vorliegende sind innerhalb der Salmonellagruppe bekanntermaßen öfter aufgetaucht und verschieden beantwortet worden. Es muß immerhin verzeichnet werden, daß wir in unserem großen Tiervorrat weder vor noch während dieser Beobachtungen eine entsprechende Seuche hatten, daß aber nach ihrem Auftreten im Bereich der infizierten Tiere naturgemäß Kontaktinfektionen nicht ausblieben und so eine wirkliche seuchenhafte Ausbreitung stattfand.

Es war für uns sehr auffallend, daß sich mit dem Eintritt dieser Sekundärinfektion, die die Gelbfieberinfektion schnell verdrängte, der Typus des anatomischen Endzustandes vollkommen veränderte. Der mit schwarzer Suppe oder mit schwärzlichem Schleime erfüllte *Geschwürsmagen*, sei es einer mit einem oder mit vielen Geschwüren, verschwand. Dafür zeigte sich eine streng auf den Pförtnerteil des Magens begrenzte, mehr flächenhafte, schon durch die Magenwand durchschimmernde Veränderung. Der vielfach erweiterte Magen zeigte pylorisch gelagert teils einzelne dunkel schimmernde Flecke, teils eine keilförmig durchscheinende Zeichnung (Abb. 1), so daß der Pylorusteil ringförmig mehr oder weniger vollständig erfaßt wurde, an der kleinen Kurvatur schmal, an der großen



Abb. 1.

dagegen viel breiter. Schneidet man einen so stark veränderten Magen an ihr auf, so ergibt sich dem Betrachter eine schmetterlingsförmige *Nekrose* des Pförtnerabschnittes, die entweder noch vollständig oder teilweise von einem zellig fibrinösen graugelben Belage eingenommen werden kann (Abb. 2) oder sich als schwärzlich-blutig belegtes bzw. „gereinigtes“ und deutlich tiefereigefendes Geschwür darstellt (Abb. 3).

In diesem letzten, äußersten Falle bildet nur mehr eine dünne und stark mit entzündlichem Ödem durchtränkte Haut, die aufgelockerte *Muscularis* und die hauchfeine *Serosa* die Abgrenzung gegen den Bauchraum, eine Grenzscheide, die nach dem Tode nicht selten durch Andauung durchbrochen erscheint. Mikroskopische Schnittbetrachtung klärt diese Verhältnisse sofort auf.

Frühere Stufen dieser Veränderung und damit ihre Entwicklung in formaler Hinsicht sind nicht schwer zu erkennen, wenn man entsprechende Untersuchungen vornimmt. Sie zeigen, daß sich die Veränderungen aus

einem katarrhalischen sehr ausgeprägten Zustande entwickeln (Abb. 4). Dabei vermißt man keine der bekannten Erscheinungen, Umwandlung in Becherzellen, Symplasmen, Zellauswanderungen und Zellabstossungen. So führt dieser klassische Katarrh zunächst zu einer innerhalb der Lichtungen ablaufenden, sie ausfüllenden Zellabschilferung (Abb. 5). Später bildet sich ein dichtes mehrschichtiges, häufig verbackenes Zellager an der Schleimhautoberfläche.

Sehr schnell aber mündet der ganze Vorgang in Zerstörung der zunächst noch reagierenden

Schleimhautbezirke. Zuerst oberflächlich und in kleinen begrenzten Flecken, dann flächenhaft und tiefergreifend treten *Stasen* der Gefäße auf. Sie können seltener fast infarktartige

Umgrenzung annehmen. Jedoch waren leider genauere bioptische Beobachtungen technisch nicht durchführbar. Nicht selten trifft man einen Zustand, demzufolge

mehr als zwei Drittel der Schleimhaut zerstört sind und nur noch die untersten Abschnitte der Drüsen erhalten erscheinen, während der magenwärts gelegene Rest fast nur mehr aus statisch erweiterten Capillaren gebildet erscheint, die durch ihre Erweiterung eben den Raum der ausgefallenen Drüsen eingenommen haben (Abb. 6). Die Verdauung bis auf die Muskulatur folgt erst weiterhin (Abb. 7). Einige ausgewählte Lichtbilder werden diese leicht anzustellenden Beobachtungen besser verdeutlichen als es eine längere Beschreibung wohl vermöchte.

Alle die Meerschweinchen, die diesem anatomischen Vorgang unterlagen, zeigten, wie erwähnt, schon bevor es zu diesem Endbilde kam,



Abb. 2.

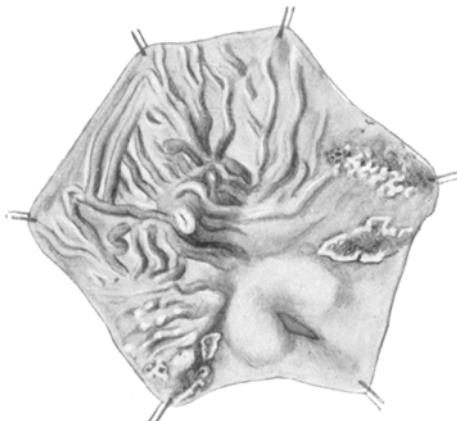


Abb. 3.

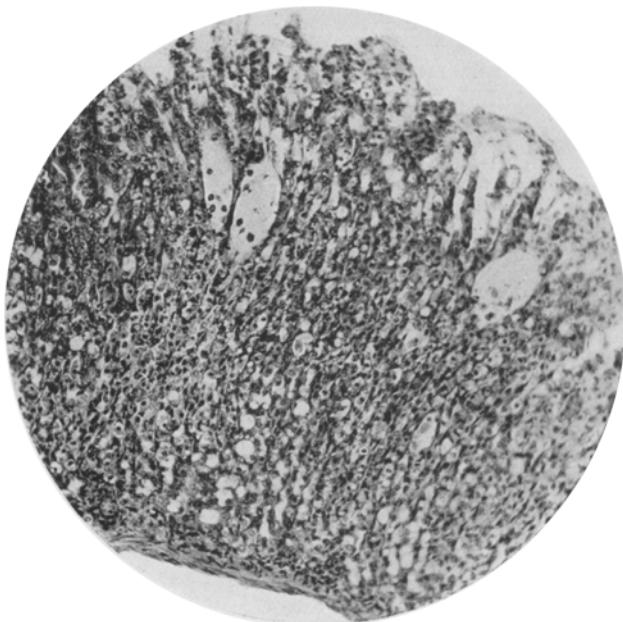


Abb. 4.



Abb. 5.



Abb. 6.



Abb. 7.

eine erhebliche Bakterämie sowie eine damit verbundene Durchsetzung der Körperorgane mit Enteritidisbakterien. Die der Oberfläche angehörigen, dürftigen oder fehlenden bakterioskopischen Verhältnisse am Magen scheinen aber nicht in dem Sinne zu sprechen, daß einfach das örtliche Vorhandensein dieser Bakterien die Magenveränderungen bewirkte. Das gesamte Bild ähnelt viel mehr, sowohl in seiner mikroskopischen wie makroskopischen Gestaltung, einer mit einer *Ausscheidung*

verbundenen *Giftwirkung* auf den Drüsenmagen und tritt gerade hierdurch in ziemlich scharfen Gegensatz zu den akuten hämorrhagischen Erosionen, die dem reinen Gelbfieber kommen. Ein ausgebretterter, aber leichterer Katarrh fehlt auch in diesem Falle nicht, wohl aber die tiefgreifenden Entzündungen und Ödematisierungen, die wir im Gefolge der *Gärtner*-Rein- oder Mischinfektion sehen und geschildert haben. Wenn von einem Bilde einer Ausscheidungsvergiftung gesprochen wurde, so geschah dies natürlich rein hypothetisch, da wir leider nicht imstande waren, etwa zugrunde liegende, im Stoffwechsel entstehende Gifte nachzuweisen. Wir möchten nur nicht einer



Abb. 8.

allzu einfachen ontologischen Auswertung dieser Erfahrungen das Wort reden.

Auffallenderweise sind die Veränderungen am Darme nicht so ausgeprägt. Ein Katarrh ist wohl mikroskopisch deutlich. Die Verhältnisse nähern sich schon bei der autoptischen Betrachtung denen, die man bei Cholera asiatica des Menschen etwa antrifft (Abb. 8). Die Feinheit der Gebilde bewirkt hier beim kleinen Nager noch leichtere Zerstörungen schon durch die Vorbereitungen der Untersuchung. Wenn also hinsichtlich des Magens die Untersuchungsmöglichkeiten beim Versuchstier denen beim Menschen weit überlegen erscheinen, so trifft dies leider

nicht in gleichem Maße für den Darm zu. Dennoch darf man wohl als Ergebnis vieler Untersuchungen zusammenfassend sagen, daß die Darmveränderungen in unserem Falle hinter denen des Magens durchaus zurücktreten.

Magenveränderungen der geschilderten Art durch *Gärtner*-Bakterien oder andere Angehörige der *Salmonella*-Gruppe sind bisher kaum bekannt geworden. Der menschlichen Pathologie sind sie allerdings nicht ganz fremd. *Ludwig Pick* hat in seinem schönen Werke über den Paratyphus die Beobachtungen in dieser Richtung zusammengestellt¹. Sie gehen schon auf *Gärtner* zurück. Die Kriegserfahrungen haben sie ergänzt. Wir können auf diese Darstellung verweisen. Jedenfalls aber findet sich auch bei menschlichen Paratyphuserkrankungen eine Gastritis, zuweilen nur als mikroskopisch erkennbarer Katarrh, zuweilen stärker ausgeprägt bis zu akut fibrinösen Oberflächenentzündungen und vielleicht sogar bis zu größeren auf die Muskulatur reichenden Gewebsabstoßungen. Wenn man im Falle dieser Beobachtungen ihre kadaveröse Entstehung hat erörtern müssen, so sind sämtliche unsere Darlegungen für das Meerschweinchen auf Gewebe gestützt, die dem getöteten oder unter unseren Augen verstorbenen Tiere entstammten und daher diesem Fehler und Vorwürfe nicht unterliegen.

Die keineswegs zufälligen Ursachen oder Voraussetzungen des hier geschilderten Ablaufes sollen in anderem Zusammenhange eine Darstellung finden.

Wir fassen unsere Ausführungen kurz zusammen.

Im Gefolge von Gelbfieberinfektion wurde bei Meerschweinchen eine Misch- oder sekundäre Infektion mit *B. enteritidis* *Gärtner* beobachtet. Sie führte zu sehr schweren entzündlichen Magenveränderungen eigenartigen Charakters, die dargelegt werden. Sie weichen von denen durchaus ab, die durch die Gelbfiebererkrankung selbst hervorgerufen werden, stimmen aber wenigstens grundsätzlich mit solchen überein, wie sie, wenn auch selten, für die entsprechende menschliche paratyphose Erkrankung beschrieben worden sind.

Mein besonderer Dank gehört dem preußischen Ministerium für Wissenschaft, Kunst und Volksbildung, das diese Untersuchungen gefördert hat. Sie wurden in Gemeinschaft mit Fräulein *B. Hohenadel* im Anschluß an die gemeinsam veröffentlichten Untersuchungen über Gelbfieber durchgeführt. Fräulein *Baubelik* unterstützte mich bestens bei der histologischen Aufarbeitung.

¹ *Pick, L.*: Der Paratyphus, 1928. Henke-Lubarsch Handbuch, Bd. 4, 2, S. 610f.