und Bäumen (*Eularia japonica*, *Artemisia*, Getreideähren, *Salix purpurea*) in Berührung kamen. Bei den Erkrankten lassen sich stets irgendwo am Körper Stiche erkennen, herrührend von einer Milbe (sechsheinige junge Ixoden; Länge 0,15–0,38, Breite 0,1–0,24 mm), die mit den bloßen Augen schwer zu sehen ist. Meist weiß man garnicht, wann und wo man von der Milbe gestochen wurde, bis man Pusteln entstehen sieht. Diese bilden sich an der Stichstelle, selbst wenn man mit der Nadel die Milbe aus der Haut herausgenommen hat.

Die Inkubationszeit nach Milbenstich beträgt etwa zehn Tage.

Die Symptome. Die Erkrankung beginnt mit Frösteln, Mattigkeit, Unwohlsein, Kopfschmerzen und Fieber. Dabei erkennt man auf der äußeren Haut (häufig auf dem Scrotum oder der Mamma, selten auf anderen Körperteilen) eine, auch zwei oder drei acne- oder unvollständig entwickelte vaccineartige, kleine Pusteln. Gleichzeitig schwellen die naheliegenden Lymphdrüsen bis zu Hasel- oder Walnußgröße an. Nach Entfernung der Pustelkruste oder nach Applikation von Salbe erkennt man ein tiefes Geschwür. Die Geschwüre, die wir (ich und Ishiwara) gesehen haben, betrugen im Durchmesser höchstens 7 mm, die Tiefe 4 mm. Die Geschwüre bei zwei Kranken waren gewehrzdündhütchen-, andere kraterförmig. Sie sind bei Berührung mit der Nadel oder Pinzette oder bei Fingerdruck auf den Rand nicht schmerzhaft und entleeren kaum merkbare oder sehr wenige weißliche, zähe Eitertropfen. Am dritten oder vierten Erkrankungstage treten hirsekorn- bis bohnen große Roseolen oder ein papulöses Exanthem auf der ganzen Haut auf. Am fünften oder sechsten Erkrankungstage erreicht das Fieber die Acme und bleibt kontinuierlich sechs oder sieben Tage lang. Darauf folgt bei leichten Fällen allmählich Abfall des Fiebers. Es ist ähnlich dem beim Abdominaltyphus, und es kommen im Acme-stadium vielfach Delirien oder Halluzinationen vor. Stets sind Milzschwellung und häufig Bronchitis, Nephritis, Verdauungsstörung, Verstopfung etc. vorhanden. In schweren Fällen stellt sich oft Pneumonie und Lungenödem ein.

Die Sterblichkeit beträgt etwa 30%.

Ueber die Tsutsugamushikrankheit hat Baelz bereits vor 27 Jahren Untersuchungen angestellt und ihr den Namen Ueberschwemmungsfieber gegeben. Damals hat er die Milbe, welche man auf der Haut der erkrankten Leute fand, für eine unschuldige Grasmilbe gehalten. Tanaka hat ferner unter meiner Leitung ein durch Methylenblau färbbares, pigmenthaltiges Plasmodium im Blute eines Kedanikranken gefunden. Später aber hat er als Ursache der Krankheit den *Bacillus proteus* angegeben. Kitasato hat die von ihm in den roten Blutkörperchen der Tsutsugamushikranken gefundenen, birn- oder halbmond- sowie S-förmigen, durch Löffler'sches Methylenblau unfärbbaren Gebilde, von ihm Tsutsugamushi-Plasmodium genannt, für den Erreger der Krankheit gehalten. Nakanishi, Ikehara, Watsuji, Sawada dagegen haben sämtlich wegen der Unbeweglichkeit und Unfärbbarkeit dieses Plasmodium Kitasatos als Kunstprodukt betrachtet und ihm eine Rolle als Krankheitserreger völlig abgesprochen. Asakawa und Miyajima bekamen bei der Tsutsugamushiforschung in bezug auf Protozoenbefund ein ganz negatives Resultat, konnten dagegen Coliarten aus einigen Kranken kultivieren, die gegen das Serum der Kranken hochagglutinierend sein und einen gewissen ätiologischen Wert besitzen sollten.

Nach alledem ist die Ursache der Tsutsugamushi- resp. Kedanikrankheit bis jetzt noch völlig unbekannt geblieben.

Im vorigen Sommer habe ich und mein Assistent Dr. Ishiwara bei sechs Kranken die Geschwüre und das Blut sowohl bakteriologisch als auch auf Protozoen, und ferner eine Pustelkruste, zwei Geschwürkrusten von drei Tsutsugamushikranken, sowie Lymphdrüsen, Milz, Leber, Nieren und Lungen von fünf Verstorbenen untersucht.

1. Bakteriologische Untersuchung. Wir konnten aus Geschwüren und Blut von sechs Kranken 16 Arten von Bakterien, und zwar sechs Arten Bacillen, acht Arten Mikrokokken und zwei Arten Hefe rein züchten, die aber nicht bei allen Kranken gemeinsam vorkommen. Bei einem haben wir eine Proteusart aus dem Blut und eine Coliart aus dem Geschwür isoliert. Diese beiden Organismen zeigten gegen das Serum zweier Tsutsugamushikranken bei 500facher Verdünnung deutlich Agglutination. Aber einerseits bei der Seltenheit der Bacillen, und da andererseits die beiden Bacillen fast gleiche Agglutination zeigen, obwohl die Coliart bei Meerschweinchen pathogen war, glauben wir, daß keine von beiden irgend welche ätiologische Bedeutung besitzt.

2. Protozoenuntersuchung. Im hängenden Tropfen des Blutes oder der Geschwürsmasse der Tsutsugamushikranken, gemischt mit physiologischer Kochsalzlösung, sieht man außer normalen Zellen und Gewebelementen der entzündlichen Prozesse sehr stark lichtbrechende, keulen- oder spindelförmige Gebilde,

Aus dem Hygienischen Institute der Universität in Tokio.

Vorläufige Mitteilung über die Aetiologie der Tsutsugamushi- (Kedani-) Krankheit (Ueberschwemmungsfieber nach Baelz).

Von Prof. M. Ogata.

Die Tsutsugamushikrankheit kommt in Japan in den Provinzen Niigata und Akita alljährlich von Juni bis Oktober vor. Sie befällt Leute, welche sich in einem bestimmten Flußgebiete (Inseln oder Ufer) aufgehalten haben oder dort mit den Gräsern

welche mäßig lebhaft, schwingende und drehende oder lokomotorische Eigenbewegung machen. Sie sind 1,5–7 μ lang, 0,4–2 μ breit. Man sieht oft bei den Körperchen einen Längsspalt in der Mitte und feine, kurze Fäden an den spitzen Enden (Fig. 1, gefärbtes Blutpräparat). Diese spindel- oder keulenförmigen Körperchen scheinen mir aus den weiter unten erörterten Gründen Keimlinge, resp. Sporozoiten zu sein.

Fig. 1.

Ferner sieht man noch kleine, einige μ -große Bläschen, welche ebenfalls schwingende Bewegung ausführen, während die zerfallenen Bläschen wirkliche Fortbewegung zeigen. In rote Blutkörperchen sieht man oft jene spindelförmigen Körperchen oder die letztgenannten Bläschen eindringen (Fig. 1). Einige sehr kleine μ -große, helle und pigmenthaltige, dunkle (amöboide) Zellen — zuweilen fehlt das Pigment — machen amöboide Bewegung. Auch kommen über 50 μ -große, amöboide Zellen sowohl

im Blut als in der Geschwürsmasse vor. Bei solchen amöboiden Zellen über 20 μ habe ich die amöboide Bewegung nicht gesehen. Kern und Vakuolen sind meist deutlich.

In ungefärbten Deckglaspräparaten aus dem Geschwür (in Glycerin oder, nach Trocknen an der Luft, in Canadabalsam) sieht man außer nekrotischen Gewebeelementen verschieden große, amöboide Zellen, welche mehr oder weniger Pigment bzw. pigmenthaltige, kristallähnliche Cysten oder stark lichtbrechende, sporozoitenförmige Körperchen besitzen. Außerdem sieht man in der nekrotischen Masse oder innerhalb dieser beiden Elemente freiliegende, die Größe eines roten Blutkörperchens erreichende, runde, selten keulenförmige Gestalt besitzende Kügelchen sehr reichlich zerstreut, welche teils glänzend und violett-schimmernd, teils schwärzlich und in ihren mittleren Teilen hell aussehend, liegen.

In diesen hellen Bläschen lassen sich bei weiterer Vergrößerung zwei Arten von Cysten unterscheiden, indem sich bei einer Blase im Innern eine oder mehrere Tochterblasen, bei anderen stark lichtbrechende, nadelnartige Büschel bilden, welche durch die Blasenmembran hindurch nach außen stechapfel- oder sternförmig ausstrahlen. Sie kommen in der Geschwürsmasse hier und da mit oder ohne Cystenmembran vor (vgl. Fig. 2 o). Aus den nadel-

Fig. 2.

förmigen Gebilden entstehen bei weiterer Entwicklung und Vergrößerung wieder amöboide Zellen, in welchen sich die genannten Bläschen bilden. Auch sieht man im Innern von mäßig großen, nadelnartigen Gebilden öfters violett glänzende Bläschen (Cyste) (Fig. 2 oc). Dies stachelförmige Gebilde scheint eine Schizogonieknospe zu sein.

Aus den dunklen Bläschen (Fig. 2 s) scheinen bei der Entwicklung dunkle, pigmenthaltige, amöboide Zellen gebildet zu werden, welche

Fig. 3.

sich allmählich weiter vergrößern und dann eine pigmenthaltige Cyste sowie glänzende, sporozoitenähnliche Körperchen im Innern bilden.

In ungefärbten Präparaten aus der Geschwürsmasse der Tsutsugamushikranken sieht man hier und da verschieden große, meist ovale Cysten. (Fig. 3; 1, 2.)

Bei 1 sieht man dicht am Makrogamet schwärzliche, halbmondförmige Körperchen, anscheinend Microgameten, liegen. Cyste 2 zeigt sich vollständig geschlossen und hat eine helle, hyaline Membran (Oocyste). Im Innern liegen reichlich Bläschen (Tochtercyste). Bei dem Makrogamet betrug die Länge 17 μ , die Breite 9 μ , beim anliegenden Mikrogamet 17 μ (der breiteste Teil 3,4 μ); bei der Oocyste 2 endlich 27,2 μ bzw. 20,4 μ .

In gefärbten Präparaten der Geschwürsmasse oder des Blutes (Romanowsky oder Giemsa) sieht man ebenfalls kleine, sich schwach färbende, pigmenthaltige, amöboide Zellen, ohne deutlichen Kern und Vakuolen. Bei mittelgroßen amöboiden Zellen (etwa wie rote Blutkörperchen oder noch größer) sieht man Kern und Vakuolen deutlich. Bei den großen amöboiden Zellen, welche bei rundlicher Form etwa 40 μ , bei länglicher über 80 μ messen, sind Kern und Vakuole meist deutlich. Ich habe auch in Blut-

präparaten 178 μ lange und 136 μ breite, ovale, amöboide Zellen mit einem Kern, zwei Vakuolen und eine kristallähnliche Cyste gesehen.

Die Formen der amöboiden Zellen sind sehr mannigfaltig, wie die anderer Amöben. Die kleineren amöboiden Zellen färben sich nach Romanowsky blau; bei den großen färbt sich das Endoplasma blau und feinkörnig, während sich das Ectoplasma sowie die Fortsätze violett färben und eine netzartige Beschaffenheit zeigen. Innerhalb des Endoplasma sieht man oft zwei oder mehrere kleine, kernartige, ebenfalls violett gefärbte Gebilde. Sie scheinen nach außen zu wandern und schließlich sich von der Mutterzelle zu trennen. Fig. 4 stammt von einem Geschwür eines Tsutsugamushikranken. Man sieht an einem Fortsatz eine hyaline Blase c, und kleine kernartige Gebilde a. A ist eine amöboide Zelle, b Blutkörperchen.

Fig. 4.

Sowohl im Blut als auch in Geschwürspräparaten sieht man mäßig große amöboide Gebilde, welche im Jugendstadium bläulich gefärbt sind und im Innern ziemlich viel lichtbrechende Körperchen enthalten; sie bilden in einem späteren Stadium wahrscheinlich spindel- oder keulenförmige Keimlinge, Sporozoiten (Fig. 1s). Sie sind mit geringen Ausnahmen unfärbbar.

In den gefärbten Präparaten des Blutes von einem Kedanikranken sah ich hier und da mehrere hundert oder tausend Sporozoiten, welche meist in das Blutplasma, zum Teil in die roten Blutkörperchen eingedrungen sind. (Fig. 1.) Diese Sporozoiten vergrößern sich allmählich und nehmen bald eine ovale oder rundliche Form an. Daneben fand ich in demselben Präparate massenhaft nackte oder kapselhaltige, rundliche oder ovale, hefeähnliche Gebilde, Schizogonien, welche teils aus Sporozoiten direkt, teils aus im gleichen Präparate reichlich vorhandenen Schizogonienknospen gebildet zu sein scheinen. Die Schizogonie färbt sich deutlich, die äußere Hülle (Kapsel) wenig (Fig. 1s). Solche Schizogonien sehen wie Hefe aus. Sie scheinen sich auch durch Teilung zu vermehren. Auch findet man oft rote Blutkörperchen, welche derartige junge, amöboide Zellen resp. Schizogonien enthalten (Fig. 1a). Ihr Durchmesser ohne oder mit Kapsel beträgt durchschnittlich 5 μ . Der Kern oder Kernkörperchen ist bei den meisten Schizogonien deutlich.

In anderen gefärbten Blutpräparaten von einem Tsutsugamushikranken sieht man (Fig. 5) in den roten Blutkörperchen eindringende,

Fig. 5.

noch nicht enthäutete Sporozoiten s und wieder in anderen Blutkörperchen den Kapselrest r und enthäutete junge, amöboide, stark blau gefärbte Zellen a. Auch kommen enthäutete, junge, amöboide Zellen in roten Blutkörperchen vor, welche noch mit der abgestreiften Kapsel zusammenhängen. Solche aus Sporozoiten ausschüpfenden, jungen, amöboiden Zellen sowie Schizogonien sieht man reichlich auch im Blutplasma; und die im Blute und in der Geschwürsmasse enthaltenen, amöboiden Zellen sind bald rundlich oder länglich, bald färben sie sich stärker oder schwächer blau oder rot nach Romanowsky, bald besitzen sie runde, bläschenförmige oder dunkle, kristallähnliche Cysten etc. Auch gibt es im Blute oder in der Geschwürsmasse solche Gebilde, welche die Gestalt von Diatome vulgare (Ookinete?) zeigen.

Die amöboiden Zellen aus dem Blute eines Tsutsugamushikranken (Fig. 6) zeigen hyaline Fortsätze und Vakuolen deutlich, aber der K ist undeutlich oder so klein, wie ein Pigmentpartikel.

Fig. 6.

Auch fand ich in einigen Blutpräparaten bohnenförmige oder sphärische Gebilde von Gametocyten; ferner verschieden große und verschieden geformte, nadel-, faden-, sowie bandförmige Cysten enthaltende Gebilde (Schizogoniecyste), aus welcher anscheinend Schizogonien entstehen.

Weißer Blutkörperchen sind im Blute der Tsutsugamushi-(Kedani-) kranken meist sehr vermindert.

In den nach Romanowsky, Giemsa oder mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnittpräparaten der Lymphdrüsen von Tsutsugamushi-(Kedani-)Kranken oder -Leichen sieht man in der Drüsen-substanz hier und da reichliche Ansammlung von kleinkernigen Zellen und auch nekrotische Stellen. Außerdem liegen sehr reichlich verschieden große und verschieden geformte, amöboide Zellen zwischen den Drüsenzellen zerstreut. Auch kommen kleine, amöboide, pigmenthaltige Zellen vor, welche einige μ , sowie große, welche (bei rundlicher Form) etwa 40 μ betragen (Fig. 7). Der Kern, resp. das Kernkörperchen ist intensiver gefärbt als das Protoplasma, welches homogen aussieht. Die Vacuolen sind bei den meisten Zellen deutlich. Form und Größe der amöboiden Zellen sind sehr mannigfaltig, wie Fig. 7: 1, 2 u. 3.

Fig. 7.

Sehr auffallend schien es mir, daß sich bei den erwähnten amöboiden Zellen im Innern oft eine oder mehrere leicht erkennbare Blasen (Cysten) finden, welche homogen aussehen und sich intensiv färben (Fig. 7, 4). In der Mitte ist nur eine mäßig große Cyste, ringsherum befindet sich der Zellenrest und am Rande ein Kern. In der Drüsen-substanz der Inguinal- und Achseldrüsen von einem Tsutsugamushikranken fand ich sehr reichlich angesammelte, bis zu 60 μ große Cysten (Fig. 8 c). Im Innern der Cyste sind bräunlich gefärbte, nadel-förmige Büschel enthalten, welche keine Eisenreaktion (verdünnte Salzsäure und gelbe Blutlaugensalzlösung) ergaben. Man sieht in demselben Präparate

Fig. 8.

die Cyste in der pigmenthaltigen Zelle entstehen (Fig. 8 p). In der Milz, Leber, den Nieren und Lungen der Tsutsugamushi-(Kedani-)Kranken sind ebenfalls hier und da verschiedene amöboide Protozoen sowie Cysten vorhanden. Besonders habe ich in den Nieren (Sammelkanal) weinbeerenähnliche Cysten gesehen; ebenso auch in der Milz eines Kranken reichlich pigmenthaltige Zellen, sowie Mikrogametfäden, welche zum Teil mit dem Zellenrest in Verbindung stehen.

(Schluß folgt).